

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 615**

51 Int. Cl.:

G01N 1/31	(2006.01)
G01N 35/00	(2006.01)
B01F 11/00	(2006.01)
B01L 3/00	(2006.01)
G01N 35/10	(2006.01)
B01L 7/00	(2006.01)
B01L 9/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077648**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102183**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13815496 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2938995**

54 Título: **Elementos oponibles y sistema de procesamiento de muestras automatizado con elementos oponibles**

30 Prioridad:

26.12.2012 US 201261746078 P
 26.12.2012 US 201261746085 P
 26.12.2012 US 201261746087 P
 26.12.2012 US 201261746089 P
 26.12.2012 US 201261746091 P
 14.03.2013 US 201313831255

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

73 Titular/es:

VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC. (100.0%)
 1910 E. Innovation Park Drive
 Tucson, Arizona 85755, US

72 Inventor/es:

OTTER, MICHAEL;
KRAM, BRIAN H.;
JONES, JESSICA;
MARTIN, CARL;
MARSHALL, KEVIN DAVID;
TSE, CHRISTINE y
HARRISON, JOSHUA DAVID KENNETH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 634 615 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

Elementos oponibles y sistema de procesamiento de muestras automatizado con elementos oponibles

5 CAMPO TÉCNICO

Esta divulgación se refiere a sistemas para tratamiento de muestras portadas en un portaobjetos de microscopio para análisis. En particular, la divulgación se refiere a un portaobjetos de microscopio que porta sistemas de procesamiento de muestras y métodos de procesamiento de dichas muestras.

10

ANTECEDENTES

Han sido desarrolladas una amplia variedad de técnicas para preparar y analizar muestras biológicas. Técnicas de ejemplos incluyen microscopía, análisis de micromatrices (por ejemplo, análisis de micromatriz de proteínas y ácidos nucleicos), y métodos espectrométricos de masa. Las muestras son preparadas para el análisis aplicando uno o más líquidos a las muestras. Si una muestra es tratada con múltiples líquidos, tanto la aplicación como la posterior retirada de cada uno de los líquidos puede ser importante para producir muestras adecuadas para el análisis.

15

El documento WO 2011/060387 A1 da a conocer un dispositivo de procesamiento de muestras, que comprende un portaobjetos situado en una pletina de soporte de portaobjetos que comprende un calentador y un elemento oponible sujeto mediante un actuador de elemento oponible.

20

El documento US 2006/019302 A1 presenta un método y un aparato de contacto de una muestra biológica con una solución. En este documento, el método comprende las etapas de mover una superficie curvada empapada con la solución en proximidad a la muestra biológica con lo que la distancia que separa la superficie curvada empapada y la muestra biológica es suficiente para formar una capa de menisco líquido móvil entre las dos. El dispositivo comprende una plataforma para portar portaobjetos de microscopio que tiene una muestra biológica en el mismo; una tapa de traslación que tiene una superficie inferior curvada situada por encima de la plataforma y que está en proximidad a una muestra biológica cuando está en funcionamiento; medios para mover la tapa de traslación hacia atrás y hacia delante por encima de la muestra biológica; y medios para aplicar y retirar líquido a y desde la tapa.

25

30

El documento US 2011/305842 A1 describe un dispositivo de procesamiento de portaobjetos adaptado para suministrar una sustancia a una superficie de montaje de un portaobjetos que porta la muestra, en donde la sustancia es contrastada con un elemento oponible sujeto mediante un dispositivo portador oponible. El elemento oponible es traccionado hacia el portaobjetos mediante la sustancia que se puede extender a lo largo de la superficie de montaje a medida que el elemento oponible es aplanado.

35

El documento USD 6,485,981 B1 da a conocer un método y un dispositivo para incubar un reactivo líquido con puntos de objetivo en un sustrato de micromatriz. Una cubierta deformable situada sobre la superficie del sustrato de micromatriz que tiene los puntos de diana con el reactivo líquido entre el sustrato de micromatriz y la cubierta deformable, y un dispositivo es utilizado para aplicar una fuerza a la cubierta deformable. En este documento, la mezcla de los reactivos líquidos se realiza cambiando la altura de los espaciadores flexibles. Siempre y cuando no sean presionados, los espaciadores muestran la misma altura.

40

El documento WO 2011/139978 A1 describe un dispositivo de coloración automatizado que comprende un elemento oponible y una extensión de mezcla. El elemento oponible se mueve sobre un portaobjetos para mover una banda de líquido utilizando la acción de la capilaridad. En este documento, el elemento oponible tiene una porción descendida en el medio de tal manera que la altura del hueco de capilaridad es más pequeña, por tanto facilitando la mezcla lateral.

45

50

Los portaobjetos de microscopio que portan muestras biológicas, por ejemplo, secciones de tejido o células, son a menudo tratados con uno o más tintes o reactivos para añadir color y contraste a las de otro modo células o componentes de célula transparentes o invisibles. Las muestras pueden prepararse para el análisis mediante la aplicación de tinte manualmente u otros reactivos a portaobjetos portadores de muestras. Este proceso de trabajo intensivo a menudo resulta en un procesamiento inconsistente debido a las técnicas individuales entre los técnicos de laboratorio.

55

Las máquinas automatizadas de "inmersión y remojado" sumergen muestras en líquidos mediante una técnica similar a técnicas de inmersión manuales. Estas máquinas automatizadas pueden procesar muestras en grupos sumergiendo bastidores que portan portaobjetos de microscopio en baños abiertos. Desafortunadamente, el trasvase de líquidos entre contenedores lleva a la contaminación y degradación de los líquidos de procesamiento. Lo que es peor, las células que se desprenden de los portaobjetos portadores de la muestra pueden provocar la contaminación de otros portaobjetos en los baños líquidos. Estos tipos de procesos también utilizan volúmenes excesivos de líquidos, resultando en unos costes de procesamiento relativamente altos cuando los reactivos deben cambiarse para reducir la posibilidad de una contaminación cruzada de la muestra. Los contenedores abiertos

60

65

también son proclives a pérdidas por evaporación y una degradación oxidativa del reactivo lo cual puede alterar de forma significativa la concentración y la efectividad de los reactivos, resultando en un procesamiento inconsistente.

5 Puede ser difícil procesar muestras sin producir volúmenes significativos de desechos que pueden requerir una manipulación y eliminación especiales.

Los procesos inmunohistoquímicos y de coloración por hibridación in situ son utilizados a menudo para preparar muestras de tejido. La velocidad de coloración inmunohistoquímica y de hibridación in situ de tejido fijo seccionado en un portaobjetos de microscopio está limitada por la velocidad a las cuales las moléculas (por ejemplo, biomoléculas conjugadas) se pueden difundir en el tejido fijado de una solución acuosa situada en contacto directo con la sección de tejido. El tejido es a menudo "fijado" inmediatamente después de la escisión situándolo en una solución de un 10% de formaldehído, la cual preserva el tejido de una destrucción autocatalítica por enlace cruzado de la mayoría de la proteína a través de puentes de metileno. Este tejido de enlace cruzado puede presentar muchas barreras adicionales a la difusión, incluyendo las membranas bicapa lípidas que encierran células individuales u orgánulos. Las biomoléculas conjugadas (anticuerpo o moléculas sonda de ADN) pueden ser relativamente grandes, variando en tamaño desde unos pocos kilodalton, que las restringen a difundirse lentamente en el tejido sólido con tiempos típicos para una difusión suficiente que está en el rango de varios minutos a unas pocas horas. Las condiciones de incubación típicas son 30 minutos a 37 grados centígrados. La velocidad de coloración es a menudo conducida por el gradiente de concentración de manera que la velocidad de coloración puede incrementarse incrementando la concentración del conjugado en el reactivo para compensar la difusión lenta. Desafortunadamente, los conjugados son a menudo muy caros, de manera que incrementar su concentración es un desperdicio y no es viable económicamente. Adicionalmente, la cantidad excesiva de conjugado que es llevado al tejido, cuando se utilizan altas concentraciones, es atrapado en el tejido, es difícil de enjuagar, y causa altos niveles de coloración de fondo no específica. Con el fin de reducir el ruido debido a la coloración de fondo no específica e incrementar la señal de la coloración específica, se utilizan a menudo bajas concentraciones de conjugado con largos tiempos de incubación para permitir al conjugado unirse sólo en los lugares específicos. Los instrumentos de coloración histológica a menudo utilizan volúmenes relativamente grandes de reactivos (100 µL) en un volumen de 300 µL de tampón. Algunos instrumentos convencionales mezclan el reactivo alternando chorros de aire tangenciales sobre una capa de aceite de superposición que gira y contra gira cuando contacta con los chorros de aire alternantes, por tanto transmitiendo un movimiento en el volumen acuoso subyacente. Esta mezcla es lenta y no particularmente vigorosa, y puede crear pérdidas por evaporación significativas, especialmente a las elevadas temperaturas que son necesarias a menudo. Grandes volúmenes de líquido de enjuague son utilizados para desplazar físicamente grandes volúmenes de reactivo, que están cubiertos con aceite. Éste procedimiento de enjuague produce grandes volúmenes de líquido de desecho, el cual puede ser un deshecho peligroso.

35 RESUMEN DE LA TECNOLOGIA

Al menos algunos modos de realización de la tecnología son dirigidos a sistemas de procesamiento de muestras biológicas capaces de procesar muestras cortadas en portaobjetos. Los sistemas de procesamiento de muestras pueden suministrar, de forma secuencial, portaobjetos y superficies opuestas (oponible) a estaciones de procesamiento de muestras. Las estaciones de procesamiento de muestras pueden utilizar elementos oponibles y temperaturas de procesamiento para la coloración histológica, la coloración inmunohistoquímica, y la coloración de hibridación in situ, u otros protocolos de procesamiento de muestras. En algunos modos de realización, los elementos oponibles son superficies o elementos oponibles capaces de manipular una o más sustancias en un portaobjetos. Manipular una sustancia en forma de un fluido puede incluir extender fluido, desplazar una película delgada de fluido, o de otro modo alterar un bolo de fluido, una banda de fluido, o una película delgada, tal y como se utilizan el presente documento, el término "fluido" es idéntico al término "líquido".

Al menos algunos modos de realización de la tecnología están dirigidos a un sistema que contacta una muestra biológica con un líquido moviendo un elemento oponible en contacto con el líquido. Una distancia que separa una superficie empapada no plana (por ejemplo curvada) del elemento oponible y un portaobjetos que porta la muestra es suficiente para formar una capa de menisco de líquido entre la superficie empapada y el portaobjetos. La capa de menisco contacta al menos una porción de la muestra biológica y se mueve a través del portaobjetos utilizando capilaridad y otras acciones manipulativas.

La capa de menisco, en algunos modos de realización, puede ser una película de fluido relativamente delgada, una banda de fluido, o similares. El elemento oponible es móvil a posiciones diferentes con respecto al portaobjetos y puede acomodar diferentes volúmenes de líquido que forman la capa de menisco. La acción de capilaridad puede incluir, sin limitación, movimiento de la capa de menisco debido al fenómeno de arrastramiento de forma espontánea del líquido a través del hueco entre la superficie oponible empapada curvada y el portaobjetos debido a fuerzas de adhesión, fuerzas de cohesión, y/o tensión superficial. El elemento oponible puede manipular (por ejemplo, agitar, desplazar, etc.) el líquido para procesar la muestra utilizando volúmenes relativamente pequeños de un líquido para ayudar a gestionar los desechos y para proporcionar un procesamiento consistente. Las pérdidas por evaporación si las hubiese, pueden ser gestionadas para mantener un volumen deseado de líquido, una concentración de reactivo, o similares. Se pueden utilizar volúmenes de líquido relativamente bajos para procesar las muestras para un deshecho de líquido reducido.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

5 La siguiente descripción y ejemplos ilustran algunas disposiciones que no son parte de la invención reivindicada. Los mismos números de referencia se refieren a partes o actos similares a lo largo de las distintas vistas, a menos que se especifique lo contrario.

La figura 1 es una vista lateral de un actuador de elemento oponible que sujeta un elemento oponible.

10 La figura 2 es una vista isométrica de una estación de procesamiento de muestras preparada para procesar una muestra en un portaobjetos.

La figura 3A es una vista isométrica lateral izquierda superior frontal de una pletina de soporte del portaobjetos que soporta un portaobjetos.

15 La figura 3B es una vista isométrica lateral izquierda superior frontal de la pletina de soporte del portaobjetos de la figura 3A preparada para soportar un portaobjetos.

20 La figura 4 es una vista isométrica lateral izquierda inferior frontal de la pletina de soporte del portaobjetos de la figura 3A.

La figura 5 es una vista inferior de la pletina de soporte del portaobjetos de la figura 3A.

25 La figura 6A es una vista isométrica en sección transversal de la pletina de soporte del portaobjetos tomada a lo largo de la línea 6A-6A de la figura 5.

La figura 6B es una vista en sección transversal de la pletina de soporte del portaobjetos tomada a lo largo de la línea 6B-6B de la figura 5.

30 La figura 7 es una vista en planta superior de una estación de procesamiento de muestras que soporta un portaobjetos portador de muestras.

La figura 8 es una vista en sección transversal de una porción de la estación de procesamiento de muestras tomada a lo largo de la línea 8-8 de la figura 7.

35 La figura 9 es una vista en sección transversal de una porción de la estación de procesamiento de muestras tomada a lo largo de una línea 9-9 de la figura 7.

40 La figura 10 es una vista en sección transversal de una pletina de soporte del portaobjetos tomada a lo largo de la línea 10-10 de la figura 7.

La figura 10A es un diagrama de posición a lo largo de una superficie de contacto de un soporte de portaobjetos con respecto a la energía térmica conducida a un portaobjetos.

45 La figura 10B es un diagrama de posición a lo largo de la superficie de contacto del portaobjetos con respecto a la temperatura de la superficie de contacto.

La figura 10C es un diagrama de posición a lo largo de una superficie superior de un portaobjetos con respecto a la temperatura de la superficie superior del portaobjetos.

50 La figura 11 es una vista en planta superior de zonas de calentamiento producidas en una superficie de soporte de portaobjetos del elemento de soporte.

La figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra un método de calentamiento de un portaobjetos.

55 La figura 13 ilustra una pletina de soporte del portaobjetos y un conjunto dispensador.

La figura 14 es un diagrama de volumen de equilibrio de un líquido en un portaobjetos con respecto a la velocidad de evaporación total del líquido.

60 La figura 15 es un diagrama de tiempo con respecto a la cobertura de líquido.

Las figuras 16A y 16B son vistas lateral y superior de una banda estrechada de líquido en un extremo del hueco entre un elemento oponible y un portaobjetos.

65 Las figuras 17A y 17B son vistas lateral y superior de la banda extendida del líquido.

ES 2 634 615 T3

- Las figuras 18A y 18B son vistas lateral y superior de la banda del líquido que contacta con una muestra biológica.
- Las figuras 19A y 19B son vistas lateral y superior de la banda de líquido entre el elemento oponible y una región del portaobjetos adyacente a una etiqueta.
- 5 Las figuras 20A y 20B son vistas lateral y superior de la banda estrechada del líquido en un extremo de un hueco adyacente a la etiqueta del portaobjetos.
- La figura 21 es una vista isométrica de un elemento oponible.
- 10 La figura 22 es una vista en planta superior del elemento oponible de la figura 21.
- La figura 23 es una vista en alzado lateral del elemento oponible de la figura 21
- 15 La figura 24 es una vista detallada de una porción del elemento oponible de la figura 23.
- La figura 25 es una vista en planta de un portaobjetos portador de muestras que ilustra un ejemplo de coloración no uniforme.
- 20 La figura 26 es una vista en planta de un portaobjetos portador de muestras que ilustra otro ejemplo de una coloración no uniforme.
- La figura 27 es un diagrama de una media en tiempo real de concentración de reactante en el eje x con respecto a la velocidad de reacción en el eje y para un ejemplo de reacción de procesamiento de muestras durante un periodo de procesamiento.
- 25 La figura 28 es una vista isométrica de un elemento oponible de acuerdo con un modo de realización de la tecnología divulgada.
- 30 La figura 29 es una vista en planta superior del elemento oponible de la figura 28.
- La figura 30 es una vista en alzado lateral del elemento oponible de la figura 28.
- 35 La figura 31 es una vista detallada de una porción del elemento oponible de la figura 30.
- La figura 32 es una vista en planta de un portaobjetos adecuado para el uso con un elemento oponible de la figura 28.
- 40 La figura 33 es una vista en alzado lateral, parcialmente esquemático, de un conjunto de procesamiento de muestras que incluye el elemento oponible de la figura 28 y cargada con el portaobjetos de la figura 32 de acuerdo con un modo de realización de la tecnología divulgada.
- 45 La figura 34A es una vista en alzado lateral del elemento oponible de la figura 28 y del portaobjetos de la figura 32 en un primer estado final.
- La figura 34B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 34B-34B en la figura 34A.
- La figura 34C es una vista ampliada del hueco portador de fluido de la figura 34B con una inclinación exagerada.
- 50 La figura 35A es una vista en alzado lateral del elemento oponible de la figura 28 y del portaobjetos de la figura 32 en un estado intermedio.
- La figura 35B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 35B-35B en la figura 35A.
- 55 La figura 35C es una vista ampliada de un hueco portador de fluido de la figura 35B.
- La figura 36A es una vista en alzado lateral del elemento oponible de la figura 28 y del portaobjetos de la figura 32 en un segundo estado final.
- 60 La figura 36B es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 36B-36B de la figura 36A.
- La figura 36C es una vista ampliada del hueco portador de fluido de la figura 36B con una inclinación exagerada.
- 65 La figura 37 es una vista en planta de un portaobjetos portador de muestras que ilustra un ejemplo de una coloración relativamente uniforme.

La figura 38 es una vista en planta de un portaobjetos portador de muestras que ilustra otro ejemplo de una coloración relativamente uniforme.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA TECNOLOGIA

5 La figura 1 muestra un actuador 525 de elemento oponible que incluye un receptor 480 de elemento oponible y un mecanismo 530 de accionamiento. El receptor 480 de elemento oponible sujeta un elemento 470 oponible que puede ser utilizado para manipular y dirigir una serie de líquidos a una muestra. El receptor 480 de elemento oponible puede incluir una pinza 536 y un cuerpo 540 principal. La pinza 536 incluye un par de garras 542A, 542B que cooperan para mantener un extremo 950 de montaje del elemento 470 oponible. El elemento 470 oponible incluye un cuerpo 541 principal que se extiende a un extremo 543 de captación. El cuerpo 541 principal está acoplado de forma pivotante al mecanismo 530 de accionamiento mediante un pivote 550. El mecanismo 530 de accionamiento puede incluir un conjunto 560 de conexión y un conjunto 562 de actuador lineal. El conjunto 560 de conexión incluye un pivote 550, el cual permite el giro con respecto a uno o más ejes de rotación (por ejemplo, dos ejes de rotación) y puede incluir uno o más rodamientos de bolas, pivotes, bisagras u otras características que proporcionen el movimiento deseado. El conjunto 562 de actuador lineal puede incluir un dispositivo 570 de accionamiento energizable (por ejemplo, un motor de avance por pasos, un motor de accionamiento, un solenoide, etc.), un elemento 572 que se puede mover (por ejemplo, un husillo principal, una varilla de accionamiento, etc.), y un conjunto 574 de rail (por ejemplo, un conjunto de carro/rail, un conjunto de rail lineal con cojinete de bolas con jaula, etc.).

El receptor 480 del elemento oponible puede ser accionado por el conjunto 562 de actuador lineal a través del conjunto 560 de conexión. El conjunto 562 de actuador lineal puede retraerse, y una leva(s) estacionaria (por ejemplo, una leva 575 de la figura 2) puede acoplarse a pasadores 576, 578 y accionar el receptor 480 de elemento oponible a una configuración abierta. Tal y como se ilustra en la figura 1, el receptor 480 de elemento oponible en la configuración abierta puede sujetar de forma holgada el elemento 470 oponible. El receptor 480 de elemento oponible puede moverse a una configuración cerrada mediante uno o más miembros de desviación (por ejemplo, muelles, actuador es neumáticos, etc.). A medida que el conjunto 562 de actuador lineal se extiende, los pasadores 576, 578 pueden moverse hacia arriba o uno hacia otro de tal manera que los miembros de desviación cierran el receptor 480 de elemento oponible.

El actuador 525 de elemento oponible puede también incluir, sin limitación, uno o más sensores para detectar la presencia del elemento 470 oponible, la posición del elemento 470 oponible, una o más características de un líquido de procesamiento cubierto por el elemento 470 oponible, o similares. Los sensores pueden incluir, sin limitación, sensores de contacto, sensores electromecánicos, sensores ópticos, o sensores químicos que pueden estar acoplados a o incorporados en el receptor 480 del elemento oponible u otro componente adecuado. El número, posiciones, y configuraciones de los sensores se pueden seleccionar para lograr la funcionalidad de monitorización deseada.

La figura 2 es una vista isométrica de un módulo 430 de empapado que sostiene un portaobjetos 243. El módulo 430 de empapado incluye un actuador 525 de elemento oponible, una pletina 601 de soporte de portaobjetos, y un conjunto 606 distribuidor. El actuador 525 del elemento oponible en un estado de rodamiento de funcionamiento se puede extender o retraer para hacer rodar el elemento 470 oponible hacia atrás y hacia delante a lo largo del portaobjetos 243. El movimiento de las juntas giratorias del conjunto 560 de conexión (figura 1), la gravedad, y/o las fuerzas de capilaridad del líquido pueden ayudar a mantener el movimiento deseado del elemento 470 oponible. El actuador 525 del elemento oponible puede hacer rodar de forma continua o periódica (por ejemplo, rodar longitudinalmente, rodar lateralmente, o ambos) el elemento 470 oponible para agitar el volumen de líquido, mover (por ejemplo, trasladar, extender, estrechar, etc.) una banda de líquido (por ejemplo, una capa de menisco de líquido), controlar la evaporación (por ejemplo, para moderar la evaporación), y/o de otro modo gestionar el líquido de procesamiento.

El conjunto 606 de distribución incluye un par de sensores 620a, 620b (de forma colectiva "620") y una o más válvulas 630. Los sensores 620 pueden detectar las presiones de fluidos de trabajo y pueden enviar una o más señales indicativas de depresiones detectadas. Una línea 638 de fluido puede acoplar de forma fluida una fuente 640 de presurización a un distribuidor 641. Las líneas 642, 644 de fluido pueden acoplar de forma fluida el distribuidor 641 a un dispositivo 655 de retirada de líquido y a la pletina 601 de soporte del portaobjetos. El dispositivo 655 de retirada de líquido puede retirar líquido entre el elemento 470 oponible y el portaobjetos 243 a través de un puerto 643 de desecho. La línea 644 puede ser utilizada para proporcionar un vacío para mantener el portaobjetos 243 sobre la pletina 601 de soporte del portaobjetos.

Las figuras 3A y 3B son vistas isométricas de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. La pletina 601 de soporte del portaobjetos de la figura 3A soporta el portaobjetos 243. La pletina 601 de soporte del portaobjetos de la figura 3B está vacía. La pletina 601 de soporte del portaobjetos puede incluir un elemento 650 de soporte y una base 651 de montaje. El elemento 650 de soporte incluye una región 680 de recepción de portaobjetos elevada que tiene un contacto o una superficie 679 de contacto (figura 3B). El puerto 683 (figura 3B) está situado para proporcionar un vacío para mantener el portaobjetos 243 contra la superficie 679 de contacto. Un puerto 683 puede ser una copa de

succión u otra característica configurada para facilitar el suministro de un vacío fuerte entre el portaobjetos 243 contra la superficie 679 de contacto.

5 El elemento 650 de soporte incluye paredes 681 internas situadas en paredes 652 externas de la base 651 de montaje. Las paredes 681, 652 internas y externas forman paredes 682 laterales calentables. Las paredes 682 se pueden situar a ambos lados de la superficie 679 de contacto y pueden emitir energía de calentamiento al aire circundante para controlar la temperatura del portaobjetos 243, el fluido de procesamiento, y/o la muestra(s). Las paredes 682 laterales también pueden estar situadas para rodear lateralmente a todo el portaobjetos 243. La base 651 de montaje puede estar hecha de un material aislante (por ejemplo, plástico, goma, polímeros o similares) que
10 puede aislar el elemento 650 de soporte de otros componentes. La base 651 de montaje puede estar hecha de un material con una conductividad térmica que es sustancialmente menor que la conductividad térmica del material del elemento 650 de soporte. El elemento 651 de montaje puede rodear y proteger al elemento 650 de soporte e incluye una región 657 de acoplamiento a la cual está acoplado el actuador 525 del elemento oponible.

15 El elemento 650 de soporte puede ser un elemento no recubierto que comprende uno o más material(es) de baja transferencia de calor con una baja conductividad térmica. Los materiales de baja transferencia de calor pueden incluir, sin limitación, acero, acero inoxidable u otros materiales con una conductividad térmica en el rango de aproximadamente 10 W/(m*K) a 25°C hasta aproximadamente 25 W/(m*K) a 25°C. El material de baja transferencia de calor puede comprender acero inoxidable con una conductividad térmica de 16 W/(m*K) a 25°C. El elemento 650 de soporte puede comprender en su mayoría acero inoxidable en peso. Al menos la mayoría del material del elemento 650 de soporte directamente entre un elemento 653 de calentamiento (figura 4) y el portaobjetos 243 puede comprender acero inoxidable en peso. El elemento 650 de soporte de acero inoxidable puede ser resistente a la corrosión a los líquidos utilizados para procesar las muestras para proporcionar una vida útil relativamente larga. El elemento 650 de soporte puede comprender antimonio ($k = 18,5 \text{ W/(m}^*\text{K)}$ a 25°C) o acero de níquel cromo (por ejemplo, un 18% de Cr y un 8% de Ni en peso y con una conductividad térmica de aproximadamente 16,3 W/(m*K) a 25°C). El elemento 650 de soporte puede comprender plomo con una conductividad térmica de aproximadamente 35 W/(m*K) a 25°C u otro metal con una conductividad térmica similar. El elemento 650 de soporte puede estar hecho de un material con una conductividad térmica más baja que el cobre o el latón. La base 651 de montaje puede estar hecha de un material aislante con una conductividad térmica que es menor que la conductividad térmica del elemento 650 de soporte. Como tal, la base 651 de montaje puede aislar térmicamente al elemento 650 de soporte.
20
25
30

La figura 4 es una vista lateral izquierda inferior frontal de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. La fibra 5 es una vista inferior de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. La pletina 601 de soporte del portaobjetos puede incluir un elemento 653 de calentamiento, que puede convertir energía eléctrica en energía térmica y que puede
35 incluir, sin limitación, una o más trazas, conductores, elementos de resistencia (por ejemplo, elementos activos que producen energía térmica), fusibles, o similares. El elemento 653 de calentamiento puede ser un calentador de resistencia. Se pueden utilizar otros tipos de calentadores si se necesita o se desea. El elemento 653 de calentamiento puede emitir energía térmica al elemento 650 de soporte para lograr un patrón de transferencia de calor deseado. El calor puede ser transferido de forma no uniforme al portaobjetos 243 a través del elemento 650 de soporte para compensar las pérdidas de calor por evaporación. La transferencia de calor no uniforme a lo largo de la superficie 679 de contacto puede producir un perfil de temperatura no uniforme a lo largo de la superficie 679 de contacto. Un perfil de temperatura generalmente uniforme puede producirse a través de la zona 671 de procesamiento (figura 3A) del portaobjetos 243. La zona 671 de procesamiento puede ser una región de coloración, una región de montaje, o un área de una superficie 687 de soporte de muestras o superior (figura 3A) del portaobjetos 243 adecuada para portar una o más muestra(s).
40
45

El elemento 653 de calentamiento de la figura 5 puede incluir dos porciones 660a, 660b de calentamiento del portaobjetos alargadas (de forma colectiva 660) y dos porciones 665a, 665b de calentamiento extremas (de forma colectiva "665"). Las porciones 660 alargadas entregan energía térmica a las porciones de borde que se extienden longitudinalmente del portaobjetos 243. Las porciones 665 de calentamiento extremas entregan energía térmica a los extremos de la zona 671 de procesamiento. Las porciones 660 alargadas y las porciones 665 de calentamiento extremas pueden estar acopladas juntas para formar un elemento 653 de calentamiento de pieza múltiple. Las porciones 660 alargadas y las porciones 665 de calentamiento extremas pueden estar hechas de materiales con la misma conductividad o conductividades térmicas diferentes. Cada porción 660, 665 puede ser operada de forma
50 independiente para emitir diferentes cantidades de energía térmica. El elemento 653 de calentamiento puede tener una constitución de una sola pieza con un espesor uniforme o un espesor variable. El elemento 653 de calentamiento de una sola pieza puede estar hecho de un material.
55

Las porciones 660 alargadas y las porciones 665 de calentamiento extremas juntas definen una característica de enfriamiento por convección en forma de un bolsillo 670. El bolsillo 670 puede ayudar a aislar del calor en el elemento 650 de soporte para ayudar a mantener la energía térmica en la posición que se aplica y puede también ayudar a reducir o limitar la masa térmica de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. El bolsillo 670 puede ser una abertura con una forma sustancialmente rectangular, tal y como se muestra en la figura 5. Sin embargo el bolsillo 670 puede tener otras formas basándose en la distribución de calor deseada a lo largo de la superficie 679 de contacto del elemento 650 de soporte.
60
65

La figura 6A es una vista isométrica en sección transversal de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. El elemento 650 de soporte incluye la región 680 de recepción, las paredes 682 laterales, y un canal 684. La región 680 de recepción mantiene el portaobjetos 243 separado de los fluidos que pueden recogerse en el canal 684 durante el funcionamiento. El canal 684 puede recoger el líquido que cae desde los bordes 813, 815 del portaobjetos 243. El portaobjetos 243 puede extenderse hacia el exterior desde la región 680 de recepción una distancia suficiente (por ejemplo, 0,5 mm, 0,75 mm, 1 mm, 2 mm, 4 mm o 6 mm) para evitar que el líquido se absorba entre el portaobjetos 243 y la superficie 679 de contacto.

La pletina 601 de soporte del portaobjetos puede estar hecha en un proceso de fabricación de etapas múltiples. El elemento 650 de soporte puede estar formado mediante un proceso de mecanizado, un proceso de estampado, o similares. El elemento 650 de soporte puede ser sobremoldeado para formar la base 651 de montaje, la cual puede estar hecha de un material aislante moldeado utilizando un proceso de moldeo por inyección, un proceso de moldeo por presión, u otros procesos de fabricación adecuados. Materiales de aislamiento de ejemplo no limitativos incluyen, sin limitación, plásticos, polímeros, cerámicas o similares. El elemento 650 de soporte y la base 651 de montaje pueden permanecer acoplados de forma segura entre sí para inhibir o prevenir que los líquidos se desplacen entre el elemento 650 de soporte y la base 651 de montaje. Por ejemplo, la interfaz entre el elemento 650 de soporte y la base 651 de montaje puede formar una junta hermética a fluidos con o sin utilizar ningún sellante. Sin embargo, sellantes como adhesivos, y/o sujeciones se pueden utilizar para acoplar de forma segura el elemento 650 de soporte a la base 651 de montaje. El elemento 650 de soporte ilustrado incluye características 690, 692 de bloqueo para ayudar a minimizar, limitar o evitar sustancialmente el movimiento del elemento 650 de soporte con respecto a la base 651 de montaje.

La figura 6B es una vista en sección transversal de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. El elemento 470 oponible atrae a un líquido 802 que atrae a una muestra 807. Las paredes 682 laterales se extienden verticalmente por encima del portaobjetos 243. La distancia que las paredes 682 laterales extienden verticalmente pasado el portaobjetos 243 pueden seleccionarse para gestionar (por ejemplo, limitar, minimizar, evitar sustancialmente, etc.) corrientes de aire que pueden causar pérdidas de calor a través de la convección (por ejemplo, a través de la convección del aire circundante), evaporación, o similares. Por ejemplo, la pletina 601 de soporte del portaobjetos y el elemento 470 oponible pueden moderar la evaporación manteniendo la velocidad de evaporación del líquido 802 en o por debajo de 7 microlitros por minuto, 5 microlitros por minuto, 3 microlitros por minuto u otras velocidades de evaporación máximas. La pletina 601 de soporte del portaobjetos y el elemento 470 oponible pueden mantener la velocidad de evaporación del líquido 802 dentro del rango de aproximadamente 7 microlitros por minuto a aproximadamente 1 microlitro por minuto. Dichas disposiciones pueden moderar pérdidas por evaporación. Las paredes 682 laterales y el elemento 470 oponible también pueden cooperar para ayudar a aislar térmicamente el fluido 802 del entorno circundante.

Una porción 811 lateral del elemento 470 oponible se extiende exteriormente pasado el borde 813 del portaobjetos 243 de tal manera que la porción 811 lateral está más cercana a la pared 682 lateral que el borde 813 del portaobjetos 243. Una anchura W_{G1} de un hueco 819 puede ser más pequeña que la distancia D_1 desde la porción 811 lateral al borde 813 del portaobjetos. Una porción 812 lateral del elemento 470 oponible se extiende hacia fuera pasado el borde 815. Una anchura W_{G2} de un hueco 817 puede ser más pequeña que la distancia D_2 desde la porción 812 lateral al borde 815 del portaobjetos. La anchura W_{G1} puede ser igual o menor que aproximadamente un 10%, un 25%, o un 50% de la distancia entre la pared 682 lateral izquierda y el borde 813. De forma similar, la anchura W_{G2} puede ser igual o menor que aproximadamente un 10%, un 25%, o un 50% de una distancia entre la pared 682 lateral derecha y el borde 815 del portaobjetos. Las anchuras W_{G1} , W_{G2} pueden ser lo suficientemente pequeñas para inhibir o limitar las pérdidas por evaporación a la vez que permiten el movimiento ligero de lado a lado del elemento 470 oponible para facilitar un manejo conveniente. Las anchuras W_{G1} , W_{G2} pueden ser iguales a o menores que aproximadamente 1 mm, 2 mm, 4 mm, u otras anchuras adecuadas.

La figura 7 es una vista en planta superior del módulo 430 de empapado. La figura 8 es una vista en sección trasversal de una porción del módulo 430 de empapado tomada a lo largo de la línea 8-8 de la figura 7. La figura 9 es una vista en sección trasversal de una porción del módulo 430 de empapado tomada a lo largo de la línea 9-9 de la figura 7. Con referencia a las figuras 7 y 8, un sensor 694 está situado para detectar líquido en un depósito 697. El sensor 694 puede incluir un elemento 695 termistor, situado cerca de la parte 696 inferior del depósito 697. Cuando un volumen suficiente de líquido es recogido para contactar con el elemento 695 termistor, el sensor 694 envía una señal a otro componente, tal como un controlador. La detección de un volumen umbral de líquido en el depósito 697 puede indicar un fallo en el módulo 430 de empapado. Tras la detección de un fallo, el módulo 430 de empapado puede ser deshabilitado hasta que el módulo 430 de empapado puede ser, por ejemplo, inspeccionado, limpiado, o de otro modo mantenido.

Con referencia las figuras 8 y 9, el módulo 430 de empapado incluye un sistema 700 de convección que incluye un generador 710 de flujo, un conducto 711, y una trayectoria 712 de flujo (ilustrada en línea sombreada) definida por un pasaje 713 del conducto 711. El generador 710 de flujo puede incluir, sin limitación, uno o más ventiladores, sopladores, u otros componentes adecuados capaces de generar un flujo suficiente de un fluido de convección (por ejemplo, aire, un refrigerante, etc.) a lo largo de la trayectoria 712 de flujo para enfriar el lado posterior de un

elemento 650 de soporte, el portaobjetos 243, y/o artículos (por ejemplo, muestras, reactivos, o similares) portados en el portaobjetos 243.

El generador 710 de flujo puede suministrar el fluido de convección hacia un extremo 730 del elemento 650 de soporte situado bajo un primer extremo 732 del portaobjetos 243. El fluido de convección puede desplazarse verticalmente a través de una sección 720 cónica que puede acelerar el flujo del fluido de convección. El flujo acelerado es dirigido horizontalmente y fluye bajo la pletina 601 del portaobjetos. El fluido de convección puede hacer contacto directamente con el elemento 650 de soporte para facilitar y acelerar el enfriamiento del portaobjetos 243. Por ejemplo, el fluido de convección puede fluir en y a lo largo del bolsillo 670 para absorber energía térmica desde el elemento 650 de soporte. El elemento 650 de soporte absorbe energía térmica desde el portaobjetos 243 para enfriar la superficie 687 superior y para finalmente enfriar un líquido, muestra(s) o cualquier otro artículo o sustancias en la superficie 687 superior. El fluido calentado fluye pasado el bolsillo 670 y procede por debajo de un extremo 750 del elemento 650 de soporte situado por debajo de un extremo 752 de etiqueta del portaobjetos 243. El aire fluye en dirección descendente a través de una salida 760 al entorno circundante.

El sistema 700 de convección puede ser utilizado para enfriar rápidamente el portaobjetos 243. Por ejemplo, el sistema 700 de convección puede ayudar a enfriar el líquido y/o la muestra a una velocidad igual o mayor de aproximadamente 2,5°C/s. La temperatura de una muestra puede ser de aproximadamente 95°C y puede ser enfriada a una temperatura igual a o menor que aproximadamente 30°C en aproximadamente cuatro minutos o menos. Otras velocidades de enfriamiento se pueden lograr incrementando o descendiendo la velocidad de flujo del fluido de convección, la temperatura del fluido de convección, o similares. Durante un ciclo de calentamiento, el sistema 700 de convección puede estar apagado, si se desea.

La figura 10 es una vista en sección transversal de una porción de la pletina 601 de soporte del portaobjetos tomada a lo largo de la línea 10-10 de la figura 7. La temperatura del líquido 802 puede ser mantenida dentro de un rango de temperatura objetivo seleccionada basándose en las características del líquido 802. Características de una muestra (por ejemplo, un espesor de la muestra, composición de la muestra, etc.) y el proceso a realizar. Debido a que las regiones del líquido 802 más cercanas a los bordes del portaobjetos 243 evaporan más que en la región central del líquido 802, la periferia del portaobjetos 243 y la periferia del líquido 802 tiende a estar a una temperatura más baja sin compensación. Las pérdidas de calor por evaporación para procesos de alta temperatura (por ejemplo recuperación de antígenos) puede ser más grande que las pérdidas por evaporación para procesos de baja temperatura por ejemplo un enjuague). Debido a que las variaciones de temperatura significativas a lo largo de la muestra 807, y/o el líquido 802 pueden llevar a variaciones en el proceso, el módulo 430 de empapado puede mantener un perfil de temperatura deseado del portaobjetos 243 compensando las pérdidas de calor por evaporación, incluyendo las pérdidas de calor por evaporación en procesos de alta temperatura y de baja temperatura. El módulo 430 de empapado puede producir un perfil de temperatura sustancialmente uniforme a lo largo de la superficie 687 para calentar de forma sustancialmente uniforme la banda de líquido 802 y/o la muestra 807. El perfil de temperatura uniforme se puede mantener de forma independiente a los cambios en el entorno circundante para procesar de forma consistente toda la muestra 807.

La figura 10A es un diagrama de la posición a lo largo de la anchura de la región 680 de recepción con respecto a la energía térmica conducida al portaobjetos 243. La figura 10B es un diagrama de la posición a lo largo de la anchura de la región 680 de recepción con respecto a una temperatura de la superficie 679 de contacto del elemento 650 de soporte. La figura 10C es un diagrama de posición a lo largo de la superficie 687 superior del portaobjetos 243. Una comparación de las figuras 10B y 10C muestra que el perfil de temperatura a lo largo de la superficie 679 de contacto del elemento 650 de soporte es diferente del perfil de temperatura a lo largo de la superficie 687 superior del portaobjetos 243.

Con referencia la figura 10A, el elemento 653 de calentamiento puede transferir energía térmica de forma no uniforme a través de la conducción al portaobjetos 243. El calor permanece concentrado en el perímetro de la región de coloración donde las pérdidas de calor por evaporación son relativamente altas. Debido a que ninguna energía es transferida directamente a través de conducción a la porción del elemento 650 de soporte por encima del bolsillo 670, se produce un perfil de temperatura no uniforme a lo largo de la superficie 679 de contacto del elemento 650 de soporte y puede compensar las pérdidas de calor no uniformes asociadas con la evaporación del líquido 802. La conversación puede producir un perfil de temperatura sustancialmente uniforme a lo largo de la superficie 687 superior del portaobjetos. Tal y como se muestra en la figura 10C, la temperatura a lo largo de la superficie 687 superior del portaobjetos se puede mantener dentro de un rango de temperatura objetivo (representado por dos líneas a trazos horizontales). Para una recuperación de antígeno, el perfil de temperatura sustancialmente uniforme puede tener una variación de temperatura que es igual a o menor que un 5% de la temperatura deseada y puede estar a través de la mayoría de la superficie 687 superior del portaobjetos. La superficie 687 superior del portaobjetos se puede mantener en, por ejemplo, una temperatura media o temperatura objetivo de aproximadamente 95°C y dentro de un rango de aproximadamente 90,25°C y aproximadamente 99,75°C. El elemento 653 calentador puede producir menos de aproximadamente un 4% de la variación de temperatura a través de la mayoría de la superficie 687 superior del portaobjetos. Puede haber menos de un 5% de variación de temperatura a través de la mayoría de la superficie 687 superior del portaobjetos. La superficie 687 superior del portaobjetos puede mantenerse en, por ejemplo, una temperatura media de aproximadamente 95°C y dentro de un

rango de aproximadamente 92,63°C y aproximadamente 97,38°C. Una variación de temperatura permisible puede ser introducida por un usuario.

5 La figura 11 es una vista superior de zonas de calentamiento. Una zona 820 de calentamiento alta rodea una zona 824 de calentamiento intermedia. La zona 824 de calentamiento intermedia rodea una zona 822 de calentamiento baja. El calor del elemento 653 de recalentamiento en primer lugar se desplaza hacia arriba para definir la zona 820 de calentamiento alta. La zona 820 de calentamiento alta puede estar situada por debajo de un perímetro de un área de coloración del portaobjetos 243. La zona 822 de calentamiento baja puede corresponder, en general, al bolsillo 670 y al área de procesamiento central (por ejemplo, un área de coloración) donde una o más muestras se sitúan normalmente. La temperatura de las zonas 820, 822, 824 de calentamiento puede ser en general inversamente proporcional a las velocidades de evaporación a lo largo del portaobjetos directamente por encima de la zona de calentamiento. Por ejemplo, la zona 822 de calentamiento baja puede estar situada en general por debajo del medio de la banda de líquido 802 en la cual no hay pérdidas sustanciales por evaporación. La zona 820 de calentamiento alta está situada, en general, por debajo de la periferia de la banda de líquido que sufre pérdidas por evaporación relativamente altas.

15 La figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra un método 900 para calentar el portaobjetos. En 901, el portaobjetos 243 portador de la muestra (figura 3A) puede estar situado en la superficie 679 de contacto del elemento 650 de soporte (figura 3B). El portaobjetos 243 puede ser calentado previamente por la pletina 601 de soporte del portaobjetos. Un líquido puede ser suministrado sobre el portaobjetos 243 calentado. De forma alternativa, la pletina 601 de soporte del portaobjetos puede calentar el portaobjetos 243 después de suministrar el líquido.

20 En 902, el elemento 470 oponible es utilizado para manipular el líquido y puede reducir y controlar la evaporación, lo cual a su vez puede afectar a la temperatura, concentración, y volumen de capilaridad. El líquido puede permitirse que se evapore, resultando en pérdidas de calor y cambios en la concentración del líquido 802. Un dispensador puede suministrar líquido suplementario en momentos deseados para mantener el volumen de líquido en un rango deseado, mantener una concentración deseada del líquido, o similar. Si el volumen actual de líquido es más bajo que el volumen de equilibrio objetivo, el controlador puede instruir al dispensador para suministrar líquido hasta que el volumen actual del líquido alcance el volumen de equilibrio. Si el volumen actual de líquido es más alto que el volumen de equilibrio objetivo, el controlador puede instruir al dispensador para parar el suministro de líquido hasta que el volumen actual del líquido alcance el volumen de equilibrio. Una vez que el líquido alcanza el volumen de equilibrio objetivo, el controlador puede instruir al dispensador para proporcionar el fluido suplementario al líquido a una velocidad deseada (por ejemplo, una velocidad fija o una velocidad variable), para mantener el líquido en el volumen de equilibrio. La velocidad de suministro puede ser seleccionada basándose en la velocidad de evaporación del líquido.

25 En 903, las superficie 679 de contacto puede tener un perfil de temperatura no uniforme tal que la superficie 687 superior del portaobjetos 243 tiene un perfil de temperatura que es más uniforme que el perfil no uniforme de la superficie 679 de contacto. Sustancialmente toda el área de montaje del portaobjetos 243 puede tener un perfil sustancialmente uniforme. Esto asegura que cualquier porción de la muestra que contacta con la superficie de montaje se mantiene a una temperatura generalmente uniforme para un procesamiento consistente. Incluso si las muestras se mueven ligeramente a lo largo de la superficie de montaje, las muestras pueden ser procesadas de forma consistente.

30 En 904, las pérdidas de calor asociadas con la evaporación del líquido 802 pueden ser compensadas produciendo el perfil de temperatura no uniforme a lo largo de la superficie 679 de contacto. El elemento 650 de soporte y las paredes 682 laterales de calentamiento pueden ser utilizados para controlar la temperatura del portaobjetos 243.

35 El fluido manipulado de forma repetida a través de la superficie de coloración resulta en una mezcla de fluido entre las diferentes regiones dentro del cuerpo de fluido en contacto con la superficie del portaobjetos en el sentido de ambas masas así como una mezcla de energía térmica. El control de uniformidad de temperatura a través de la superficie del portaobjetos, por lo tanto, es influenciado por la interacción de, 1) el elemento de calentamiento conductor bajo el portaobjetos, 2) la mezcla térmica resultante de la manipulación del fluido, y 3) la pérdida de calor por evaporación con respecto al entorno ambiente. La manipulación fluida es controlada por tales factores como la velocidad de manipulación y la distancia con respecto a los volúmenes especificados. El perfil térmico del elemento de conducción bajo el portaobjetos por lo tanto debe ser diseñado de forma apropiada para una uniformidad de temperatura sobre el portaobjetos óptima con respecto a los factores de manipulación del fluido.

40 La figura 13 se muestra la pletina 601 de soporte del portaobjetos, un conjunto 633 dispensador, y un controlador 144 de una estación de procesamiento de muestras de evaporación moderada. El conjunto 633 dispensador incluye una fuente 621 de fluido acoplada de forma fluida a un dispensador 622 a través de una línea 623 de fluido. La fuente 621 de fluido puede incluir, sin limitación, uno o más contenedores (por ejemplo, un contenedor tomado de un aparcamiento o una estación contenedora, un contenedor tomado de un aparcamiento o de una estación contenedora, etc.), depósitos, u otras fuentes de fluido adecuadas (por ejemplo, un depósito de reactivo a granel) y puede incluir una o más válvulas, bombas o similares. El dispensador 622 puede enviar líquido a través de un conjunto de conductos 625. Tal y como se ha ilustrado en la figura 13, el dispensador 622 incluye ocho conductos

- 625, pero puede ser utilizado cualquier número de conductos. De forma adicional, el conjunto 633 dispensador puede incluir más de un dispensador que depende del diseño de la pletina 601 de soporte del portaobjetos. De forma adicional o de forma alternativa, los dispensadores pueden suministrar líquido sobre los portaobjetos y pueden estar acoplados de forma fluida a la fuente 621 de fluido u otra fuente de fluido. El elemento 470 oponible puede estar situado para permitir que uno o ambos de los dispensadores 160, 162 suministren un líquido sobre el portaobjetos. El dispensador 622 puede suministrar un líquido a granel desde los contenedores en una estación 142 de aparcamiento y los dispensadores 160, 162 suministrar líquido desde contenedores en la estación 140 de aparcamiento.
- El controlador 144 es capaz de controlar un conjunto de estaciones de procesamiento de muestras para mantener un volumen de un líquido de procesamiento dentro de un rango de volumen de equilibrio. Si el volumen del líquido está por encima del rango de volumen de equilibrio, el líquido se puede evaporar a una velocidad relativamente alta y puede cambiar significativamente la concentración del líquido. Si el volumen del líquido está por debajo del rango de volumen de equilibrio, puede que haya un volumen de líquido insuficiente para procesar de forma adecuada la muestra. De forma adicional, un volumen de líquido insuficiente puede resultar en una cantidad indeseable mente baja de agitación de líquido durante el procesamiento. El rango de volumen de equilibrio puede seleccionarse basándose en la composición del líquido, la temperatura de procesamiento deseada, o la agitación deseada del líquido 802. Un volumen de equilibrio del líquido 802 puede corresponder a un volumen de fluido (una cierta temperatura o rango de temperaturas) que proporciona una cobertura total de la muestra mientras que se mantienen las pérdidas por evaporación por debajo del nivel objetivo. El dispensador 622 puede funcionar como un dispositivo de rellenado que suplementa de forma periódica el líquido a una velocidad fija (por ejemplo, una velocidad basada en la velocidad de evaporación) para mantener el volumen de líquido dentro del rango de volumen de equilibrio, rellenando el reactivo agotado, o similar.
- Con la temperatura de procesamiento objetivo o el rango de temperatura de procesamiento objetivo y una velocidad de evaporación total, el controlador 144 puede determinar un rango objetivo de volúmenes de equilibrio. El controlador 144 puede recibir la información de la velocidad de evaporación total desde una memoria 629 y/o un dispositivo 628 de entrada. El dispositivo 628 de entrada puede incluir un servidor de datos u otro dispositivo similar que pueda proporcionar información desde una base de datos bajo demanda o de forma periódica. La información de la velocidad de evaporación total se puede obtener a partir de un estudio empírico y almacenado en la base de datos. El dispositivo 628 de entrada puede ser un lector que tiene información (por ejemplo, una temperatura de procesamiento objetivo, un rango de temperatura de procesamiento objetivo, una velocidad de rellenado, etc.) desde una etiqueta de un portaobjetos. El controlador 144 puede recibir información (por ejemplo, tablas de consulta, puntos de configuración de temperatura, ciclos de turno, configuraciones de potencia, información medioambiental tal como temperatura y/o humedad ambiente, protocolos de procesamiento, etc.) a partir de la memoria 629. El dispositivo 628 de entrada puede ser un dispositivo de entrada manual (por ejemplo, un teclado, una pantalla táctil, o similar) o un dispositivo de entrada automatizado (por ejemplo, un ordenador, un dispositivo de almacenamiento de datos, servidores, una red, etc.) que pueden proporcionar información automáticamente bajo demanda desde el controlador 144. La memoria 629 puede almacenar diferentes instrucciones para diferentes procesos. Una secuencia almacenada de soluciones de programa se puede utilizar para contactar la muestra 807 con un limpiador u otra secuencia de instrucciones de programa se puede utilizar para aplicar un reactivo (por ejemplo, un colorante) a la muestra. El controlador 144 puede incluir un procesador 631 programable que ejecuta la secuencia de instrucciones de programa con el fin de procesar de forma secuencial la muestra con el limpiador y el reactivo. La pletina 601 de soporte del portaobjetos puede calentar el portaobjetos a una primera temperatura objetivo cuando se ejecuta la primera secuencia de instrucciones de programa y puede enfriar el portaobjetos a una segunda temperatura objetivo cuando se ejecuta la segunda secuencia de instrucciones de programa. Cualquier número de secuencias de instrucciones de programa se puede ejecutar para realizar diferentes etapas de un protocolo.
- El controlador 144 puede también estar programado para controlar el módulo 430 de empapado de tal manera que el dispensador 622 suministra el líquido suplementario sobre el portaobjetos. La velocidad de suministro de fluido puede basarse en, por ejemplo, información de procesamiento (por ejemplo, protocolo, información de agitación, tiempo(s) de procesamiento, etc.), información de velocidad de evaporación total (por ejemplo, velocidades de evaporación bajo ciertas condiciones, velocidad de evaporación real para un cierto tipo de líquido, etc.) o similares. El volumen actual del líquido puede determinarse basándose en un volumen inicial de líquido en el portaobjetos y una velocidad(es) de evaporación almacenada. Las velocidades de evaporación almacenadas pueden introducirse en el sistema 100 o determinarse por el sistema 100. El controlador 144 puede calcular el volumen de equilibrio por adelantado (por ejemplo, un funcionamiento piloto) y el sistema 100 puede usar el volumen de equilibrio determinado como el volumen inicial para el mismo tipo de líquidos. Entonces el controlador 144 puede instruir al dispensador 622 para proporcionar el líquido suplementario a una velocidad (por ejemplo, una velocidad determinada por el funcionamiento piloto). La dirección de rodamiento, la velocidad de rodamiento y la frecuencia de rodamiento pueden ajustarse dependiendo del tipo de líquidos. La velocidad de rodamiento puede tener un impacto directo en la velocidad de evaporación total. Una velocidad de rodamiento más rápida puede llevar a velocidades de evaporación más altas. Cuando se recoge empíricamente la información del volumen de evaporación total para generar protocolos, esto puede ser un factor que se ha de considerar.

Una fuente 627 de alimentación del controlador 144 puede ser acoplada de forma eléctrica a un elemento de calentamiento (por ejemplo, un elemento 653 de calentamiento de las figuras 6A y 6B). La fuente 627 de alimentación puede ser una o más baterías, células de combustible, similares. La fuente 627 de alimentación puede también suministrar energía eléctrica a otros componentes del sistema. La fuente 627 de alimentación puede ser una fuente de alimentación de CA.

La figura 14 es un diagrama de volumen de equilibrio con respecto a la velocidad de evaporación total de un líquido de procesamiento. El eje x representa el volumen de equilibrio (EV, unidad: μL) y el eje y representa la velocidad de evaporación total (TER, unidad: $\mu\text{L/s}$). Las líneas T1 y T2 representan las relaciones entre la TER y el EV a una temperatura T1 y una temperatura T2, respectivamente. Tal y como se ha ilustrado, T1 es más alta que T2. El controlador 144 puede recibir la información de velocidad de evaporación total desde la memoria 629, el dispositivo 628 de entrada, o similar. La información de velocidad de evaporación total puede ser medida y almacenada en la memoria 629. La información de velocidad de evaporación total puede incluir velocidades de evaporación para líquidos en diferentes concentraciones. Después de que el controlador 144 recibe la temperatura predeterminada (por ejemplo, T1), y la información de velocidad de evaporación total (por ejemplo, "A" $\mu\text{L/s}$), el controlador 144 puede determinar el valor de EV reproducible (por ejemplo, "B" μL) de líquido basándose en el gráfico de la figura 14. La ecuación 1 corresponde a la relación descrita la figura 14. La pendiente de las líneas T1 y T2 representa la constante (K) de evaporación dependiente de la temperatura, a continuación.

$$TER = K \times EV \quad \text{Ecuación 1}$$

Una vez que es determinado el volumen de equilibrio del líquido, el controlador 144 puede compararlo con un volumen estimado del portaobjetos y puede instruir al dispensador 622 a suministrar fluidos suplementarios si se necesita. Si el volumen actual de líquido es más bajo que el volumen de equilibrio objetivo, el controlador 144 puede instruir al dispensador 622 para proporcionar más líquido suplementario.

La figura 15 es un diagrama de tiempo en relación con la cobertura de un portaobjetos. Las figuras 16A-20B ilustran un método para lograr la cobertura representada en la figura 15 moviendo el líquido 802 a lo largo de todo el área 671 de coloración (excluyendo una etiqueta 907 y al margen, si se desea) para proporcionar una cobertura total siendo movido de forma alternante entre extremos 732, 735 opuestos del área 671 de montaje. La cobertura total puede ayudar a minimizar, limitar, o evitar sustancialmente problemas asociados con un empapado deficiente a un empapado excesivo. En el empapado deficiente, el líquido 802 contacta menos del área 671 completa de coloración de manera que la muestra 807 está en un riesgo de no ser contactada y por tanto no ser tratada/coloreada. En un empapado excesivo, el líquido 802 contacta más de toda el área 671 de coloración y puede tender a drenar desde el portaobjetos 243. El líquido 802 puede estar en un riesgo de una retirada de líquido ineficiente en procesos posteriores, resultando en un remanente de reactivo asociado a una degradación de la calidad de coloración. Si el líquido 802 es un colorante, toda la muestra 807 es contactada para una coloración consistente (por ejemplo, un informe). Si el líquido 802 es un limpiador, una cobertura total asegura que toda la muestra 807 es limpiada completamente, especialmente después del tratamiento con el reactivo. Diferentes etapas del método son discutidas en detalle a continuación.

Las figuras 16A y 16B son vistas lateral y superior de la banda de líquido 802 entre el elemento 810 oponible sujeto por el actuador del elemento oponible (no mostrado) y el extremo 732 del área de montaje en un tiempo 0 en la figura 15. El elemento 810 oponible y el portaobjetos 243 forma una banda de líquido 802 (por ejemplo, una capa de menisco, una película delgada, o similar). La banda de líquido 802 de la figura 16B es mostrada en línea sombreada. Un hueco 930 (por ejemplo, un hueco de capilaridad) puede tener una capacidad de sujeción mínima de aproximadamente 30 microlitros aproximadamente 350 microlitros. Son posibles otras capacidades de contención máximas y mínimas, si se necesita o se desea y son dependientes de la altura del hueco, radio del elemento oponible, propiedades de fluido, y velocidad de movimiento. La capacidad de contención mínima puede ser el volumen más pequeño de líquido que puede ser contenido en el hueco 930 y aplicado de forma efectiva la muestra 807, que puede estar situada en cualquier lugar en el área 671 de coloración. La capacidad de contención máxima es el volumen más grande de líquido que puede estar contenido en el hueco 930 sin perder el control del fluido, por ejemplo, derramando el fluido sobre el borde lateral o exterior de las áreas de objetivo de fluido. El hueco 930 variable en altura puede acomodar un amplio rango de volúmenes de líquido en un hueco de altura uniforme debido a que la región estrechada del hueco 930 puede acomodar un pequeño volumen de líquido.

El elemento 810 oponible se hace rodar a lo largo del portaobjetos 243 para desplazar la banda de líquido 802 (indicada mediante una flecha 961) en la dirección del eje 951 longitudinal del portaobjetos 243. En las figuras 17A y 17B, la banda de líquido 802 ha sido extendida moviendo un lado 958 de la banda de líquido 802 en la dirección del eje 951 longitudinal, correspondiente a 0,25 segundos en la figura 15). Un lado 956 de la banda de líquido 802 puede permanecer en un borde 960 del portaobjetos 243. La banda de líquido 802 puede extenderse desde una anchura W_{N1} estrechada (figura 16B) a una anchura W_S extendida. Las anchuras W_{N1} y W_S pueden ser sustancialmente paralelas al eje 951 longitudinal del portaobjetos 243, y la longitud L de la banda de líquido 802 puede ser sustancialmente perpendicular al eje 951 longitudinal.

Las figuras 18A y 18B muestran la banda 802 de líquido después de que se ha movido a lo largo del portaobjetos 243, correspondiente a 0,5 segundos en la figura 15. La banda de líquido 802 es desplazada usando la acción de la capilaridad. La acción de la capilaridad puede incluir, sin limitación, el movimiento de la banda de líquido 802 debido al fenómeno de arrastramiento de forma espontánea de líquido a través del hueco 930 debido a las fuerzas de adhesión, las fuerzas de cohesión, y/o la tensión superficial. La anchura W_S puede mantenerse de forma general mientras se desplaza a la banda de líquido 802. La anchura W_S puede incrementarse o disminuirse menos de un 5% mientras que se mueve la banda de líquido 802. El elemento 810 oponible puede tener una curvatura o configuración no uniforme para tener una anchura W_S variable a medida que la banda se mueve a través del portaobjetos.

Las figuras 19A y 19B muestran la banda de líquido 802 situada en el extremo 735, correspondiente a 0,75 segundos en la figura 15. El lado 958 de la banda de líquido 802 puede ser capturado entre un extremo 952 del elemento 810 oponible y el extremo 735 del área 671 de montaje. La etiqueta 907 puede ayudar a capturar el líquido 802. Por ejemplo, la etiqueta 907 puede estar hecha, en su totalidad o en parte, de un material hidrofóbico. A medida que el elemento 810 oponible se mueve a una posición sobrerodada de la figura 20A, la anchura W_S de la banda de líquido 802 puede disminuir a una anchura W_{N2} estrechada, correspondiente a 1 segundo en la figura 15. La anchura de la banda de líquido 802 puede reducirse mientras se captura de forma sustancial todo el líquido 802 en un extremo 970 del hueco 930. Por ejemplo, al menos un 90% en volumen de líquido 802 puede permanecer capturado. Al menos un 95% en volumen de líquido 802 puede permanecer capturado. Además, sustancialmente todo el líquido 802 puede permanecer capturado a medida que se disminuye la anchura de la banda de líquido 802.

La anchura W_{N2} comprimida puede ser sustancialmente menor que la anchura W_S de tal manera que la banda estrechada completa de líquido 802 es separada de la muestra 807. La anchura W_{N2} estrechada puede ser igual o menor que aproximadamente un 50%, un 25%, o un 10% de la anchura W_S . Dichas disposiciones pueden ser especialmente bien adecuadas para procesar portaobjetos que portan una o más muestras. Un área relativamente grande del área 671 de coloración no está cubierta por la banda estrechada mientras que evita una absorción o escape de líquido. La anchura W_{N2} puede ser igual o menor que aproximadamente un 40%, un 30%, o un 20% de la anchura W_S . La anchura W_{N1} puede ser en general igual a la anchura W_{N2} . De forma ventajosa, el actuador 525 del elemento oponible puede ser operado para incrementar o disminuir para proporcionar el estrechamiento variable de la banda de líquido 802.

El elemento 810 oponible de las figuras 20A y 20B puede hacerse rodar de vuelta a través del portaobjetos 243 para mover la banda de líquido 802 a la posición mostrada en la figura 16A. El elemento 810 oponible puede hacerse rodar hacia atrás y hacia delante cualquier número de veces a una velocidad variable o a una velocidad constante para mover el líquido 802 hacia atrás y adelante a través del portaobjetos 243. Si el líquido 802 es un líquido de limpieza, el líquido de limpieza puede ser pasado rápidamente hacia delante y hacia atrás a través de la muestra 807 para proporcionar una limpieza completa. Si el líquido 802 es un colorante, la banda de líquido 802 puede hacerse pasar hacia atrás y hacia delante a través de la muestra 807 para proporcionar una coloración uniforme a través de toda la anchura W_{spec} (medida en una dirección paralela al eje 951 longitudinal del portaobjetos 243) de la muestra 807. Uno o más ciclos de limpieza pueden realizarse entre ciclos de coloración. También se puede realizar un mezclado sobre el portaobjetos si se necesita o se desea.

Los protocolos de procesamiento pueden requerir diferentes velocidades de rodamiento y diferentes volúmenes de líquido con el fin de cumplir varios criterios de procesamiento (por ejemplo, requerimientos químicos, requerimientos de absorción, limitaciones de solubilidad, viscosidad, o similares). Si la muestra 807 es un espécimen embebido en parafina, una solución de eliminación de cera de un volumen relativamente pequeño (por ejemplo, 12 microlitros de xileno) puede suministrarse en el hueco 930. El elemento 810 oponible puede hacerse rodar (por ejemplo, rodar a lo largo de un plano imaginario separado de la superficie superior del portaobjetos 243, rodar a lo largo de la superficie superior, rodar hacia los lados, rodar longitudinalmente, o similares) o de otro modo manipulado (por ejemplo girado, desplazado, o ambos) para aplicar el líquido 802. Después de retirar la cera, se puede suministrar un volumen relativamente grande de reactivo en el hueco 930. Por ejemplo, un volumen de aproximadamente 125 microlitros a aproximadamente 180 microlitros de colorante se pueden suministrar en el hueco 930. El colorante he suministrado a la muestra 807 y después retirado posteriormente.

El método mostrado en las figuras 16A-20B puede ser utilizado para realizar etapas de ensayo (por ejemplo, ensayos de anticuerpos y cromágenos). Estas etapas de ensayo pueden realizarse a temperaturas relativamente bajas. La pletina 601 de soporte del portaobjetos puede mantener la muestra y o el líquido de procesamiento a una temperatura en un rango de aproximadamente 35°C a 40°C. El líquido y/o muestra puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 37°C. El dispensador (por ejemplo, el dispensador 622 de la figura 13) puede suministrar un líquido suplementario para mantener un volumen objetivo de aproximadamente 30 a aproximadamente 350 microlitros. En algunos protocolos, el dispensador suministra un líquido suplementario a una velocidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 5,1 microlitros por minuto a aproximadamente 5,6 microlitros por minuto. El volumen del líquido (por ejemplo, el líquido 802 de la figura 10) se puede mantener en un rango de aproximadamente 90 microlitros a aproximadamente 175 microlitros a lo largo de aproximadamente un periodo de 15 minutos basándose en una humedad relativa de aproximadamente un 10%-90%, una temperatura ambiente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 32°C, con una tolerancia de temperatura de portaobjetos media de

aproximadamente $\pm 1^{\circ}\text{C}$, y una velocidad de rodamiento del elemento oponible de aproximadamente 25 a 60 milímetros por segundo. La velocidad de evaporación puede ser generalmente proporcional a la velocidad de rodamiento. Si la velocidad de rodamiento es aproximadamente de 20 milímetros por segundo, una velocidad de relleno de aproximadamente 3,8 microlitros por minuto a aproximadamente 4,2 microlitros por minuto puede mantener un volumen de aproximadamente 115 microlitros a aproximadamente 200 microlitros. Si la velocidad de rodamiento es aproximadamente de 40 milímetros por segundo, una velocidad de relleno de 5,1 microlitros por minuto a aproximadamente 5,6 microlitros por minuto puede mantener el volumen del líquido 802 de aproximadamente 115 microlitros a aproximadamente 200 microlitros. A una velocidad de rodamiento alta de aproximadamente 90 milímetros por segundo, la velocidad de relleno puede ser de aproximadamente 7,6 microlitros por minuto a aproximadamente 8,4 microlitros por minuto para mantener un volumen de aproximadamente 110 microlitros a aproximadamente 200 microlitros. Puede ser posible una velocidad más alta pero es dependiente de la altura del hueco, el radio del elemento oponible y de las propiedades del fluido. La humedad y las temperaturas ambiente pueden impactar sobre las velocidades de evaporación a bajas temperaturas pero puede que no tengan un impacto significativo a temperaturas elevadas de, por ejemplo, temperaturas mayores de 72°C .

Para la recuperación de objetivo. La velocidad de rodamiento puede ser de aproximadamente 100 milímetros por segundo y la velocidad de relleno puede ser de 72 microlitros por minuto. Para la recuperación de antígeno, la velocidad de rodamiento puede ser de aproximadamente 180 milímetros por segundo y la velocidad de relleno puede ser de aproximadamente 105 microlitros por minuto. Se pueden seleccionar otras velocidades de relleno basándose en las condiciones de procesamiento.

Tal y como se utilizan el presente documento, el término "elemento oponible" es un término amplio y se refiere, sin limitación, a una superficie, una baldosa, una banda, otra estructura capaz de manipular una o más sustancias para procesar una muestra en un portaobjetos, tal y como se describe en el presente documento. En algunos modos de realización, el elemento oponible incluye uno o más espaciadores, elementos de separación u otras características para situar el elemento oponible con respecto a un portaobjetos. Tal y como se discutió anteriormente, los elementos oponibles pueden ser movidos con respecto al portaobjetos estacionario para manipular un fluido. En otros modos de realización, el portaobjetos se mueve con respecto al elemento oponible estacionario para manipular un fluido. En otros modos de realización más, tanto el portaobjetos como el elemento oponible se mueven para manipular un fluido. El elemento 810 oponible (figura 16A y 16B) y el elemento 2012 oponible (figura 28) son elementos oponibles de ejemplo no limitativo y son discutidos en detalle en conexión con las figuras 21-38.

Las figuras 21-34 muestran una disposición de un elemento 810 oponible. El elemento 810 oponible puede incluir un cuerpo 1459, un puerto 1374, y una ranura 1356. El cuerpo 1459 incluye una primera fila de elementos 1450 de separación, una segunda fila de elementos 1452 de separación, y una región 1453 de procesamiento de muestras. Cuando la región 1453 de procesamiento de muestras se dirige hacia el portaobjetos e interactúa con o atrae un líquido, el líquido puede ser retirado a través del puerto 1374. La ranura 1356 puede recibir una característica de un actuador de elemento oponible. El cuerpo 1459 puede incluir también características 1362, 1364 de apriete (por ejemplo, orificios, salientes, etc.) utilizados para alinear el elemento 810 oponible. Las características 1362, 1364 ilustradas son orificios.

La figura 21 muestra una región 1453 de procesamiento de muestra entre las dos filas de elementos 1450, 1452 de separación. El elemento 810 oponible tiene bordes 1454, 1456 que pueden ser dimensionados con respecto al portaobjetos para proporcionar la región 1453 de procesamiento deseada (por ejemplo, toda la superficie 1460 del elemento 810 oponible, la mayoría de la superficie 1460 superior del elemento 810 oponible, la región entre los elementos 1450, 1452 de separación, o similares).

La figura 22 muestra una banda de ejemplo del líquido 802 (ilustrada en línea sombreada) situada entre los elementos 1450, 1452 de separación. La banda de líquido 802 puede moverse a lo largo de la longitud del elemento 810 oponible sin contactar con los elementos 1450, 1452 de separación. La banda de líquido 802 puede desplazarse sin acumulación de líquido con respecto a cualquiera de los elementos 1450, 1452 de separación.

Los elementos 1450, 1452 de separación pueden ayudar a procesar una muestra con una cantidad de fluido deseada (por ejemplo, una cantidad mínima de fluido). Los elementos 1450, 1452 de separación también pueden estar separados uno del otro para reducir, limitar o evitar sustancialmente la absorción entre elementos adyacentes. Si el líquido 802 alcanza uno de los elementos 1450, 1452 de separación, el líquido 802 puede disponerse en la interfaz de contacto entre ese elemento de separación y el portaobjetos sin fluir a un elemento de separación adyacente. Los elementos 1450, 1452 de separación están separados de los bordes 1454, 1456 del elemento 810 oponible para mantener el líquido próximo a la región 1453 de procesamiento. Adicionalmente, el líquido 802 se mantiene lo suficientemente lejos de los bordes 1454, 1456 para evitar la absorción desde debajo del elemento 810 oponible incluso si otro objeto contacta con los bordes 1454, 1456.

Las filas de elementos 1450, 1452 de separación se extienden longitudinalmente a lo largo de una longitud del elemento 810 oponible. Los elementos de separación opuestos de cada fila de elementos 1450, 1452 de separación se alinean generalmente de forma lateral de tal manera que el portaobjetos puede contactar lateralmente alineado

con los elementos 1450, 1452 de separación. A medida que el elemento 810 oponible se mueve a lo largo del portaobjetos, el portaobjetos se pone en contacto sucesivamente con los elementos 1450, 1452 de separación alineados lateralmente.

5 Cada una de las filas de elementos 1450, 1452 de separación puede ser generalmente similar una a otra. Por consiguiente, la descripción de una de las filas de elementos 1450, 1452 de separación aplica igualmente a la otra, a menos que se indique lo contrario. La fila de elementos 1450 de separación puede incluir aproximadamente desde 5 elementos de separación a aproximadamente 60 elementos de separación con una distancia media entre elementos de separación adyacentes en el rango de aproximadamente 0,5 pulgadas (1,27 mm) a aproximadamente 0,6 pulgadas (15,24 mm). Tal y como se ha ilustrado en las figuras 21 y 22, la fila de elementos 1450 de separación incluye 19 elementos de separación que sobresalen exteriormente desde toda la superficie 1460. Por el contrario, la fila de elementos 1450 de separación puede incluir aproximadamente 10 elementos de separación hasta aproximadamente 40 elementos de separación. Tal y como se ha apreciado anteriormente (ver la figura 22), la fila de elementos 1450 de separación tiene una configuración generalmente lineal. Por el contrario, una fila de elementos 1450 de separación puede tener una configuración en zigzag, una configuración serpenteante, o cualquier otra configuración o patrón.

Los elementos 1450 de separación pueden estar separados de forma uniforme o no uniforme unos de otros. La distancia entre elementos 1450 de separación adyacentes puede ser más grande que las alturas de los elementos 1450 de separación y/o menor que un espesor T (figura 24) del cuerpo 1459 del elemento 810 oponible. Otras disposiciones de separación también son posibles, si se necesita o se desea. El espesor T puede ser de aproximadamente 0,08 pulgadas (2 mm). Una anchura W entre los bordes 1454, 1456 puede estar en un rango de aproximadamente 0,6 pulgadas (15,24 mm) a aproximadamente 1,5 pulgadas (38 mm). La anchura W puede ser de aproximadamente 1,2 pulgadas (30 mm) y los bordes 1454, 1456 pueden ser sustancialmente paralelos. También son posibles otras anchuras.

Con referencia la figura 22, una distancia D entre las filas 1450, 1452 se puede seleccionar basándose en las dimensiones de la muestra y en las dimensiones del portaobjetos. La distancia D puede estar en el rango de aproximadamente cero con 25 pulgadas (6,35 mm) a aproximadamente 1 pulgada (25 mm). Si el portaobjetos es un portaobjetos de microscopio estándar, la distancia D puede ser menor de aproximadamente 0,5 pulgadas (12,7 mm).

La figura 24 muestra uno de los elementos 1450 de separación. La altura H del elemento 1450 de separación puede seleccionarse basándose en la habilidad para manipular el fluido. El elemento 1450 de separación puede tener una altura H igual a o menor que 0,0015 pulgadas (0,038 mm) si la muestra es una sección de tejido con un espesor que es menor que aproximadamente 0,0015 pulgadas (0,038 mm). La altura mínima del hueco de capilaridad (por ejemplo, el hueco 930 de las figuras 16A-16 B) puede ser igual a 0,0015 pulgadas (0,038 mm) si los elementos 1450 de separación contactan con el portaobjetos. La altura H puede estar en un rango de aproximadamente 0,001 pulgadas (0,0025 mm) a aproximadamente 0,005 pulgadas (0,127 mm). La altura H puede ser de aproximadamente 0,003 pulgadas (0,076 mm) (por ejemplo, 0,003 pulgadas \pm 0,0005 pulgadas) para procesar secciones de tejido delgadas con un espesor menor que aproximadamente 30 micrones, 20 micrones, o 10 micrones.

El patrón, número, dimensiones y configuraciones de los elementos 1450, 1452 de separación puede seleccionarse basándose en la interacción deseada entre la muestra y el líquido. Si el elemento 810 oponible incluye un campo de elementos de separación, los elementos de separación pueden distribuirse de forma uniforme o no uniforme a través del elemento 810 oponible para formar diferentes patrones que pueden incluir, sin limitación, una o más filas, matrices, formas geométricas, o similares.

El elemento 1450 de separación puede ser una depresión parcialmente esférica, una depresión parcialmente elíptica o similar. El elemento 1450 de separación ilustrado es una depresión sustancialmente parcialmente esférica. Si la muestra es lo suficientemente grande o se mueve hacia un lado del portaobjetos, el elemento 1450 de separación en forma de una depresión puede deslizarse sobre la muestra sin dañar o desenclavar la muestra en el portaobjetos. De lo contrario, el elemento 1450 de separación puede tener la forma de un saliente poliédrico, un saliente cónico, un saliente troncocónico, u otra combinación de formas poligonales y arqueadas.

El cuerpo 1459 de la figura 23 tiene la forma de un arco simple con un radio R de curvatura en un rango de aproximadamente 2 pulgadas (5 cm) a aproximadamente 30 pulgadas (76 cm). El radio R de curvatura puede ser de aproximadamente 15 pulgadas (38 cm) a aproximadamente 20 pulgadas (74 cm). El radio nominal de la desviación de perfil puede ser igual o menor que aproximadamente 0,1 pulgadas. El radio real del perfil puede desviarse menos de aproximadamente 0,01 pulgadas. Dichas disposiciones son bien adecuadas para producir una banda de líquido que tenga una forma generalmente rectangular, tal y como se ve desde arriba, y también extendiendo la anchura del portaobjetos y, para un volumen particular, teniendo una baja varianza en la longitud a lo largo del portaobjetos. El radio R de curvatura puede seleccionarse basándose en el número de muestras a procesar, la cantidad de agitación de fluido, las propiedades de los líquidos de procesamiento, la altura de los elementos 1450, 1452 de separación y similares. Por el contrario, el elemento 810 oponible puede tener la forma de un arco complejo (por ejemplo, un arco elíptico) o un arco compuesto, o similares. Aún más, el elemento 810 oponible puede ser sustancialmente plano. La superficie a través de la anchura W puede ser generalmente recta.

El elemento 810 oponible puede estar hecho, en su totalidad o en parte, de polímeros, plásticos, elastómeros, materiales compuestos, cerámicas, vidrio, o metales así como cualquier material que sea químicamente compatible con los fluidos de procesamiento de la muestra. Ejemplos de plásticos incluyen, sin limitación, polietileno (por ejemplo, polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad lineal, mezclas, o similares), polifluoruro de vinilideno (PVDF), politetrafluoroetileno (PTFE) perfluoroalcoxi (PFA), o combinaciones de los mismos. El elemento 810 oponible puede estar hecho de un solo material. Por el contrario, diferentes porciones del elemento 810 oponible pueden estar hechas de diferentes materiales. Si el elemento 810 oponible es desechable, se puede hacer, en su totalidad o en parte, de un material relativamente barato. Si el elemento 810 oponible es rígido, se puede hacer, en su totalidad o en parte de policarbonato, uretano, poliéster, una placa recubierta de metal, o similares.

Con referencia de nuevo a la figura 23, el extremo 952 incluye una característica de captación en forma de una región 1461 cónica. La región 1461 cónica está situada para captar la banda de líquido. A medida que el elemento 810 oponible se hace sobrerodar, la banda de líquido puede contactar y adherirse a la región 1461 cónica. Una superficie 1463 curvada proporciona un área de superficie grande a la cual se puede adherir el líquido. La región 1461 cónica ilustrada tiene un radio de curvatura igual o menor que aproximadamente 2 mm (0,08 pulgadas) para cooperar con un portaobjetos de microscopio estándar para capturar una banda de líquido. Otros radios de curvatura también se pueden utilizar, si se necesita o se desea. La curvatura del borde 1461 redondeado puede ser uniforme a través de la anchura W del elemento 810 oponible. La curvatura del elemento redondeado puede variar a través de la anchura W del elemento 810 oponible.

El elemento 810 oponible puede ser desechable para evitar una contaminación cruzada. Tal y como se utilizan el presente documento, el término "desechable" cuando se aplica a un sistema o componente (o combinación de componentes) tal como un elemento oponible, un líquido de procesamiento similar, es un término amplio y generalmente significa, sin limitación, que el sistema componente en cuestión es utilizado un número finito de veces y después es descartado. Algunos componentes desechables, tales como un elemento oponible son utilizados una vez y son entonces descartados. Múltiples componentes de un dispositivo de procesamiento pueden ser desechables para evitar además o limitar una contaminación por arrastre. Por el contrario, los componentes pueden no ser desechables y puede ser utilizados cualquier número de veces. Por ejemplo, los elementos oponibles que no son desechables pueden estar sujetos a diferentes tipos procesos de limpieza y/o esterilización sin alterar de forma apreciable las características del elemento oponible.

Se espera que cuando el volumen de fluido en la superficie de un portaobjetos avanza longitudinalmente en respuesta a las fuerzas de capilaridad, las corrientes dentro del fluido se alinearán de forma predominante con la dirección de movimiento más bien que se orienten de forma aleatoria. Como tal, la dinámica de fluidos relevantes puede corresponder más a un régimen de flujo laminar que a un régimen de flujo turbulento. En un régimen de flujo laminar, la mezcla lateral (por ejemplo la mezcla generalmente perpendicular a la dirección del movimiento) puede ser limitado relativamente. Cuando un volumen de fluido se hace avanzar a una velocidad relativamente alta a lo largo de un portaobjetos utilizando el elemento oponible, la inercia de fluido puede provocar que algo de fluido fluya pasado los bordes del portaobjetos. Aunque una superficie rugosa o contextura en contacto con el fluido también puede inducir alguna turbulencia ampliada y una mezcla lateral aumentada, también puede hacer que se formen burbujas en el fluido, lo cual no es deseable, especialmente en el contexto de reacciones de coloración.

Cuando un volumen de fluido avanzado sobre un portaobjetos incluye un reactante (por ejemplo, un agente oxidante, un cromógeno, u otro reactante histoquímico adecuado) que es consumido a través de la interacción con una muestra, una mezcla lateral limitado dentro del fluido puede provocar heterogeneidades no deseadas en la concentración del reactante. Por ejemplo, una muestra puede tener un área de superficie no uniforme o densidad de sitios de reacción a través de la anchura de un portaobjetos, lo cual puede provocar que un reactante se agote a diferentes velocidades dentro de diferentes regiones de un volumen de fluido que se hace avanzar sobre el portaobjetos. La mezcla de difusión sólo puede que no sea adecuado para equilibrar estas heterogeneidades. Por ejemplo, muchos reactantes pueden tener pesos moleculares relativamente altos y difundirse relativamente de forma lenta tal que la difusión lateral puede ser insuficiente para equilibrar la concentración de dichos reactantes. Algunas reacciones de procesamiento de muestras son altamente dependientes de la concentración de reactante. En protocolos de fluidos dinámicos, cuando diferentes regiones de un volumen de fluido (por ejemplo, un bolo de fluido, una película delgada de fluido, etc.) se hacen avanzar sobre una muestra que tiene diferentes concentraciones de reactante, regiones correspondientes de la muestra se pueden procesar a diferentes velocidades, resultando en un procesamiento de muestra no uniforme (por ejemplo, una coloración no uniforme de una muestra). Esto puede ser problemático cuando se desea un procesamiento de la muestra relativamente uniforme. La coloración no uniforme es a menudo en forma de un patrón no aleatorio (por ejemplo, un patrón a rayas) asociado con la direccionalidad del movimiento de fluido. En un procesamiento de fluido estático (por ejemplo, incubación) las variaciones en las características del tejido pueden llevar a irregularidades de procesamiento. Sin embargo, dichas irregularidades pueden resultar en inconsistencias de procesamiento que son significativamente menores que inconsistencias de procesamiento asociadas con protocolos de coloración de fluidos dinámicos.

Un ejemplo de una coloración uniforme es ilustrado en la figura 25, la cual es una vista en planta de un portaobjetos 2000 y seis muestras 2002 rectangulares (una identificada) situadas en una superficie del portaobjetos 2000. Las muestras 2002 están separadas unas de otras y generalmente distribuidas de forma simétrica con respecto al plano

2004 de bisección. El plano 2004 de bisección se extiende a lo largo de la línea central del portaobjetos 2000 y es generalmente paralelo a longitud del portaobjetos 2000. Las regiones 2002a interiores (una identificada en la figura 25) de las muestras 2002 son más cercanas al plano 2004 de bisección que las regiones 2002b exteriores (una identificada) de las muestras 2002. Un volumen de fluido 2005 (mostrado en línea discontinua) se puede mover sobre el portaobjetos 2000. Por ejemplo, el volumen de fluido 2005 se puede mover longitudinalmente (indicado mediante la fecha 2007) a lo largo del portaobjetos 2000. Las regiones 2002a interiores pueden desarrollar intensidades de coloración más grandes que las regiones 2002b exteriores. Sin desear estar limitados por la teoría, es posible que la falta de sitios de reacción alrededor del plano 2004 de bisección (por ejemplo, la falta de sitios de reacción en los huecos entre muestras 2002 lateralmente adyacentes) puede provocar un incremento localizado en la concentración de reactante en una porción del volumen de fluido próxima al plano 2004 de bisección con respecto a porciones del fluido 2005 más lejos que el plano 2004 de bisección. Por ejemplo, una concentración del reactante en una región 2001a interior del fluido 2005 puede ser mayor que una concentración del reactante en las regiones 2001b exteriores del fluido 2005. Esta diferencia de concentración puede causar una coloración no uniforme ilustrado en la figura 25.

Otro ejemplo de coloración uniforme es ilustrado en la figura 26, la cual es una vista en planta de un portaobjetos 2006 y una muestra 2008 con forma irregular situada sobre una superficie del portaobjetos 2006. La muestra 2008 no es simétrica con respecto al plano 2010 de bisección. En particular, una primera región 2008a de la muestra 2008 en un lado del plano 2010 de bisección es más pequeña que una segunda región 2008b de la muestra 2008 en el otro lado del plano 2010 de bisección. Después de hacer avanzar un volumen de fluido 2009 (mostrado en línea discontinua) longitudinalmente sobre el portaobjetos 2006 en las direcciones indicadas por la flecha 2011, la primera región 2008a puede desarrollar una intensidad de coloración mayor que la segunda región 2008b. De nuevo, sin desear estar limitados por la teoría, es posible que un número pequeño de sitios de reacción asociados con la primera región 2008a con respecto a la segunda región 2008b puedan provocar que una porción 2013a del fluido 2009 se avanzada sobre la primera región 2008a para desarrollar una concentración de reactante mayor que una porción 2013b del fluido avanzada sobre la segunda región 2008b y que esta diferencia de concentración puede provocar la coloración no uniforme ilustrada en la figura 26. En otros ejemplos más, la variación natural en el número y/o tipo de sitios de reacción asociados con una muestra puede provocar una coloración no uniforme incluso cuando la muestra es simétrica con respecto al plano e bisección u otro plano de referencia. Otros fenómenos también pueden llevar a una coloración no uniforme similar o diferente a la coloración no uniforme ilustrada en las figuras 25 y 26.

La figura 27 es un diagrama de una concentración media de reactante en tiempo real en el eje x con respecto a una velocidad de reacción en el eje y para un ejemplo de una relación de procesamiento de muestras durante un periodo de procesamiento (por ejemplo, mientras un volumen de fluido que incluye un reactante se hace avanzar sobre una muestra). Durante el periodo de procesamiento, la reacción de procesamiento demuestra gradualmente consume el reactante. Con muchas reacciones de procesamiento de espécimen, hay una concentración de reactante umbral ($[R]_{\text{umbral}}$) por encima del cual la reacción es de orden cero (es decir, generalmente independiente de la concentración de reactante) y por debajo de la cual la relación no es de orden cero (por ejemplo, de primero segundo orden). Por tanto en algunos casos incluso si una concentración de reactante es consumida para producir niveles de concentración variables dentro de diferentes porciones del volumen de líquido, la velocidad de reacción en diferentes regiones de la muestra puede permanecer siendo generalmente la misma siempre que los niveles agotados permanezcan por encima de $[R]_{\text{umbral}}$. Varios factores, sin embargo, tal como el coste del reactante, la solubilidad, el envenenamiento (por ejemplo el envenenamiento de encima) y de forma selectiva, entre otros, pueden hacer técnicamente un reto y/o indeseable utilizar concentraciones de reactante iniciales relativamente altas. Por tanto, la concentración de reactante inicial en un volumen de fluido es a menudo insuficiente para evitar que la concentración de reactante en tiempo real en diferentes porciones del fluido caído por debajo de $[R]_{\text{umbral}}$ durante un periodo de procesamiento. Además, el número de sitios de reacción asociados con una muestra, el tamaño de la muestra, la distribución de los sitios de reacción y otros factores que afectan al agotamiento del reactante a menudo varían ampliamente entre muestras y puede ser que no sea práctico de controlar. Las muestras pueden variar, por ejemplo, desde una simple biopsia con aguja que tiene un área de aproximadamente 0,01 centímetros cuadrados y una carga de antígeno relativamente baja a una sección de tejido que tiene un área de aproximadamente 10 centímetros cuadrados con una carga de antígeno relativamente alta. La mezcla lateral de un volumen de fluido puede facilitar en general el procesamiento uniforme de una simple biopsia con aguja, secciones de tejido y otros tipos de muestras. Los elementos oponibles pueden estar configurados para mezclar lateralmente un volumen de fluido.

Las figuras 28, 29 y 30 son, respectivamente, una vista isométrica, una vista en planta superior, y una vista en alzado lateral de un elemento 2012 oponible configurado de acuerdo con un modo de realización de la presente tecnología. La figura 31 es una vista detallada de una porción del elemento 2012 oponible. En algunos casos, el elemento 2012 oponible puede proporcionar una mezcla lateral para al menos compensar parcialmente uno o más fenómenos descritos anteriormente y/u otros fenómenos asociados con una coloración uniforme. Por ejemplo, una mezcla lateral mejorada de acuerdo con algunos modos de realización de la presente tecnología puede habilitar, en general, una distribución uniforme de un reactante a través de todo el volumen de fluido antes, durante, o después de realizar la reacción de procesamiento demuestra. Además, la mezcla lateral mejorada puede ser útil para lograr temperaturas uniformes (ver tabla 1) y perfiles de concentración a través de todo el volumen del líquido, para

incrementar la eficiencia de elevación para incrementar la homogeneización de fluidos después del rellenado (por ejemplo, después de suplementar los fluidos para al menos compensar parcialmente la evaporación) y/o para mejorar otros procesos adecuados.

5

Tabla 1

Intervalos de 30 segundos		Variación de temperatura de portaobjetos (grados C)	Variación de temperatura de portaobjetos (grados C)
		Punto 1	Punto 2
Elemento oponible con altura uniforme espaciador	STD Dev	0,6	0,7
	% CV	0,6	0,8
Elemento oponible con altura de espaciador variable	STD Dev	0,3	0,3
	% CV	0,4	0,3

10 Con referencia las figuras 28-31, el elemento 2012 oponible incluye un cuerpo 2014 no plano (por ejemplo, arqueado y/o combado) que tiene una superficie 2016 de manipulación de fluido. El elemento 2012 oponible además incluye un primer espaciador 2018 y una primera porción 2016a lateral de la superficie 2016 de manipulación de fluido y un segundo espaciador 2020 en una segunda porción 2016b lateral de la superficie 2016 de manipulación de fluido. En algunos modos de realización, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden incluir, respectivamente, una primera y una segunda pluralidades de salientes 2022 discretos (identificados individualmente como 2002a-z). Los salientes 2022, por ejemplo, pueden ser elementos de separación separados, prominencias, puntos, caballetes, barreras, paredes u otras estructuras de separación adecuadas.

15 La superficie 2016 de manipulación de fluido puede incluir una región 2016c de procesamiento central entre la primera y segunda porciones 2016a, 2016b laterales. Por ejemplo, la primera y segunda porciones 2016a, 2016b laterales pueden estar separadas unas de otras o a ambos lados de un plano 2024 de bisección (figura 29). El plano 2024 de bisección puede extenderse a través de la región 2016c central, puede estar situado centralmente con respecto a la anchura de la superficie 2016 de manipulación de fluido y puede ser generalmente paralelo a la longitud del elemento 2012 oponible. La anchura de la superficie 2016 de manipulación de fluido puede extenderse a través generalmente de toda la distancia entre los bordes 1454, 1456. Por el contrario, la anchura de la superficie 2016 de manipulación de fluido puede extenderse a través sólo de una porción de la distancia entre los bordes 1454, 1456. El cuerpo 2014 puede ser flexible o rígido en la superficie 2016 de manipulación de fluido, y puede estar hecho de un polímero moldeado u otro material moldeado o no moldeado adecuado.

20 La figura 32 es una vista en planta de un portaobjetos 2026 adecuado para utilizar con el elemento 2012 oponible. El portaobjetos 2026 puede incluir una superficie 2028 portadora de muestra que tiene una primera porción 2028a lateral generalmente correspondiente con la primera porción 2016a lateral de la superficie 2016 de manipulación de fluido, una segunda porción 2028b lateral generalmente correspondiente a la segunda porción 2016b lateral de la superficie 2016 de manipulación de fluido, y una región 2028c central generalmente correspondiente con la región 2016c central de la superficie 2016 de manipulación de fluido. Una muestra 2030 puede ser situada sobre la región 2028c central de la superficie 2028 portadora de muestra. Con referencia las figuras 28-32 juntas, el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 pueden estar configurados para estar situados próximos entre sí con el primer espaciador 2018 al menos parcialmente en contacto con la primera porción 2028a lateral, y el segundo espaciador 2020 al menos parcialmente en contacto con la segunda porción 2028b lateral.

30 El elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 pueden estar configurados para formar un hueco portador de fluido (no mostrado) entre una porción de la región 2016c central de la superficie 2016 de manipulación de fluido y una porción correspondiente de la región 2028c central de la superficie 2028 portadora de muestra. La región 2016c central puede estar curvada para facilitar la manipulación controlada de un fluido (no mostrado) dentro del hueco portador de fluido mediante una acción de rodamiento (por ejemplo, una acción de capilaridad por rodamiento). De esta manera, el fluido puede hacerse avanzar a lo largo de una trayectoria 2031 de procesamiento (figura 32) que se extiende sobre la muestra 2030. El fluido puede hacerse avanzar de forma cíclica, tal como desde una primera porción 2031a extrema de la trayectoria 2031 de procesamiento, sobre una porción 2031b intermedia de la trayectoria 2031 de procesamiento, hasta una segunda porción 2031c extrema de la trayectoria 2031 de procesamiento, y después volver sobre la porción 2031b intermedia hasta la primera porción 2031a extrema. La región 2016c central puede tener un radio R de curvatura (figuras 30 y 31) desde aproximadamente 2 pulgadas (5,2 cm) a aproximadamente 30 pulgadas (76,2 cm), desde aproximadamente 10 pulgadas (25,4 cm) a aproximadamente 20 pulgadas (50,8 cm) o dentro de otro rango adecuado. R puede ser de aproximadamente 15 pulgadas (38,1 cm). Las porciones de la regiones 2016c, 2028c central es que forman el hueco portador de fluido pueden centrarse o estar desfasadas con respecto al plano 2024 de bisección. En algunos modos de realización, el hueco portador de

fluido está separado del primer espaciador 2018 y/o del segundo espaciador 2020. En otros modos de realización, el hueco portador de fluido puede extenderse hasta, a través, o pasar el primer espaciador 2018 y/o el segundo espaciador 2020.

5 La figura 33 es una vista en alzado lateral parcialmente esquemática de un conjunto 2032 de procesamiento de muestras que incluye el elemento 2012 oponible y una pletina 2034 configurada para soportar el portaobjetos 2026. El elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 (por ejemplo, a través de la pletina 2034) pueden estar configurados para interactuar a través de la acción de manipulación de fluido para cambiar las porciones de la regiones 2016c, 2028c central es que forman el hueco portador de fluido (por ejemplo, para avanzar el hueco portador de fluido sobre la longitud del portaobjetos 2026). La acción de manipulación del fluido puede incluir, por ejemplo, girar el elemento 2012 oponible con respecto al portaobjetos 2026, girando el portaobjetos 2026 con respecto al elemento 2012 oponible, o ambos, en un plano de rotación (no mostrado).

15 El conjunto 2032 de procesamiento de muestras puede incluir un actuador 2036 conectado de forma operable al elemento 2012 oponible y a la pletina 2034. En otros modos de realización, el actuador 2036 puede estar conectado de forma operativa al elemento 2012 oponible sólo, a la pletina 2034 solo, o tener otra configuración adecuada. El actuador 2036 puede estar configurado para mover (por ejemplo rotar o inclinar) el elemento 2012 oponible con respecto a la pletina 2034, para mover (por ejemplo, girar, inclinar, etc.) la pletina 2034 con respecto al elemento 2012 oponible, o ambos, en el plano de rotación. El plano de rotación puede ser, por ejemplo, un plano generalmente paralelo a (por ejemplo el mismo que) el plano 2024 de bisección (figura 29). El conjunto 2032 de procesamiento de muestras puede además incluir un controlador 2038 conectado de forma operativa al actuador 2036, y una interfaz 2040 de usuario conectada de forma operativa al controlador 2038. El controlador 2038 puede incluir un procesador 2042 y una memoria 2044 y puede ser programado con instrucciones (por ejemplo, instrucciones no transitorias, una secuencia de instrucciones, etc.) las cuales, cuando se ejecutan, provocan que el actuador 2036 lleve a cabo la acción de manipulación de fluido.

30 Con referencia las figuras 28-33 juntas, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden estar configurados para variar el perfil o sección transversal del hueco portador de fluido (por ejemplo, un perfil o sección transversal del hueco portador de fluido en una dirección transversal a la longitud del portaobjetos 2026) para proporcionar una mezcla lateral mejorada. El primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden cambiar la orientación de la superficie 2016 de manipulación de fluido con respecto al portaobjetos 2026 para producir flujos laterales en el volumen de fluido. Pares de salientes 2022 en lados opuestos del elemento 2012 oponible pueden tener diferentes alturas para alterar la inclinación de al menos una porción del elemento 2012 oponible con respecto al portaobjetos 2026. De esta y de otras maneras adecuadas, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden separar de forma diferencial la primera y segunda porciones 2016a, 2016b laterales de la superficie 2016 de manipulación de fluido desde la primera y la segunda porciones 2028a, 2028b laterales de la superficie 2028 portadora de muestra, respectivamente, durante la acción de manipulación de fluido. El primer espaciador 2018 puede tener un primer perfil de altura paralelo al plano de rotación y el segundo espaciador 2020 puede tener un segundo perfil de altura paralelo al plano de rotación diferente que el primer perfil de altura. Como salientes 2022 diferentes entran en contacto con la primera y segunda porciones 2028a, 2028b laterales respectivamente, la diferencia entre el primer y segundo perfil de altura puede cambiar la forma del hueco portador de fluido y por lo tanto provocar que el fluido dentro del hueco portador de fluido se mueva lateralmente. Este movimiento lateral puede provocar, por ejemplo, una advención caótica que puede mitigar al menos parcialmente la pobre mezcla lateral a menudo asociada con regímenes de flujo laminares.

45 El primer y segundo perfiles altura pueden incluir un escalón hacia abajo y un escalón hacia arriba, respectivamente, hacia el borde 1461 (figura 28). Por ejemplo, los salientes 2022h-s pueden tener una primera altura H_1 (figura 31) y los salientes 2022a-g y 2022t-z pueden tener una segunda altura H_2 (figura 31), con H_1 siendo menor que H_2 . H_1 puede ser por ejemplo desde aproximadamente 0,03 mm (0,01 pulgadas) a aproximadamente 0,1 mm (0,004 pulgadas), desde aproximadamente 0,05 mm (0,002 pulgadas) a aproximadamente 0,09 mm (0,035 pulgadas), o dentro de otro rango adecuado. H_1 puede ser desde aproximadamente 8 mm (0,003 pulgadas). H_2 puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mm (0,004 pulgadas) a aproximadamente 0,2 mm (0,008 pulgadas), desde aproximadamente 0,13 mm (0,005 pulgadas) a aproximadamente 0,18 mm (0,007 pulgadas), o dentro de otro rango adecuado. H_2 puede ser de aproximadamente 0,006 pulgadas. Una relación de H_1 a H_2 puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:1,25 a aproximadamente 1:3, desde aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2,5, o dentro de otro rango adecuado. La relación de H_1 a H_2 puede ser de aproximadamente 1:2. También son posibles otros valores H_1 , H_2 y la relación H_1 a H_2 . Además, son posibles otros perfiles de altura adecuada. Por ejemplo, el primer perfil de altura, el segundo perfil de altura, o ambos pueden incluir más de un gradiente de altura. Como otro ejemplo más, el primer perfil de altura, el segundo perfil de altura, o ambos pueden permitir que las primeras porciones 2016a, 2028a laterales toquen mientras que las segundas porciones 2016b, 2028b laterales están separadas y/o permita que las segundas porciones 2016b, 2028b laterales toquen mientras que las primeras porciones 2016a, 2028a laterales están separadas durante al menos una porción de la acción de manipulación de fluido.

65 El elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 se puede mover desde un primer estado extremo a un segundo estado extremo y a través de un rango de estados intermedios entre el primer y segundo estados extremos. La figura 34A, 35A y 36A son vistas en alzado lateral del elemento 2012 oponible y del portaobjetos 2026 en un primer

estado extremo, en un estado intermedio dentro del rango de estados intermedios, y en un segundo estado extremo, respectivamente. Las figuras 34B, 35B y 36B son vistas en sección transversal tomadas a lo largo de la línea 34B-34B en la figura 34A, a lo largo de la línea 35B-35B en la figura 35A y a lo largo de la línea 36B-36B en la figura 36A, respectivamente. Las figuras 34C, 35C y 36C son vistas ampliadas de un hueco 2046 portador de fluido formado por el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 en el primer estado extremo, el estado intermedio, y el segundo estado, respectivamente, con una inclinación exagerada mostrada en las figuras 34C y 36C. En algunos casos, el elemento 2012 oponible puede estar en una posición rodante en los estados intermedios y en una posición sobrerodada y de cambio de sentido en uno o ambos del primer y segundo estado extremos.

Con referencia a las figuras 34A-36C juntas, el movimiento desde el primer estado extremo al segundo estado extremo y a través del rango de estados intermedios puede provocar que diferentes porciones del primer y segundo espaciador es 2018, 2020 entren y salgan de contacto con la primera y segunda porciones 2028a, 2028b laterales de la superficie 2028 portadora de muestra respectivamente. Por ejemplo, en el primer estado extremo (figuras 34A-C), una primera porción del primer espaciador 2018 (por ejemplo, salientes 2022a-d) y una primera porción del segundo espaciador 2020 (por ejemplo, salientes 2022n-q) pueden estar en contacto con la superficie 2028 portadora de muestra. En el segundo estado extremo (figuras 36A-C), una segunda porción del primer espaciador 2018 (por ejemplo los salientes 2022j-m) y una segunda porción del segundo espaciador 2020 (por ejemplo los salientes 2022w-z) pueden estar en contacto con la superficie 2028 portadora de muestra. Dentro del rango de estados intermedios (uno mostrado en las figuras 36A-C) una tercera porción del primer espaciador 2018 (por ejemplo, los salientes 2022e-i) y una tercera porción del segundo espaciador 2020 (por ejemplo, los salientes 2022r-v) puede estar en contacto con la superficie 2028 portadora de muestra. La primera y segunda porciones del primer separador 2018 pueden estar separadas a lo largo de la primera porción 2016a lateral de la superficie 2016 de manipulación de fluido con la tercera porción del primer espaciador 2018 situada entre ellas. De forma similar, la primera y segunda porciones del segundo espaciador 2020 pueden estar separadas a lo largo de la segunda porción 2016b lateral de la superficie 2016 de manipulación de fluido con la tercera porción del segundo espaciador 2020 situada entre ellas.

Durante la acción de manipulación de fluido, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden provocar al menos que una porción de la superficie 2016 de manipulación de fluido gire en un plano que no es paralelo al plano de rotación (por ejemplo, un plano generalmente perpendicular al plano de rotación). Por ejemplo, el elemento 2012 oponible puede balancear en la dirección lateral o inclinarse de lado a lado a medida que rueda a lo largo del portaobjetos 2026. En algunos casos, la acción de manipulación de fluido incluye mover el elemento 2012 oponible y/o el portaobjetos 2026 en direcciones opuestas dentro del plano de rotación. Esto puede invertir el movimiento del fluido dentro del hueco 2046 portador de fluido a lo largo de la trayectoria 2031 de procesamiento (figura 32) así como invertir el movimiento lateral del fluido provocado por el primer y segundo espaciadores 2018, 2020. Por ejemplo, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden estar configurados para provocar al menos que una porción de la superficie 2016 de manipulación de fluido gire en una primera dirección 2048 (figuras 34B y 35B) mientras que el elemento 2012 oponible gira con respecto al portaobjetos 2026 en una segunda dirección 2050 (figuras 34A y 35A) diferente que la primera dirección 2048 y el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 se mueven desde el primer estado extremo hacia el segundo estado extremo. De forma similar, el primer y segundo separadores 2018, 2020 pueden estar configurados para provocar que al menos una porción de la superficie 2016 de manipulación de fluido gire en una tercera dirección 2052 (figura 36B) mientras que el elemento 2012 oponible gira con respecto al portaobjetos 2026 en una cuarta dirección 2054 (figura 36A) diferente de la tercera dirección 2052 y el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 se mueven desde el segundo estado extremo hacia el primer estado extremo. En algunos modos de realización, la primera y tercera direcciones 2048, 2052 son generalmente opuestas y/o la segunda y cuarta direcciones 2050, 2054 son generalmente opuestas.

La sección transversal del hueco 2046 portador de fluido puede variar a medida que el elemento 2012 oponible se mueve a diferentes posiciones. Las secciones transversales del hueco 2046 portador de fluido pueden tener forma de cuña, forma triangular, o tener cualesquier otras configuraciones adecuadas para proporcionar un canal de flujo asimétrico. Por ejemplo, el canal de flujo puede tener una sección transversal simétrica cuando el elemento 2012 oponible se mueve hacia la posición sobrerodada (figura 36A) y una sección transversal simétrica cuando el elemento 2012 oponible está en una posición intermedia (figura 35A). En algunos casos, la mezcla lateral se puede realizar en primer lugar en una o ambas posiciones de cambio de dirección del movimiento de rodamiento. En otros casos, la mezcla lateral se puede realizar relativamente de forma consistente a través del movimiento de rodamiento. La geometría global del canal de flujo (por ejemplo, el espacio tridimensional a través del cual se mueve el hueco 2046 portador de fluido durante la acción de manipulación de fluido) puede tener varias formas adecuadas, tales como formas que tienen volúmenes generalmente iguales a cada lado del plano 2024 de bisección (figura 29) y formas que tienen diferentes volúmenes a cada lado del plano 2024 de bisección. Al menos una porción del canal de flujo puede tener una forma sustancialmente de silla de montar, una forma parcialmente esférica, una forma parcialmente troncocónica, una forma generalmente triangular a una forma de cuña o similares. Diferentes porciones del canal de flujo pueden tener diferentes formas. Diferentes porciones del elemento 2012 oponible pueden tener configuraciones no planas (por ejemplo, en forma de silla, en forma generalmente esférica, en forma parcialmente troncocónica, etc.), configuraciones planas, o similares para definir dichos canales de flujo.

En algunos modos de realización, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden estar configurados para provocar que una sección transversal del hueco 2046 portador de fluido en un primer plano perpendicular al plano de rotación (por ejemplo, un plano correspondiente a la línea 34B-34B en la figura 34A) tenga una primera asimetría con respecto al plano 2024 de bisección (figura 29) cuando el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 están en el primer estado extremo. De forma similar, el primer y segundo espaciadores 2018, 2020 pueden estar configurados para provocar que una sección transversal del hueco 2046 portador de fluido en un segundo plano perpendicular al plano de rotación (por ejemplo, un plano correspondiente a la línea 36B-36B en la figura 36A) tenga una segunda asimetría con respecto al plano 2024 de bisección cuando el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 están en el segundo estado extremo. La primera y segunda asimetrías pueden ser en general opuestas una con respecto a la otra. La primera asimetría puede corresponder a una conicidad volumétrica del hueco 2046 portador de fluido en una primera dirección hacia el primer espaciador 2018, y la segunda asimetría puede corresponder a una conicidad volumétrica del hueco 2046 portador de fluido en una segunda dirección hacia el segundo espaciador 2020. La conicidad volumétrica cambiante del hueco 2046 portador de fluido puede provocar que el fluido (y lo reactantes) dentro del hueco 2046 portador de fluido se muevan en una dirección opuesta a la dirección de la conicidad volumétrica debido al desplazamiento y/o al movimiento en la dirección de la conicidad volumétrica debida a la acción de capilaridad. Por propósitos de claridad, el fluido no es mostrado en las figuras 34B, 35B, 36B aunque el fluido puede estar situado en el hueco F. Ambos tipos de movimiento pueden mejorar la mezcla lateral del fluido. La conicidad volumétrica cambiante del hueco 2046 portador de fluido también puede tener otros efectos adicionales y/o alternativos en el fluido dentro del hueco 2046 portador de fluido que pueden mejorar la mezcla lateral del fluido y/o tener otros beneficios.

Los perfiles de altura de los espaciadores 2018, 2020 se pueden seleccionar para provocar una mezcla lateral generalmente uniforme de fluido en direcciones opuestas. Los perfiles de altura de los espaciadores 2018, 2020 en lados opuestos del elemento oponible son diferentes. Esto puede provocar que suceda un efecto de mezcla lateral cuando el elemento 2012 oponible se mueve desde el primer estado al segundo estado para ser generalmente invertido cuando el elemento 2012 oponible y el portaobjetos 2026 se mueven desde el segundo estado de vuelta al primer estado. Cuando la primera porción del primer espaciador 2018 tiene una altura media mayor que la de la primera porción del segundo espaciador 2020, y la segunda porción del primer espaciador 2018 tiene una altura promedio menor que la de la primera porción del segundo espaciador 2020, una altura promedio de la primera y segunda porciones juntas del primer espaciador 2018 puede ser aproximadamente igual a una altura promedio de la primera y segunda porciones juntas del segundo espaciador 2020. Una altura promedio de la tercera porción del primer espaciador 2018 puede también ser aproximadamente igual a una altura promedio de la tercera porción del segundo espaciador 2020. Estos atributos pueden facilitar una distribución volumétrica generalmente simétrica con respecto a un plano (por ejemplo, un plano de bisección no mostrado) perpendicular al plano 2024 de bisección (figura 29). Además, pueden provocar que el hueco 2046 portador de fluido sea relativamente simétrico mientras pasa sobre la región central del portaobjetos 2026, que porta la muestra 2030. Esto puede incrementar la consistencia volumétrica de las porciones de fluido próximas a regiones diferentes de la muestra 2030.

Tal y como se discutió anteriormente, la mezcla lateral mejorada puede facilitar una coloración más uniforme de las muestras. Por ejemplo, en al menos algunas reacciones de coloración enzimática, la mezcla lateral mejorada puede permitir niveles aceptables de uniformidad de coloración a través de un amplio rango de variación de muestras sin utilizar concentraciones de reactantes iniciales lo suficientemente altas para envenenar la enzima. En otro ejemplo ilustrativo, la muestra 2030 (figura 32) puede tener diferentes cargas de antígeno en lados opuestos de un plano de bisección (no mostrado) paralelo a la trayectoria 2031 de procesamiento. La carga de antígeno en un lado del plano de bisección puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente un 50% a aproximadamente un 500%, desde aproximadamente un 100% a aproximadamente un 300%, o dentro de cualquier otro rango adecuado mayor que la carga de antígeno en el otro lado del plano de bisección.

El elemento 2012 oponible puede ser utilizado para hacer avanzar un fluido incluyendo un reactante (por ejemplo, un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno) junto con otro reactante (por ejemplo, un cromógeno, tal como 3,3'-diaminobencidina) sobre la muestra 2030. El fluido puede ser avanzado, por ejemplo, a una velocidad desde aproximadamente 10 milímetros/segundo aproximadamente 40 milímetros/segundo, desde aproximadamente 20 milímetros/segundo a aproximadamente 30 milímetros/segundo o dentro de cualquier otro rango adecuado. En algunos casos, el fluido es avanzado a una velocidad de aproximadamente 25 milímetros/segundo. El fluido puede tener un volumen, por ejemplo, de aproximadamente 50 microlitros a aproximadamente 250 microlitros, de aproximadamente 75 microlitros a aproximadamente 125 microlitros, o dentro de otro rango adecuado. En algunos casos, el fluido tiene un volumen de aproximadamente 100 microlitros. La concentración de uno o ambos de los reactantes puede ser desde aproximadamente un 100% a aproximadamente un 300%, desde aproximadamente un 100% a aproximadamente un 200%, o dentro de otro rango adecuado o una concentración máxima para mantener generalmente una reacción de coloración enzimática de orden cero. Cuando el reactante es un agente oxidante (por ejemplo peróxido de hidrógeno) concentraciones más altas de reactante pueden, en algunos casos, envenenar las enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante) unida a los antígenos de la muestra 2030 a través de anticuerpos.

El elemento 2012 oponible también puede ser utilizado para realizar una mezcla de portaobjetos, una característica hasta ahora no posible con sistemas de hueco de capilaridad de superficie plana. Un pequeño volumen de un

reactivo concentrado o reactivo en un tampón de almacenamiento puede ser aspirado en una pipeta de reactivo desde un vial. El reactivo es transportado, y dispensado en, el portaobjetos. Un gran volumen de un fluido diluyente es dispensado a través de la pipeta sobre el portaobjetos para diluir el reactivo y proporcionar el grueso del fluido para satisfacer los requerimientos de volumen objetivo. También se ha encontrado que el uso de un fluido no tamponado puede ser añadido a una amplia variedad de reactivos sin cambiar sus dinámicas químicas. Este proceso también puede ser utilizado para modificar la relación de reactivos cromógenos (u otras relaciones de mezcla) diluyendo de forma selectiva algunos componentes mientras se dejan otros a su concentración inicial. Este proceso también puede ser utilizado para mejorar la intensidad de coloración intencional. Para muchas etapas, la intensidad de coloración final puede ser ajustada modificando la concentración sobre portaobjetos sobre la marcha. Una vez que el reactivo objetivo y el volumen de dilución está en el portaobjetos, el elemento oponible puede proporcionar una mezcla del reactivo laminar y del diluyente proporcionando una distribución uniforme sobre la superficie del portaobjetos. Dado que los reactivos aplicados de esta manera son administrados de forma secuencial sobre el portaobjetos, forman capas relativamente discretas en el portaobjetos lo cual promueve la mezcla a través del movimiento ortogonal del elemento oponible y del conjunto de actuador del elemento oponible.

Las figuras 37 y 38 son vistas en planta de los portaobjetos 2000, 2006 con muestras procesadas con el elemento 2012 oponible. En contraste a la coloración uniforme ilustrada en las figuras 43 y 44, las figuras en 55 y 56 ilustran ejemplos de una coloración relativamente uniforme. Debido al menos en parte a la mezcla lateral mejorada, después de la coloración, las muestras 2002 (figura 37) y 2008 (figura 38) pueden tener gradientes de intensidad de coloración menores de aproximadamente un 15%, menor es de aproximadamente un 10%, o dentro de cualquier otro rango adecuado. En algunos casos, las muestras 2002, 2008 tienen gradientes de intensidad de coloración de aproximadamente el 5% y/o gradientes de intensidad de coloración generalmente no detectables a simple vista. Otras ventajas de coloración beneficiosa son también posibles. Los elementos 2012 oponibles pueden ser utilizados con el sistema 100 para lograr un procesamiento sustancialmente uniforme a través de una o más muestras.

Los portaobjetos divulgados en el presente documento pueden ser portaobjetos de microscopio de 1 pulgada x 3 pulgadas, un portaobjetos de microscopio de 25 mm x 75 mm, o cualquier otro tipo de sustrato plano o sustancialmente plano. "Sustrato sustancialmente plano" se refiere, sin limitación, a cualquier objeto que tiene al menos una superficie sustancialmente plana, pero más normalmente a cualquier objeto que tenga 2 superficies sustancialmente planas en lados opuestos del objeto, incluso más normalmente a cualquier objeto que tenga superficies sustancialmente planas opuestas, cuyas superficies opuestas son generalmente iguales en tamaño pero más grandes que cualquier otra superficies del objeto. El sustrato sustancialmente plano puede comprender cualquier material adecuado, incluyendo plásticos, goma, cerámicas, vidrio, silicona, materiales semiconductores, metales, combinaciones de los mismos, o similares. Ejemplos no limitativos de sustratos sustancialmente planos incluyen cubiertas planas, chips SELDI y MALDI, obleas de silicio, u otros objetos generalmente planos con al menos una superficie sustancialmente plana.

De lo anterior, se apreciará que modos de realización específicos de la invención han sido descritos en el presente documento con propósitos de ilustración, estructuras y funciones bien conocidas no han sido mostradas o descritas en detalle para evitar obscurecer de forma innecesaria la descripción de al menos algunos modos de realización de la invención. Los sistemas descritos en el presente documento pueden realizar un amplio rango de procesos para preparar muestras biológicas para el análisis. Donde el contexto lo permita, los términos singulares o plurales pueden también incluir el término singular o plural, respectivamente. A menos que la palabra "o" esté asociada con una cláusula expresa que indique que la palabra debería estar limitada a significar sólo un único artículo inclusive de los otros artículos en referencia una lista de dos o más artículos, entonces el uso de "o" en dicha lista deberá interpretarse como que incluye (a) cualquier objeto único en la lista, (b) todos los objetos en la lista, o (c) cualquier combinación de los objetos en la lista. Las formas singulares "un/uno/una" y "el/la/lo" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una muestra" se refiere a una o más muestras, tal como dos o más muestras, tres o más muestras, o cuatro o más muestras.

REIVINDICACIONES

1. Un elemento (2012) oponible para procesamiento de muestras (2008, 2030), que incluye

5 un cuerpo (2014) que tiene una superficie (2016) de manipulación de fluido no plana, en donde el fluido (2005, 2009) es un líquido; y al menos dos elementos separadores acoplados al cuerpo (2014) y configurados para separar la superficie (2016) de manipulación de fluido de un portaobjetos (2026) para definir un hueco (2046) portador de fluido entre la superficie (2016) de manipulación de fluido y el portaobjetos (2026);

10 caracterizado porque los elementos espaciadores incluyen

un primer espaciador (2018) en una primera porción (2016a) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido, y

15 un segundo espaciador (2020) en una segunda porción (2016b) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido, la segunda porción (2016b) lateral que está separada de la primera porción (2016a) lateral,

en donde una sección del perfil de altura del primer espaciador (2018) y una sección del perfil de altura del segundo espaciador (2020) en lados opuestos al elemento (2012) oponible son diferentes.

20 2. Un conjunto (2032) de procesamiento de muestras, que comprende:

un elemento (2012) oponible de la reivindicación 1; y

25 una actuador (2036) configurado para cambiar una posición del elemento (2012) oponible con respecto al portaobjetos (2026) o para cambiar la posición del portaobjetos (2026) con respecto al elemento (2012) oponible para mover un volumen de fluido (2005) en una primera dirección (2048) a lo largo del portaobjetos (2026) mientras el elemento espaciador contacta el portaobjetos (2026) para variar una sección transversal del hueco (2046) portador de fluido en un plano que es sustancialmente perpendicular a la primera dirección (2048) y para mover un volumen de fluido (2009) en una segunda dirección (2050) a lo largo del portaobjetos (2026) mientras que el

30 elemento espaciador contacta el portaobjetos (2026) para variar la sección transversal del hueco (2046) portador de fluido en un plano que es sustancialmente perpendicular a la segunda dirección (2048, 2050).

3. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la reivindicación 2, en donde:

35 el actuador (2036) está configurado para girar al menos uno del elemento (2012) oponible en un plano de rotación;

los elementos espaciadores incluyen una pluralidad de primeros elementos (1450) de separación en una primera porción (2016a) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido y una pluralidad de segundos elementos (1452) de separación en la segunda porción (2016b) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido; y

40 la pluralidad de primeros elementos (1450) de separación mantienen una separación entre el cuerpo (2014) el elemento (2012) oponible y el portaobjetos (2026) y define un primer perfil de altura paralelo al plano de rotación, y la pluralidad de segundos elementos (1452) de separación definen un segundo perfil de altura paralelo al plano de rotación que es diferente al primer perfil de altura.

45 4. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la reivindicación 2, que además comprende:

una pletina (2034) configurada para soportar un portaobjetos (2026) que tiene una superficie (2028) portador a muestra;

50 en donde

el elemento (2012) oponible además incluye un cuerpo (2014) arqueado que tiene la superficie (2016) de manipulación de fluido,

55 el actuador (2036) está configurado para mover el elemento (2012) oponible con respecto a la pletina (2034) para mover la pletina (2034) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos en un plano de rotación, la primera y segunda porciones laterales que son generalmente paralelas al plano de rotación,

60 en donde el primer espaciador (2018) tiene un perfil de altura paralelo al plano de rotación diferente al perfil de altura del segundo espaciador (2020) paralelo al plano de rotación.

5. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la reivindicación 4, en donde:

65 el primer separador (2018) incluye una primera pluralidad de salientes (2022) discretos configurados para contactar la superficie (2028) portadora de muestra; y

el segundo espaciador (2020) incluye una segunda pluralidad de salientes (2022) discretos configurados para contactar la superficie (2028) portadora de muestra.

6. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la red indicación 4, en donde:

el actuador (2036) está configurado para girar el elemento (2012) oponible con respecto a la pletina (2034), para girar la pletina (2034) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos desde un primer estado extremo a un segundo estado extremo y a través de un rango de estados intermedios entre el primer y segundo estados extremos;

el cuerpo (2014) está configurado para formar un hueco (2046) portador de fluido entre una porción de una región (2016c) central de la superficie (2016) de manipulación de fluido y una porción correspondiente de una región (2028c) central de la superficie (2028) portadora de muestra;

girando el elemento (2012) oponible con respecto a la pletina (2034), girando la pletina (2034) con respecto al elemento (2012) oponible o ambos cambian la porción de la región (2016c) central de la superficie (2016) de manipulación de fluido y la correspondiente porción de la región (2028c) central de la superficie (2028) portadora de muestra que forma el hueco (2046) portador de fluido;

el primer y segundo espaciadores (2018, 2020) están configurados

para provocar que una sección transversal del hueco (2046) portador de fluido en un primer plano perpendicular al plano de rotación tenga una primera asimetría en el primer estado extremo con respecto a un plano (2004, 2010, 2014) de bisección paralelo al plano de rotación, y

para provocar que una sección transversal del hueco (2046) portador de fluido en un segundo plano perpendicular al plano de rotación tenga una segunda asimetría con respecto al plano (2004, 2010, 2014) de bisección en el segundo estado extremo, y la primera asimetría es diferente a la segunda asimetría.

7. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la reivindicación 4, en donde el primer y segundo espaciadores (2018, 2020) están configurados para provocar al menos que una porción de la superficie (2016) de manipulación de fluido gire perpendicularmente con respecto al plano de rotación mientras que el actuador (2036) gire el elemento (2012) oponible con respecto a la pletina (2034), gire la pletina (2034) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos en el plano de rotación.

8. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la reivindicación 4, en donde:

el actuador (2036) está configurado para girar el elemento (2012) oponible con respecto a la pletina (2034), para girar la pletina (2034) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos desde un primer estado extremo en el cual una primera porción del primer espaciador (2018) y una primera porción del segundo espaciador (2020) contactan la superficie (2028) portadora de muestra a un segundo estado extremo en el cual una segunda porción del primer espaciador (2018) y una segunda porción del segundo espaciador (2020) contactan la superficie (2028) portadora de muestra;

la primera porción del primer espaciador (2018) está separada de la segunda porción del primer espaciador (2018) en la primera porción (2016a) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido;

la primera porción del segundo espaciador (2020) está separada de la segunda porción del segundo espaciador (2020) en la segunda porción (2016b) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido;

una altura promedio de la primera porción del primer espaciador (2018) es mayor que una altura promedio de la primera porción del segundo espaciador (2020); y

una altura promedio de la segunda porción del primer espaciador (2018) es menor que una altura promedio de la segunda porción de segundo espaciador (2020).

9. El conjunto (2032) de procesamiento de muestras de la reivindicación 8, en donde una altura promedio de una tercera porción del primer espaciador (2018) entre la primera y segunda porciones del primer espaciador (2018) es aproximadamente igual a una altura promedio de una tercera porción del segundo espaciador (2020) entre la primera y segunda porciones del segundo espaciador (2020).

10. Un sistema que comprende:

un elemento (2012) oponible de la reivindicación 1;

un portaobjetos (2026);

una pletina (2034) configurada para soportar el portaobjetos (2026); y

un actuador (2036) configurado para girar el elemento (2012) oponible con respecto a la pletina (2034), para girar la pletina (2034) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos desde un primer estado extremo a un segundo estado extremo y a través de un rango de estados intermedios entre el primer y segundo estados extremos en un plano de rotación,

en donde

en el primer estado extremo, el primer y segundo espaciadores (2018, 2020) están configurados para separar de forma diferencial la primera y segunda porciones (2016a, 2016b) laterales de la superficie (2016) de manipulación de fluido de la primera y segunda porciones (2028a, 2028b) laterales de la superficie (2028) portadora de muestra, respectivamente, para provocar que el hueco (2046) portador de fluido se estreche volumétricamente en una segunda dirección (2050), y

en el segundo estado extremo, el primer y segundo separadores (2018, 2020) están configurados para separar de forma diferencial la primera y segunda porciones (2016a, 2016b) laterales de la superficie (2016) de manipulación de fluido de la primera y segunda porciones (2028a, 2028b) laterales de la superficie (2028) portadora de muestra, respectivamente, para provocar que el hueco (2046) portador de fluido se estreche volumétricamente en una tercera dirección (2052) diferente de la primera dirección (2048).

11. Un método para el procesamiento de una muestra (2008, 2030), que comprende:

formar un hueco (2046) portador de fluido entre una superficie (2016) de manipulación de fluido y un cuerpo (2014) arqueado de un elemento (2012) oponible y una superficie (2028) portadora de muestra de un portaobjetos (2026) próximo al elemento (2012) oponible utilizando al menos dos elementos espaciadores, donde el fluido (2005, 2009) es un líquido,

los elementos espaciadores incluyen un primer espaciador (2018) en una primera porción (2016a) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido, y un segundo espaciador (2020) en una segunda porción (2016b) lateral de la superficie (2016) de manipulación de fluido, la segunda porción (2016b) lateral estando separada de la primera porción (2016a) lateral y una sección del perfil de altura del primer espaciador (2018) y una sección del perfil de altura del segundo espaciador (2020) en lados opuestos del elemento (2012) oponible son diferentes; y

cambiar una posición relativa del elemento (2012) oponible con respecto al portaobjetos (2026) en un plano de giro para hacer avanzar un volumen de fluido (2005, 2009) dentro de un hueco (2046) portador de fluido sobre una trayectoria (2031) de procesamiento que se extiende sobre una muestra (2008, 2030) en una superficie (2028) portadora de muestra y para cambiar una asimetría volumétrica del hueco (2046) portador de fluido con respecto a un plano (2004, 2010, 2014) de bisección paralelo al plano de rotación.

12. El método de la reivindicación 11, que además comprende inducir una mezcla del fluido (2005, 2009) en una dirección lateral generalmente perpendicular a la trayectoria (2031) de procesamiento cambiando la asimetría volumétrica del hueco (2046) portador de fluido.

13. El método de la reivindicación 11, en donde cambiar la asimetría volumétrica del hueco (2046) portador de fluido incluye cambiar una conicidad volumétrica del hueco (2046) portador de fluido en una dirección generalmente perpendicular a la trayectoria (2031) de procesamiento.

14. El método de la reivindicación 11, en donde:

la trayectoria (2031) de procesamiento incluye una primera porción (2031a) extrema, una segunda porción (2031c) extrema, y una porción (2031b) intermedia entre la primera y segunda porciones (2031a, 2031c) extremas;

el hueco (2046) portador de fluido tiene una primera asimetría volumétrica con respecto al plano (2004, 2010, 2014) de bisección cuando el fluido (2005, 2009) está en la primera porción (2031a) extrema de la trayectoria (2031) de procesamiento;

el hueco (2046) portador de fluido tiene una segunda asimetría volumétrica con respecto al plano (2004, 2010, 2014) de bisección cuando el fluido (2005, 2009) está en la segunda porción (2031c) extrema de la trayectoria (2031) de procesamiento; y

la primera asimetría volumétrica es generalmente opuesta a la segunda asimetría volumétrica.

15. El método de la reivindicación 11, que además comprende girar de forma perpendicular al menos una porción de la superficie (2016) de manipulación de fluido con respecto al plano de rotación mientras que se gira el elemento

(2012) oponible con respecto al portaobjetos (2026), girando el portaobjetos (2026) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos en el plano de rotación.

16. El método de la reivindicación 11, que además comprende:

5 girar de forma simultánea al menos una porción (2016a, 2016b) de la superficie (2016) de manipulación de fluido en una primera dirección (2048) y girar el elemento (2012) oponible con respecto al portaobjetos (2026), girar el portaobjetos (2026) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos en una segunda dirección (2050); y

10 girar de forma simultánea al menos una porción (2016a, 2016b) de la superficie (2016) de manipulación de fluido en una tercera dirección (2052) y girar el elemento (2012) oponible con respecto al portaobjetos (2026), girar el portaobjetos (2026) con respecto al elemento (2012) oponible, o ambos en una cuarta dirección (2054),

en donde

15 la primera, segunda, tercera, y cuarta direcciones (2048, 2050, 2052, 2054) son diferentes,

la primera dirección (2048) es generalmente opuesta a la tercera dirección (2052), y

20 la segunda dirección (2050) es generalmente opuesta la cuarta dirección (2054).

17. El método de la reivindicación 11, en donde:

25 la muestra (2008, 2030) en un lado del plano (2004, 2010, 2014) de bisección tiene una primera carga de antígeno;

la muestra (2008, 2030) en el lado opuesto del plano (2004, 2010, 2014) de bisección tiene una segunda carga de antígeno;

30 la segunda carga de antígeno es desde aproximadamente un 100% aproximadamente un 300% más grande que la primera carga de antígeno;

el método además incluye la coloración de la muestra (2008, 2030) haciendo avanzar el fluido (2005, 2009) sobre la trayectoria (2031) de procesamiento; y

35 cambiar el volumen asimétrico del hueco (2046) portador de fluido aumenta una uniformidad de coloración de la muestra (2008, 2030) después de la coloración de la muestra (2008, 2030).

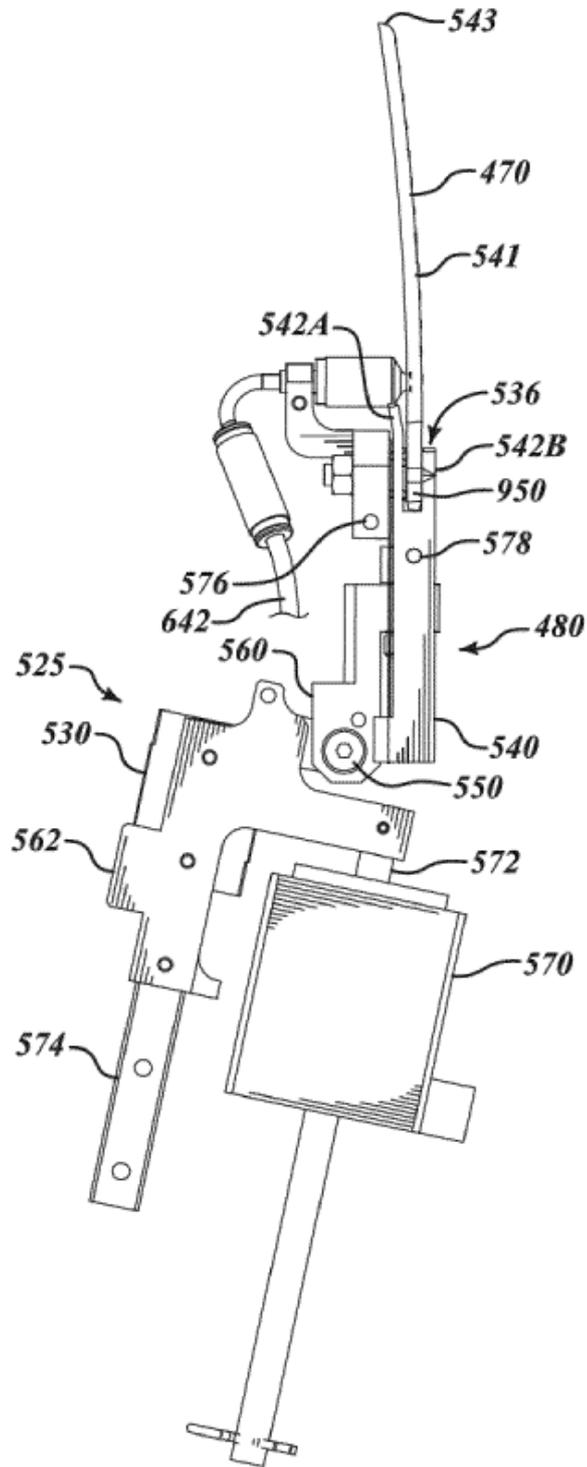


FIG.1

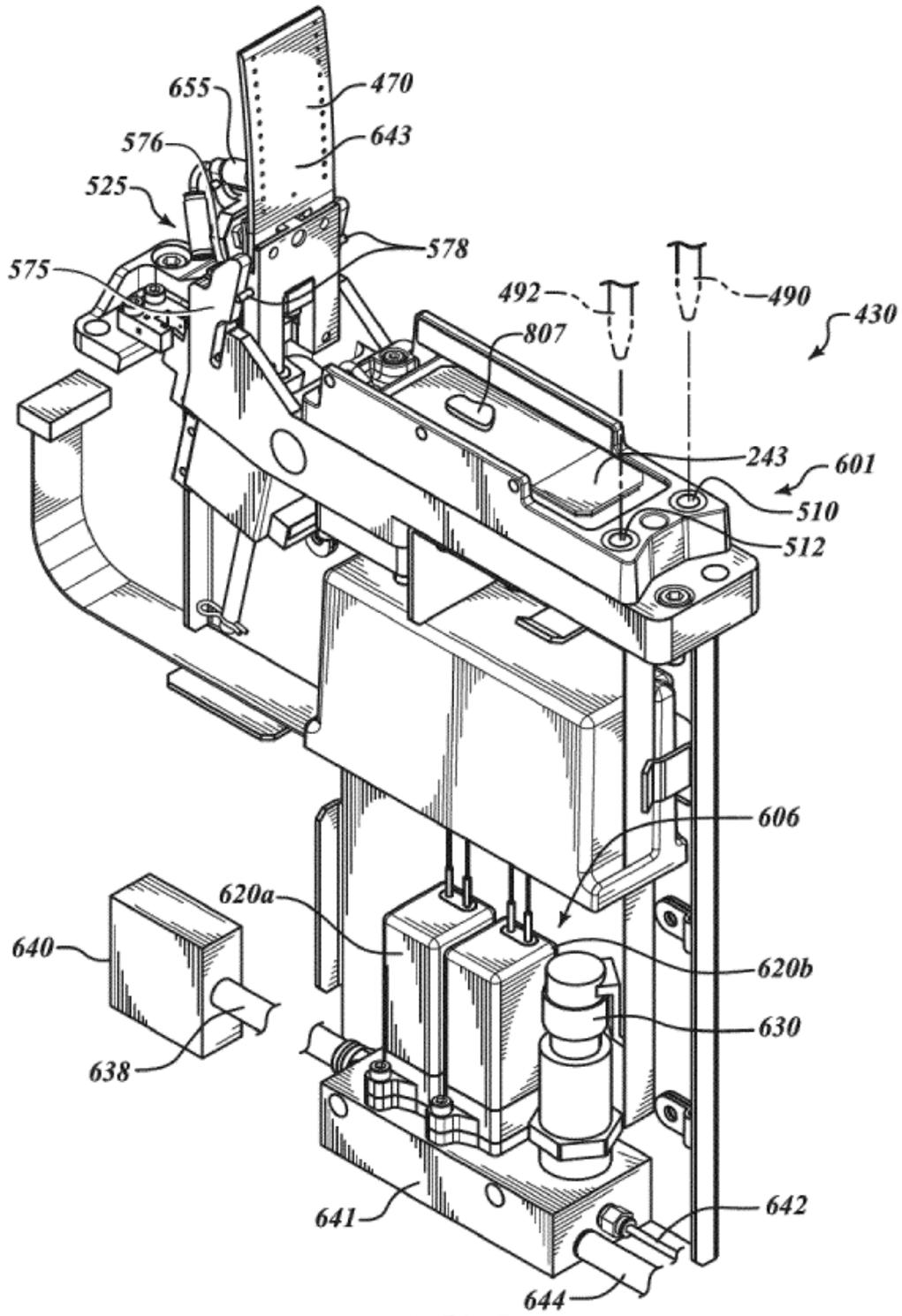
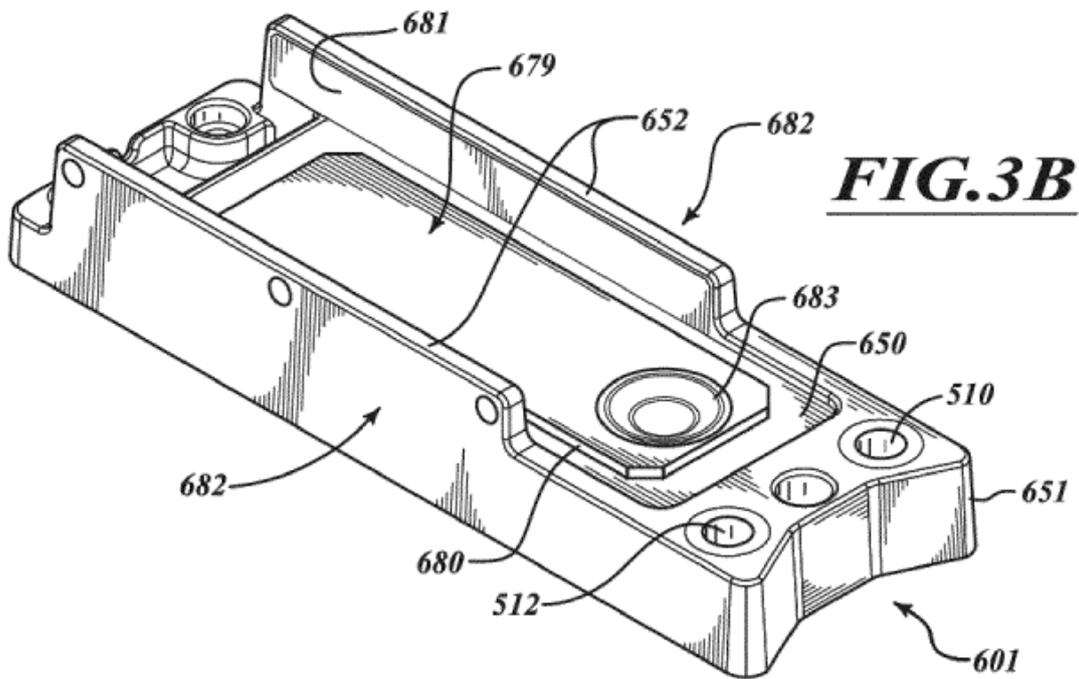
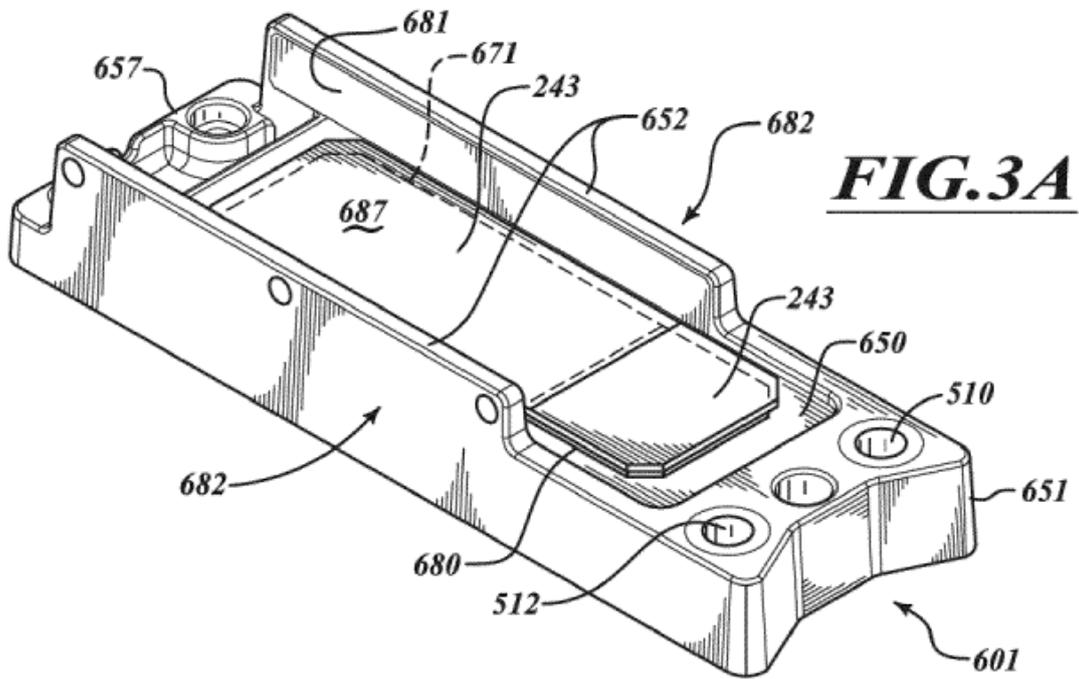


FIG.2



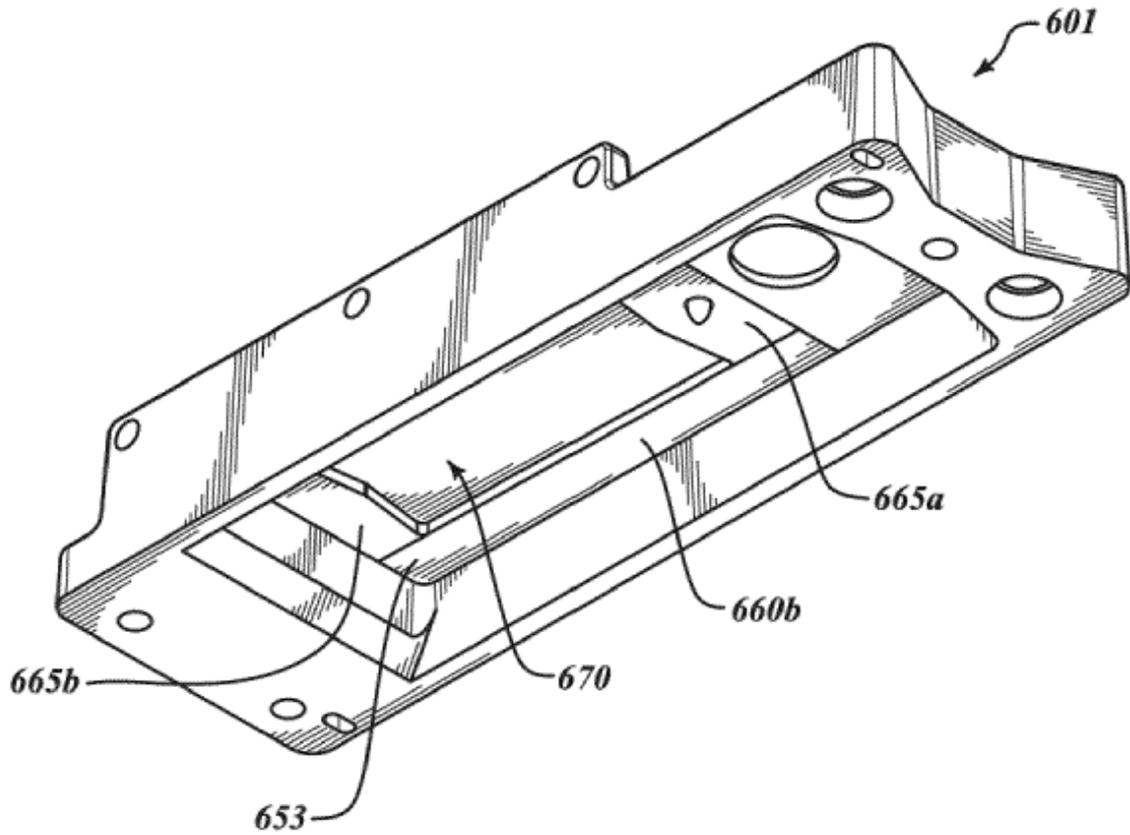


FIG. 4

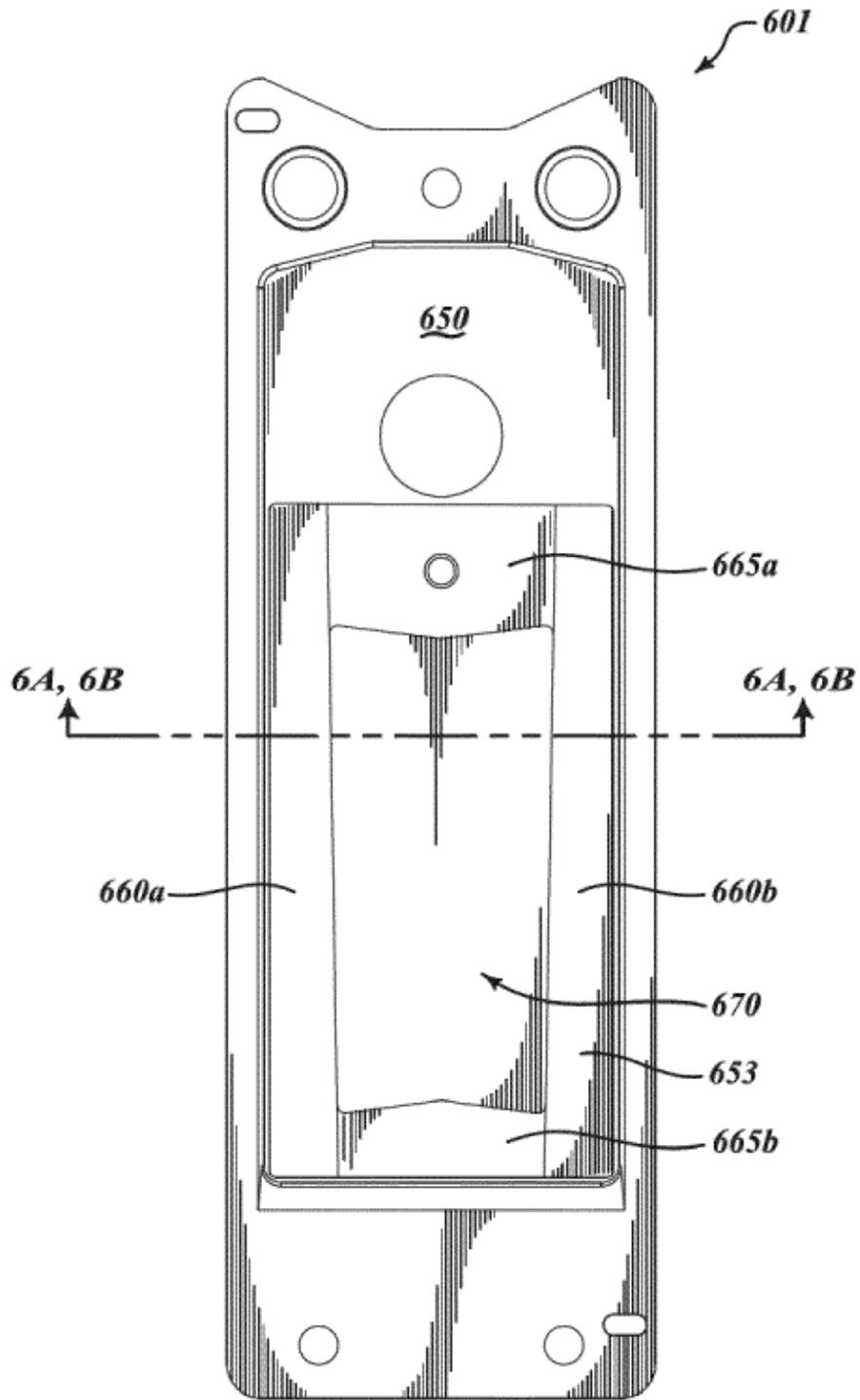


FIG.5

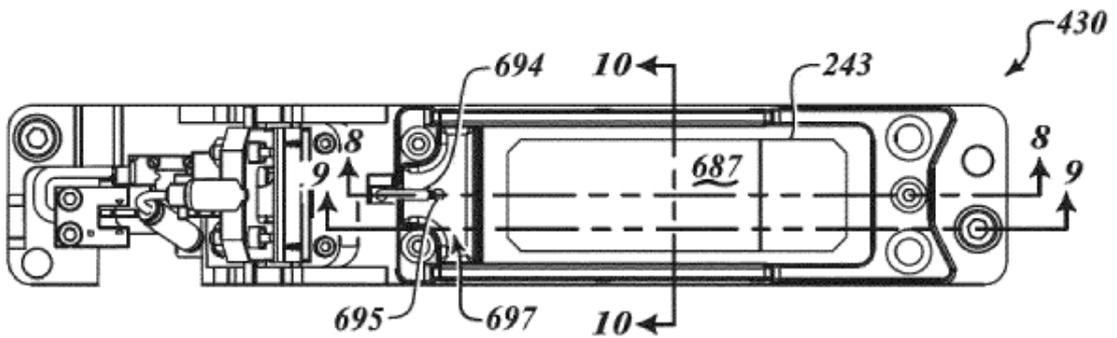


FIG. 7

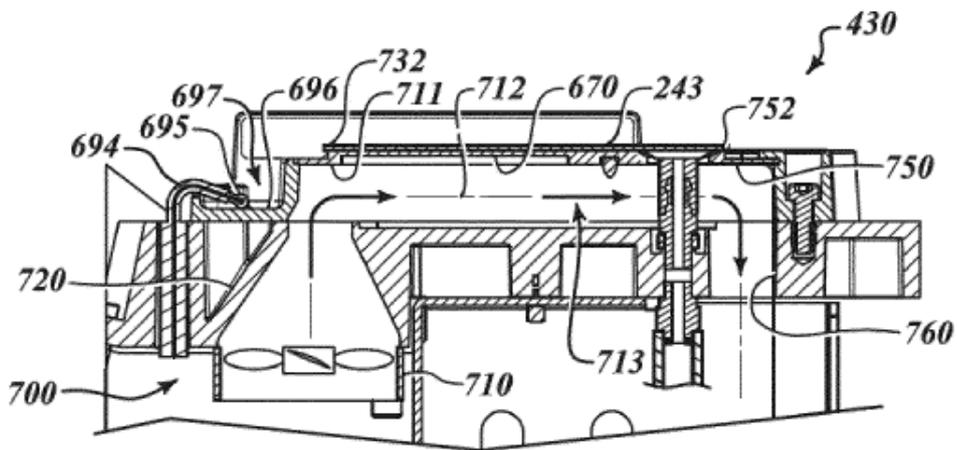


FIG. 8

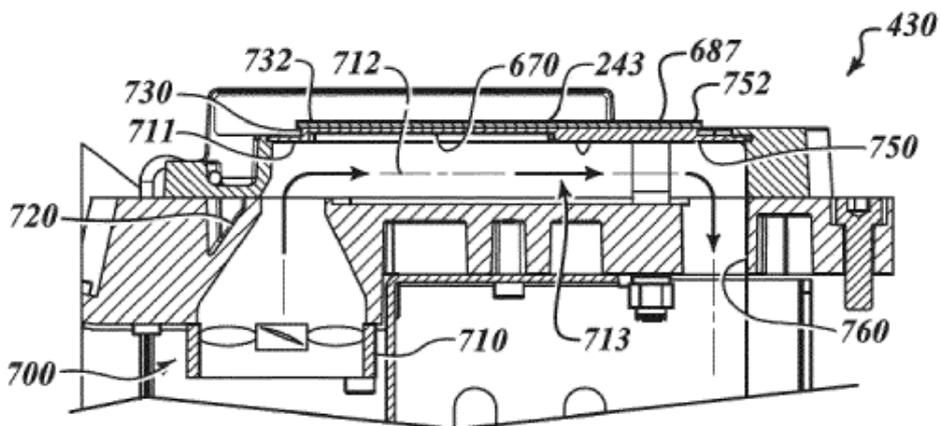


FIG. 9

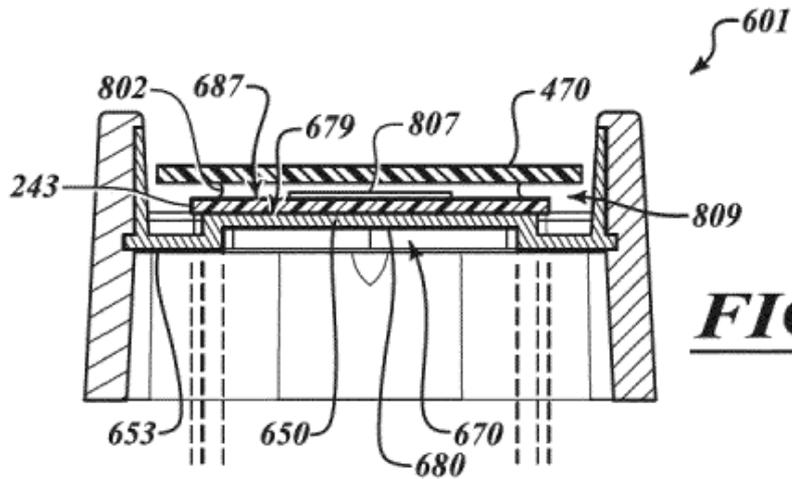


FIG.10

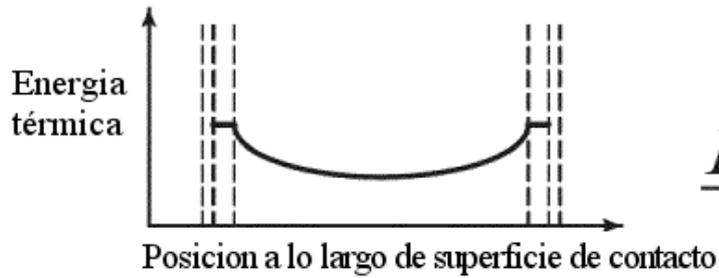


FIG.10A

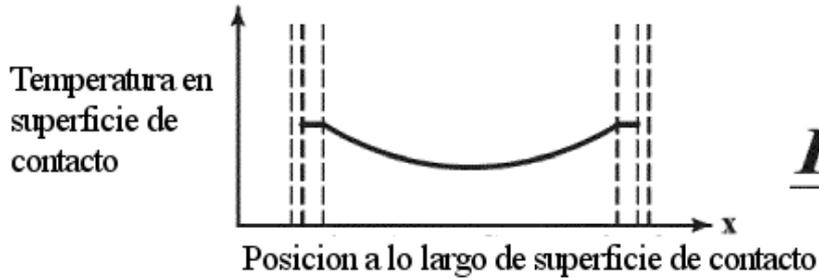


FIG.10B

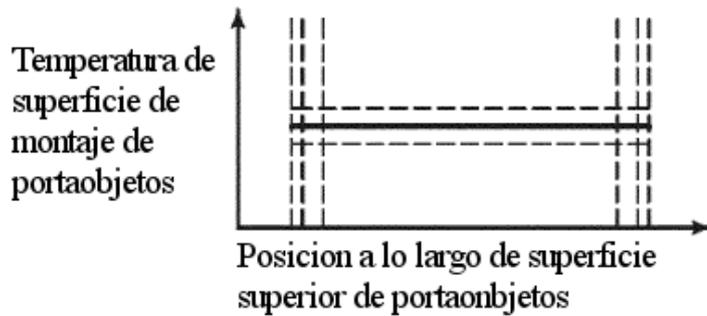


FIG.10C

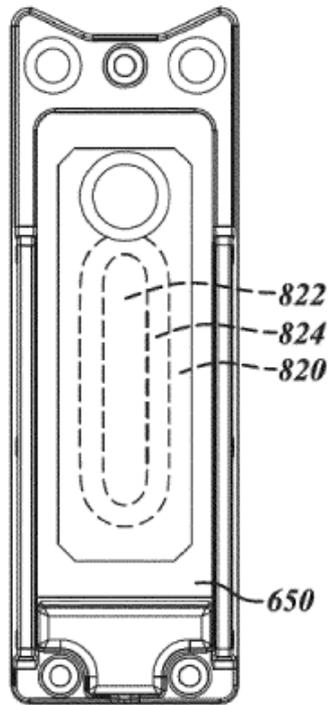


FIG. 11

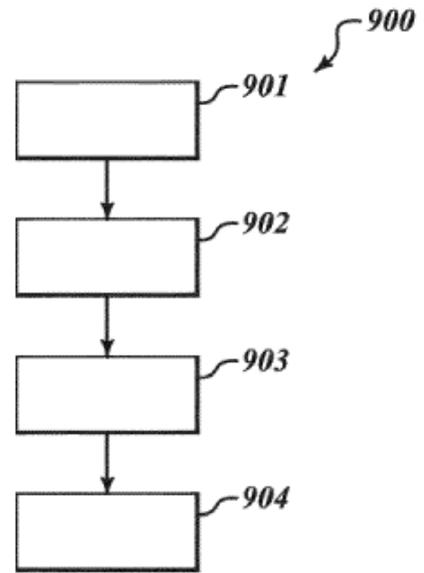


FIG. 12

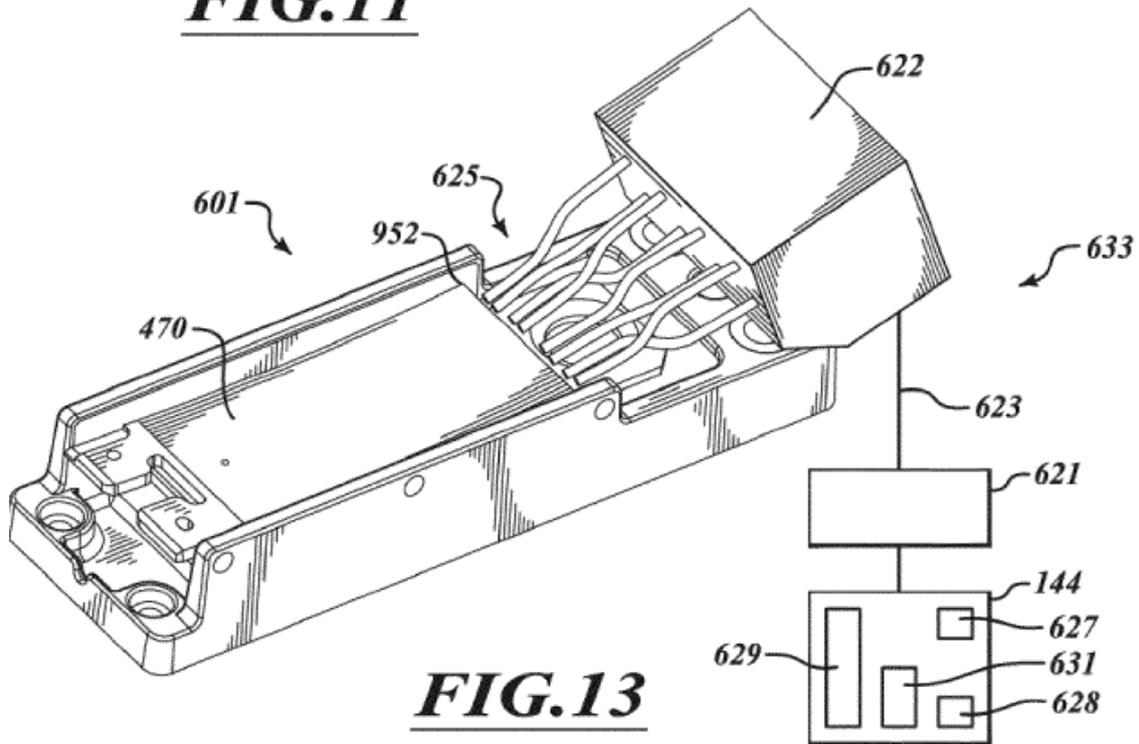


FIG. 13

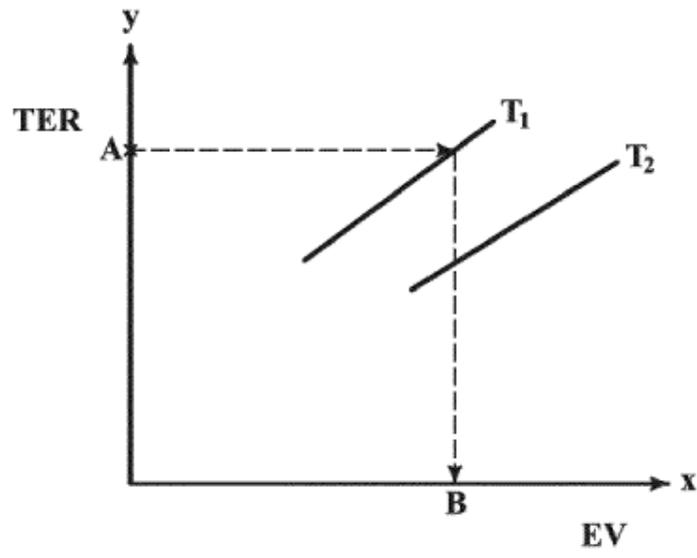


FIG.14

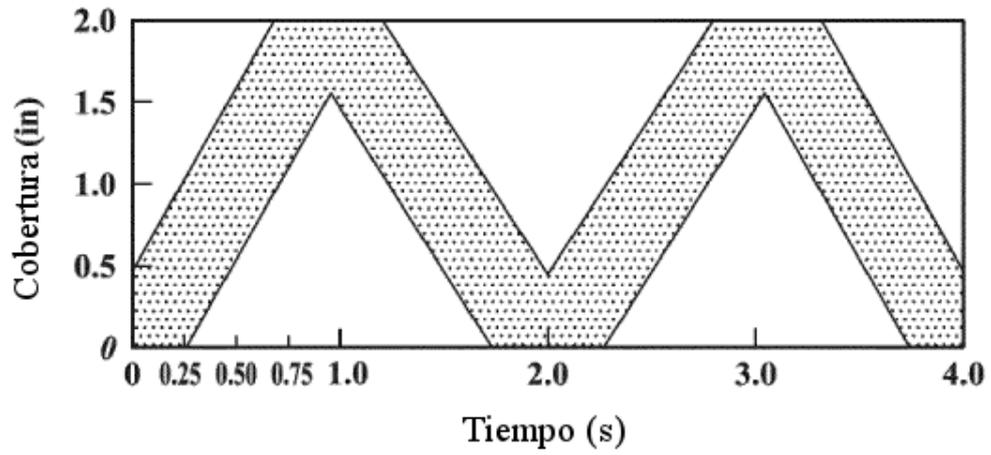


FIG.15

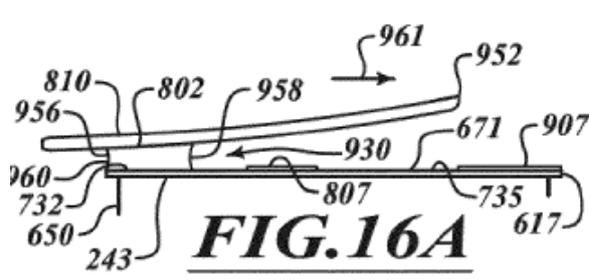


FIG. 16A

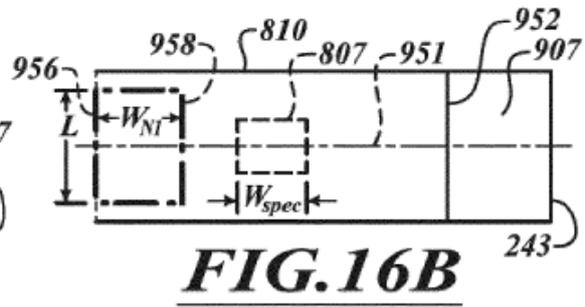


FIG. 16B

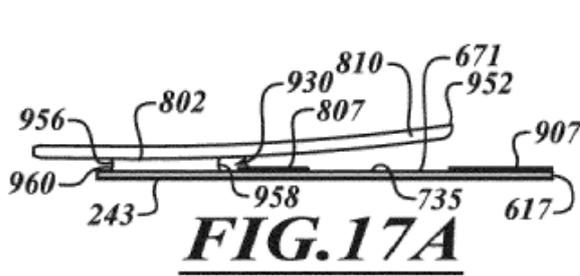


FIG. 17A

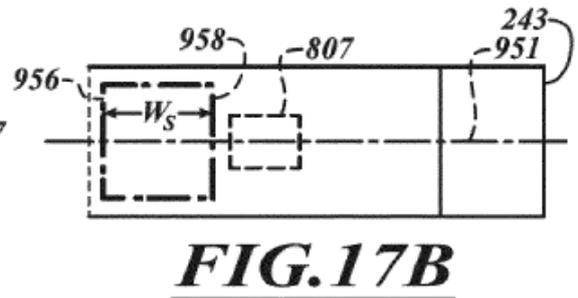


FIG. 17B

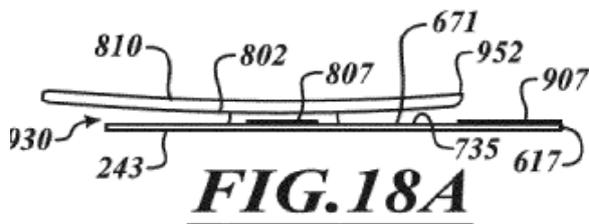


FIG. 18A

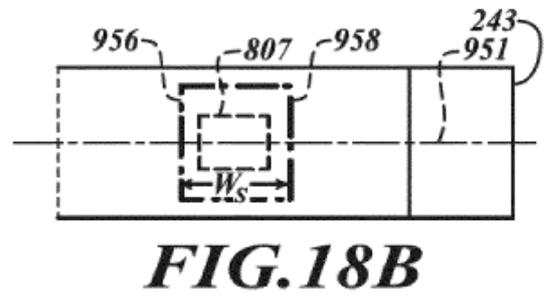


FIG. 18B

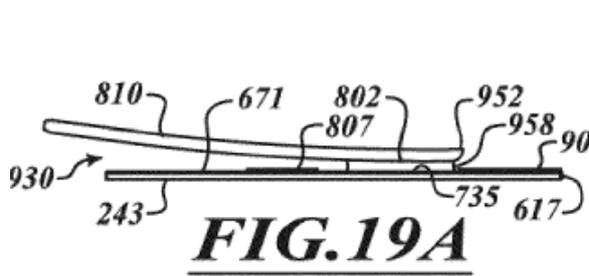


FIG. 19A

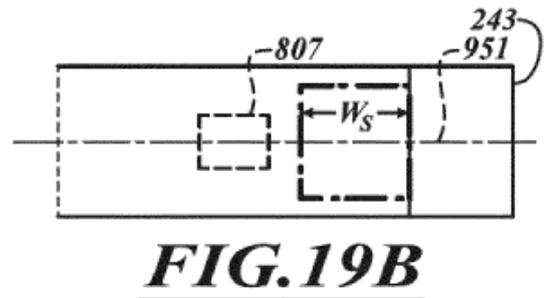


FIG. 19B

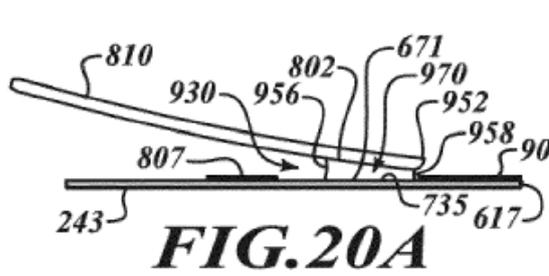


FIG. 20A

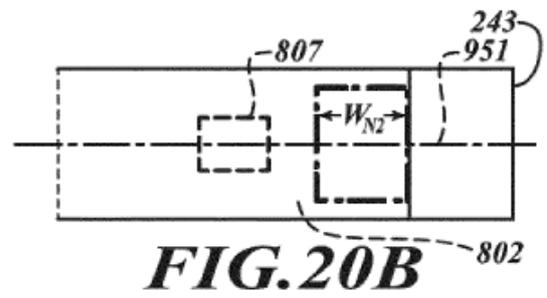


FIG. 20B

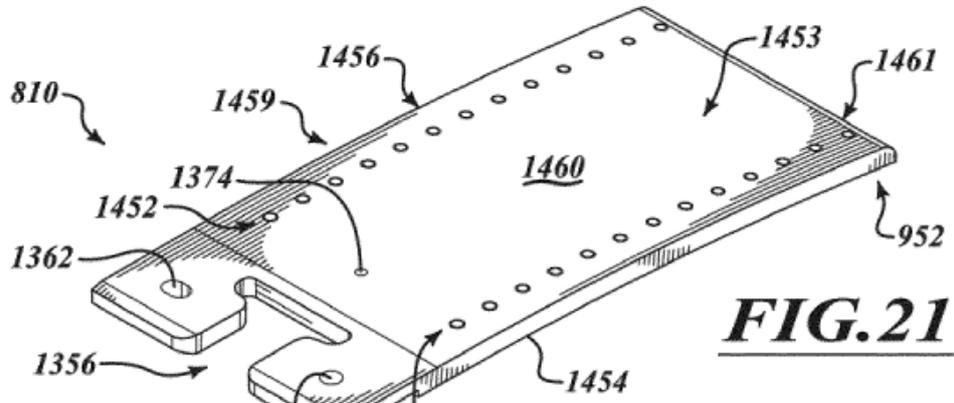


FIG. 21

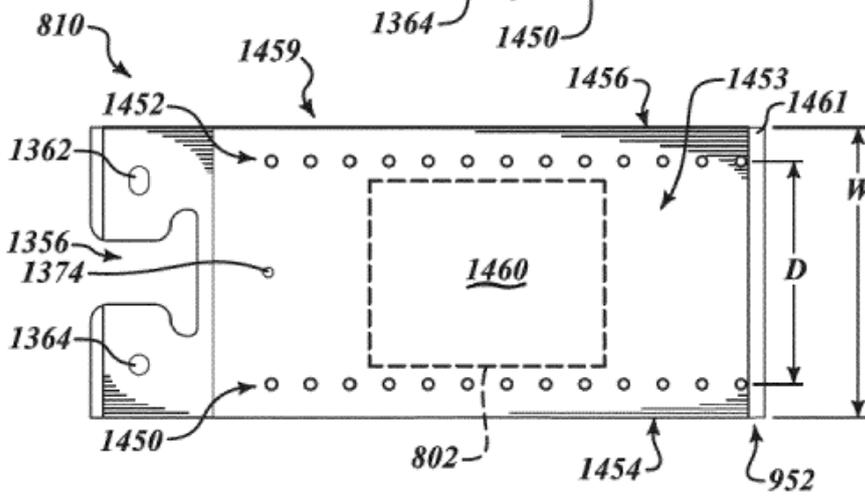


FIG. 22

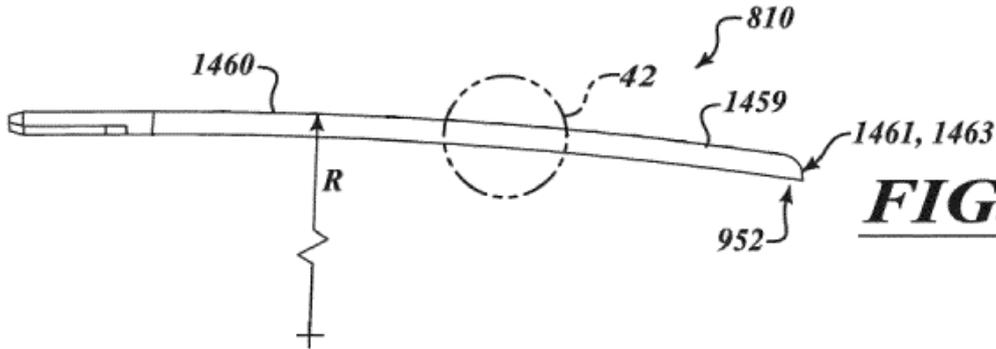


FIG. 23

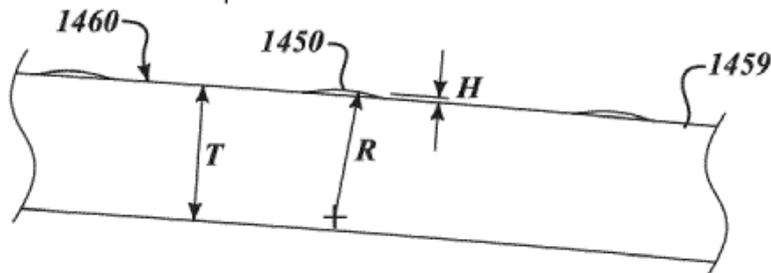


FIG. 24

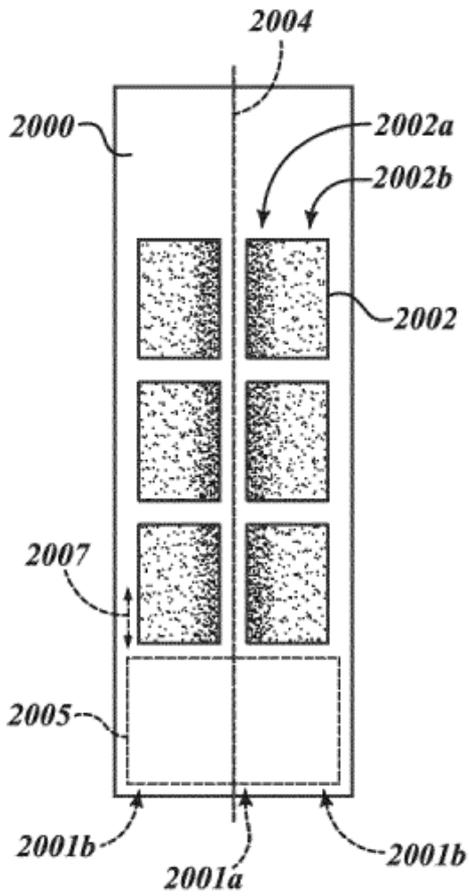


FIG. 25

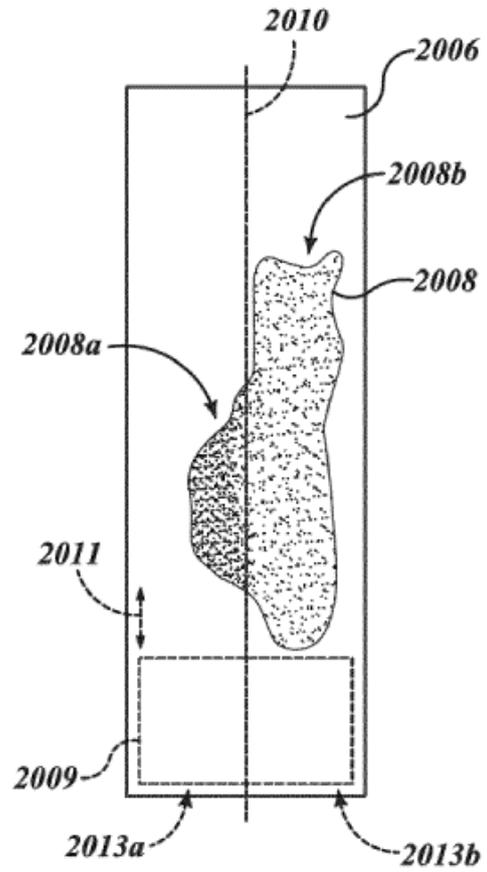


FIG. 26

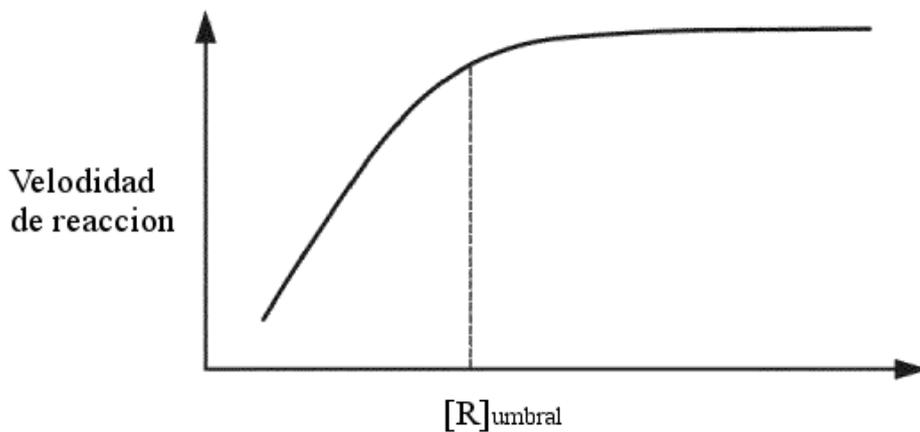
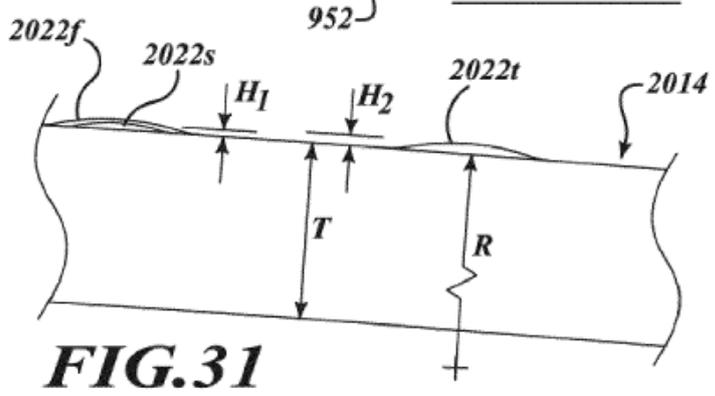
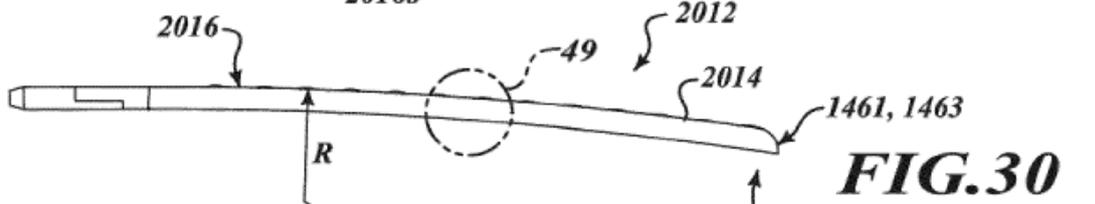
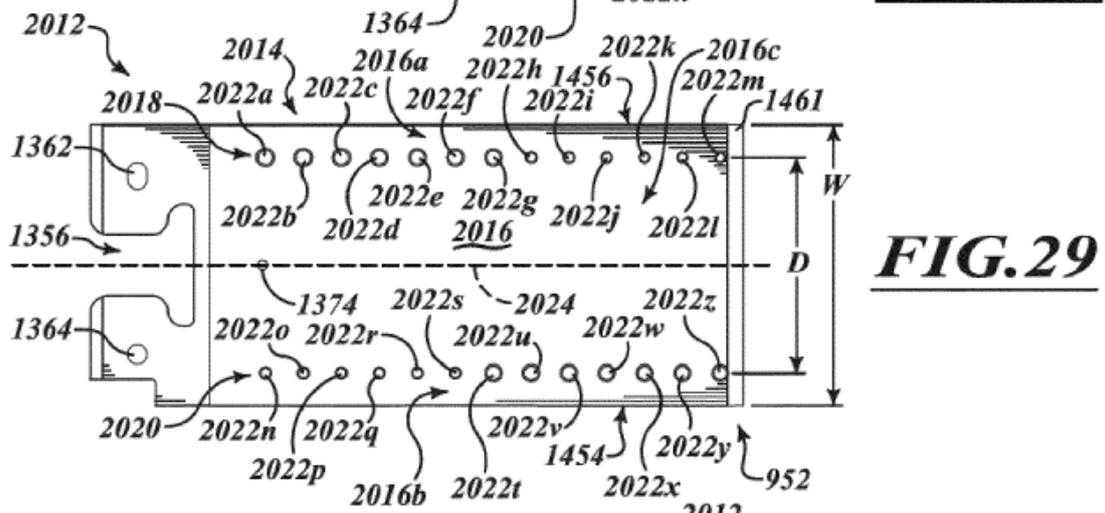
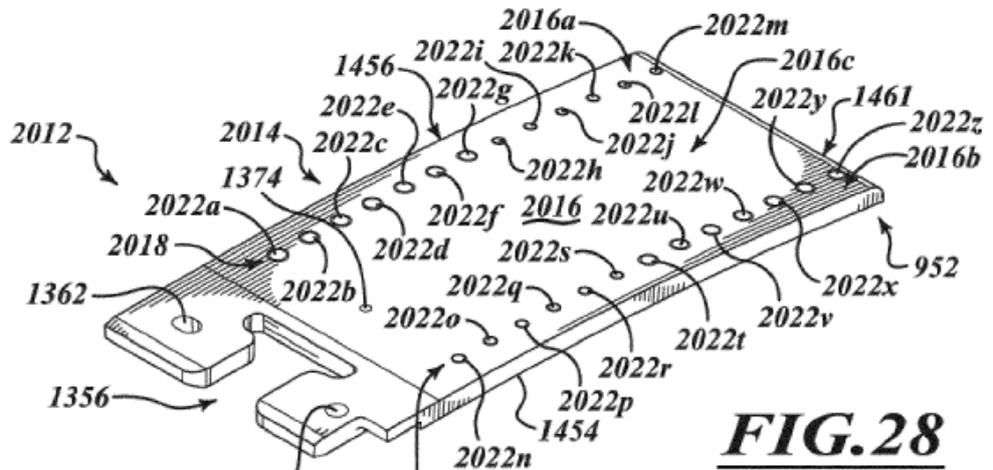


FIG. 27



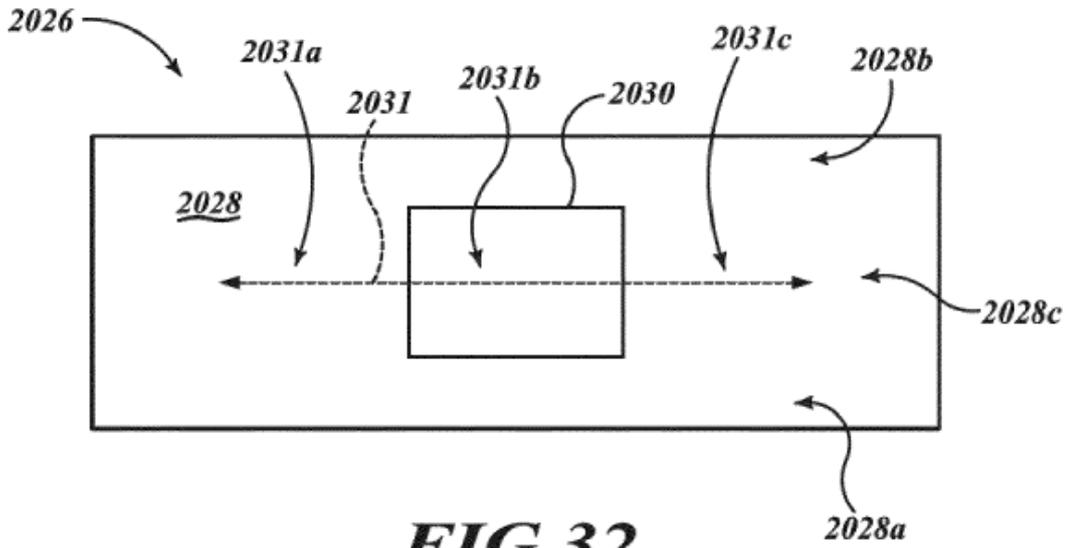


FIG.32

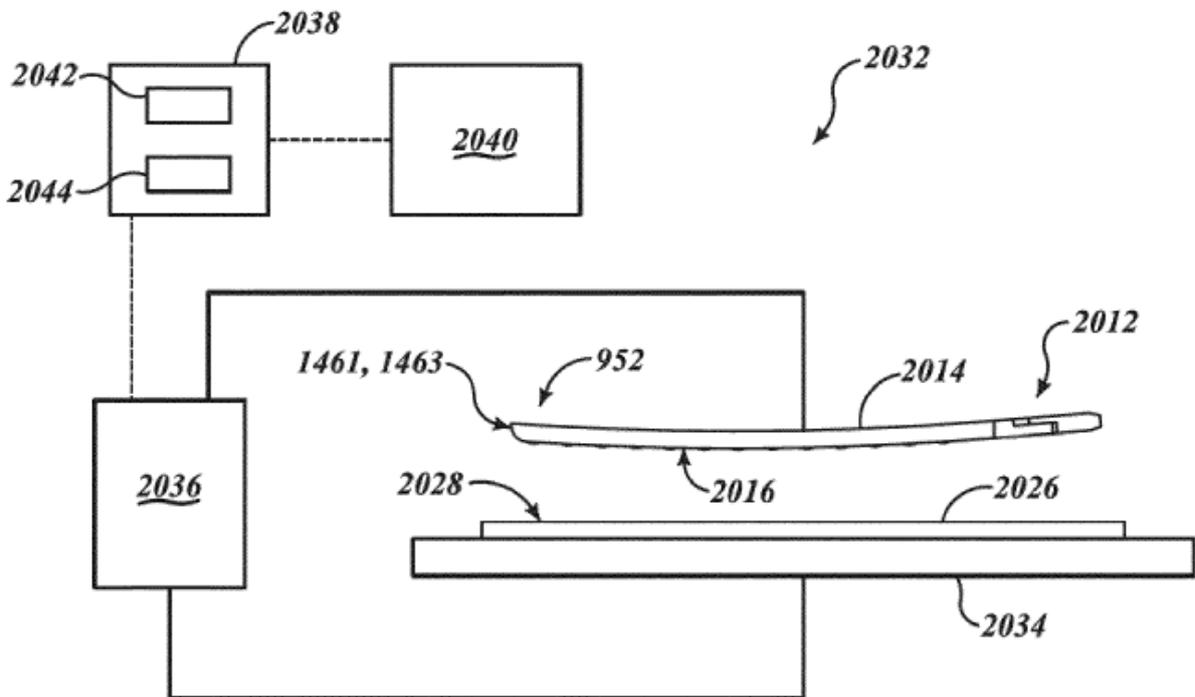
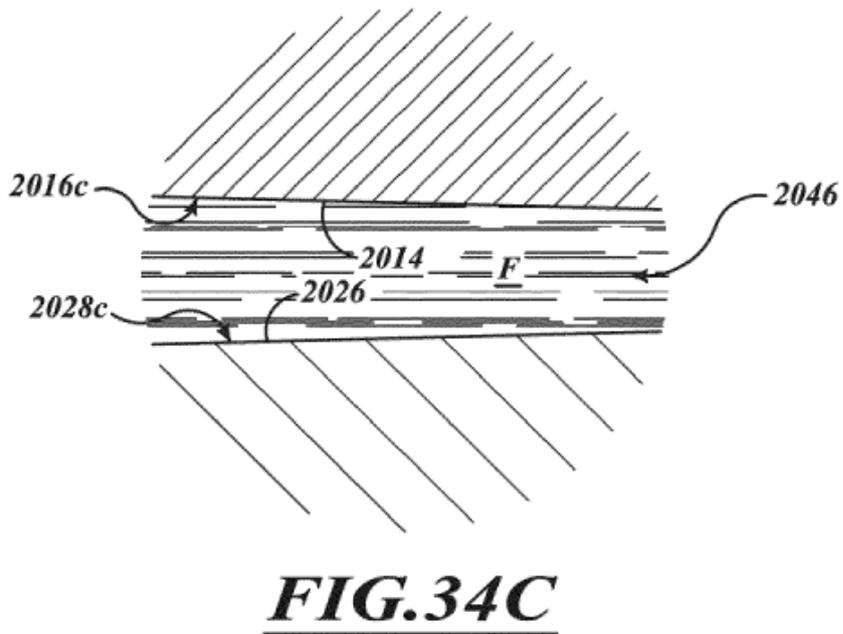
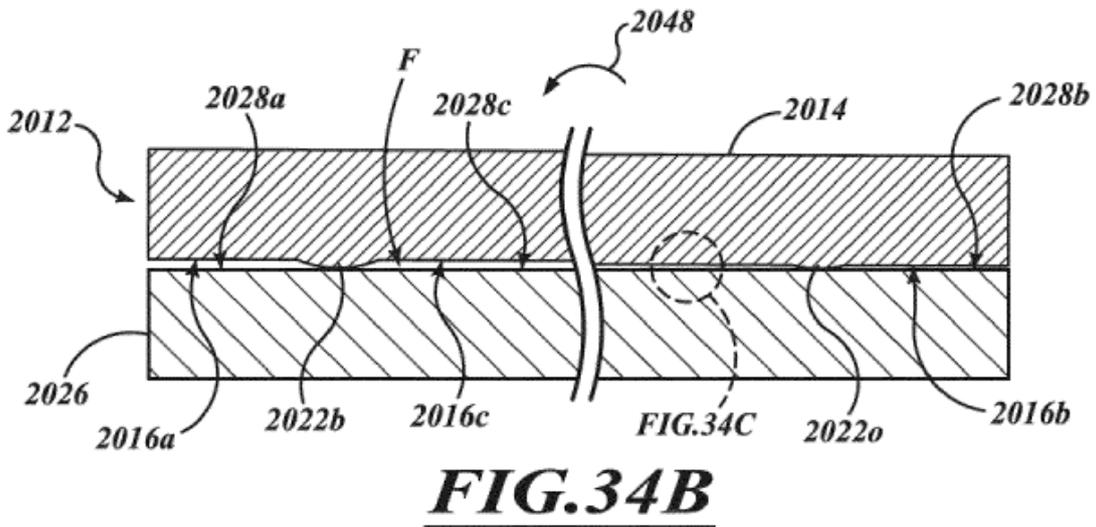
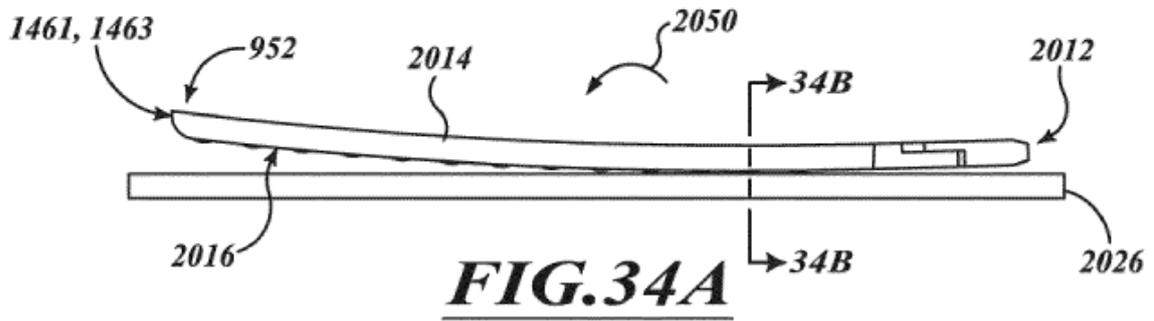
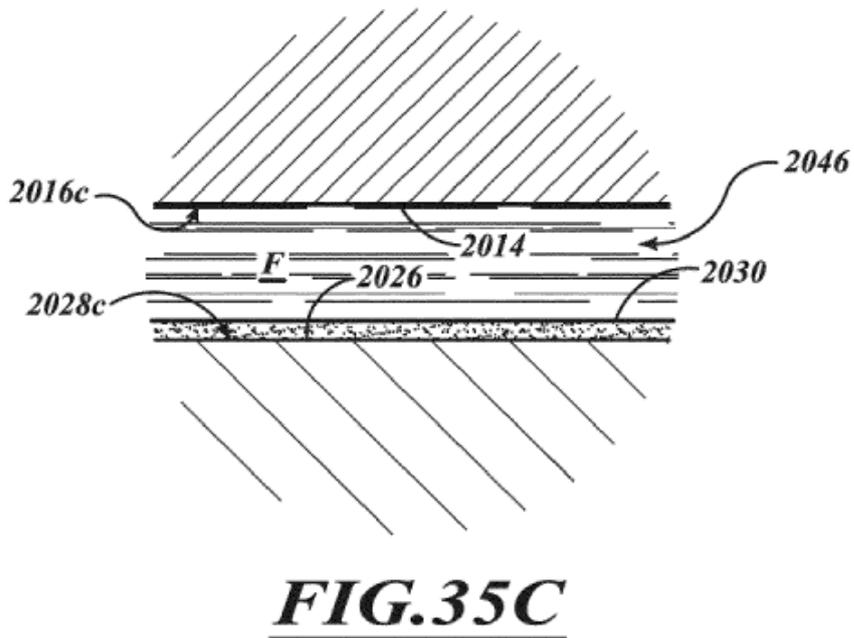
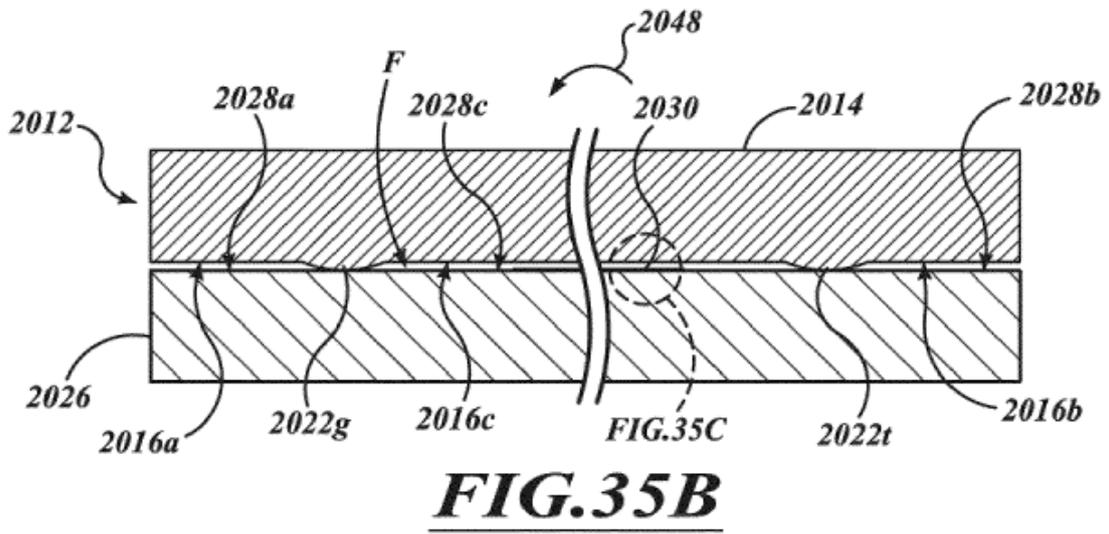
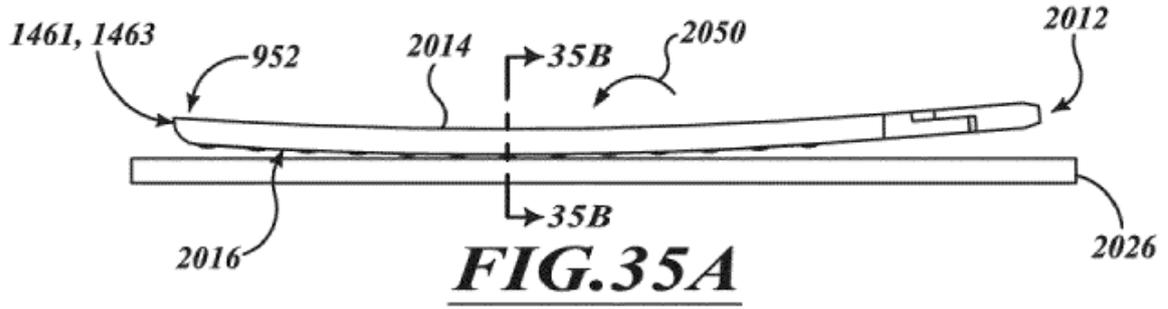
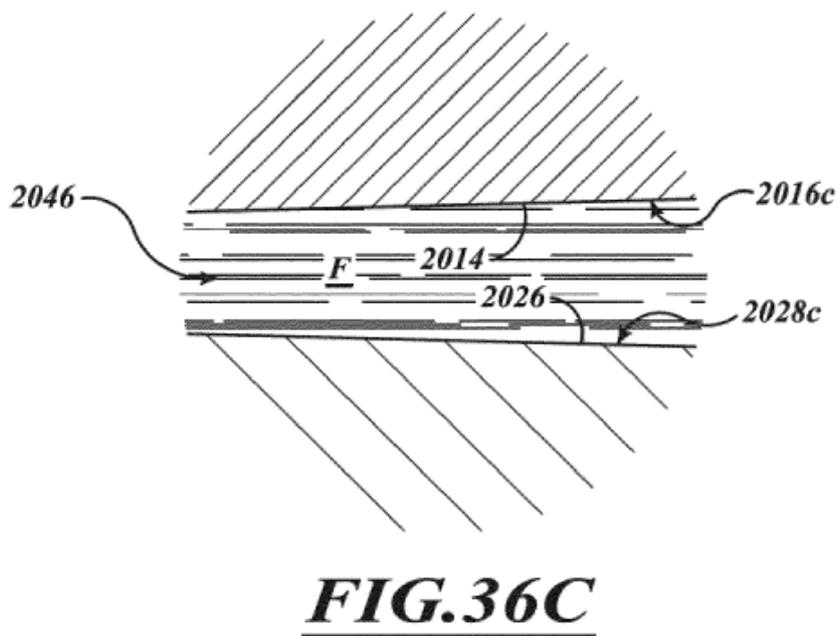
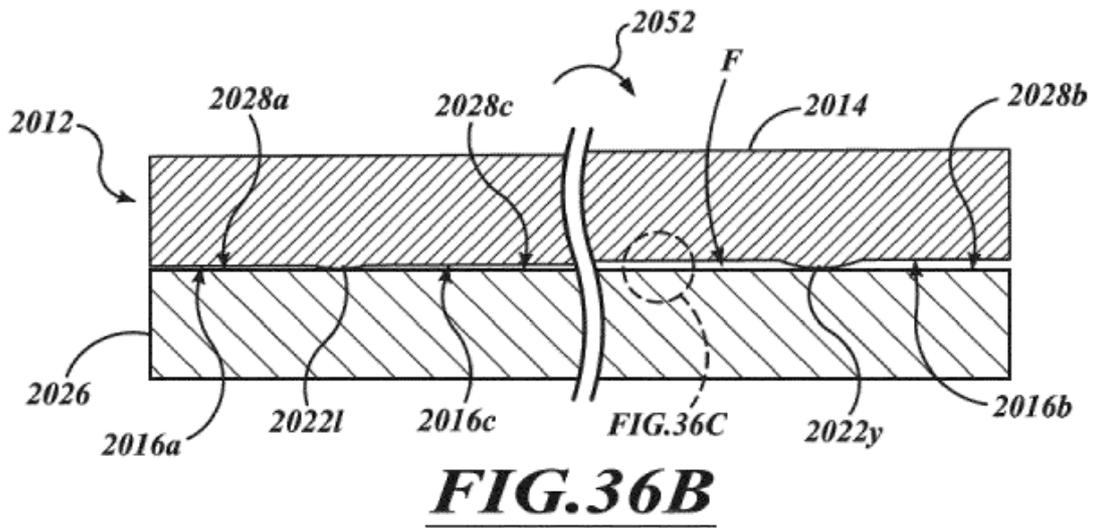
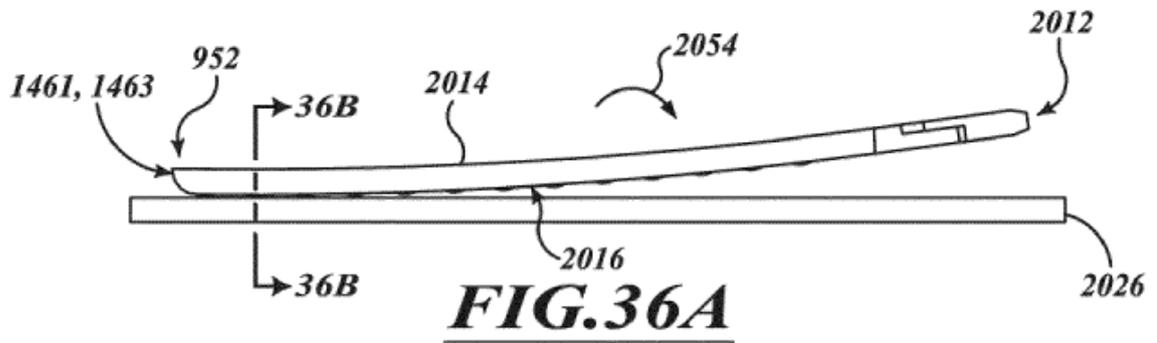


FIG.33







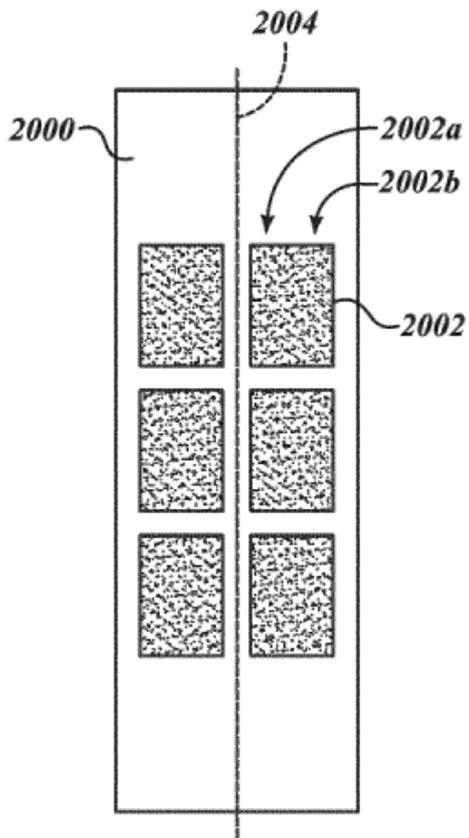


FIG. 37

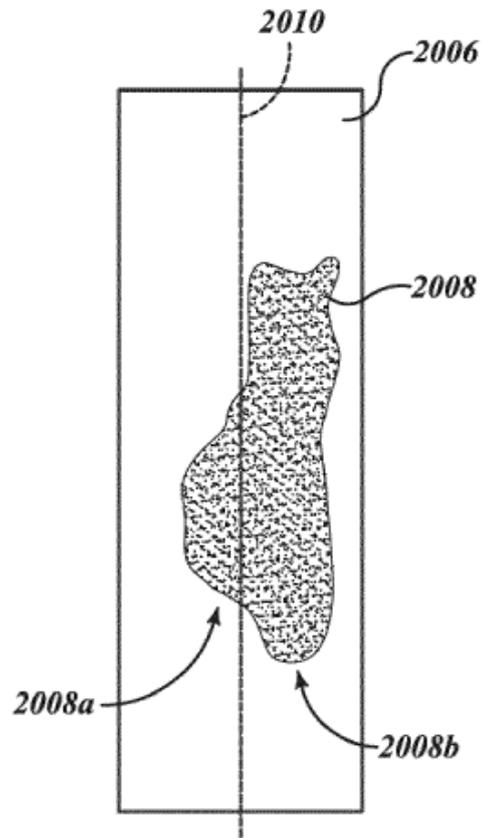


FIG. 38