

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 926**

51 Int. Cl.:

B01L 99/00	(2010.01) B03C 1/28	(2006.01)
B08B 3/10	(2006.01) G01N 33/543	(2006.01)
B08B 9/00	(2006.01)	
B04B 5/04	(2006.01)	
G01N 35/00	(2006.01)	
G01N 35/04	(2006.01)	
B04B 11/04	(2006.01)	
G01N 33/80	(2006.01)	
G01N 35/02	(2006.01)	
B01L 3/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2014** **PCT/EP2014/066947**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015** **WO15018878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2014** **E 14753044 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 3030353**

54 Título: **Centrífuga y procedimiento para centrifugación de una unidad de recipiente de reacción**

30 Prioridad:

06.08.2013 EP 13179437

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

10.10.2017

73 Titular/es:

YANTAI AUSBIO LABORATORIES CO., LTD.
(100.0%)
No. 2 Huashan Road
Yeda YantaiShandong, CN

72 Inventor/es:

MANN, WOLFGANG y
WANG, ZHAOQIANG

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 636 926 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

Centrífuga y procedimiento para centrifugación de una unidad de recipiente de reacción

[0001] La presente invención se refiere a una centrífuga y a un procedimiento para centrifugar una unidad de recipiente de reacción.

[0002] El documento US 2009/0181359 A1, revela un proceso de inmunoensayo automatizado que tiene un alto rendimiento y alta sensibilidad. Como es típico para los procedimientos de inmunoensayo, un primer miembro de unión específica puede reaccionar con un segundo miembro de unión específica para formar un complejo en el que se determina la concentración o la cantidad del complejo. Este proceso utiliza partículas magnéticas a las que se inmoviliza uno de los miembros de unión específica. Una etapa importante en el proceso automatizado es el lavado del complejo que se une a las partículas magnéticas. Las etapas de lavado tienen un alto impacto en la sensibilidad de rendimiento, especificidad y coste de todo el proceso. Cuantas menos etapas de lavado se necesitan más rápido será el proceso. Cuanto mejor se separen los complejos de componentes no específicamente unidos, mejor es la sensibilidad del proceso.

[0003] El documento US 8.329.475 B2, revela un procedimiento de lavado para eliminar componentes indeseados en muestras que han de ser analizadas. En él se enseña hacer oscilar el nivel de un fluido de lavado en un recipiente. Dicho recipiente puede configurarse como un vaso, un depósito, una cubeta, un tubo de ensayo, etc. Mediante el proceso oscilante se dispensan pequeñas cantidades de fluido de lavado y se retiran del recipiente. Estas cantidades son menores que la cantidad total contenida en el recipiente. La acción oscilante del líquido de lavado crea un menisco en movimiento. El menisco móvil reduce el gradiente de concentración en la capa límite de la pared del recipiente al renovar constantemente el fluido de lavado en la superficie de la pared del recipiente.

[0004] Bajo el nombre comercial de SQUIRT™, se encuentra disponible de una lavadora de micro-placas de múltiples formatos a partir de la empresa BIOSCIENCE MATRICIAL, USA. Esta lavadora comprende boquillas para inyectar solución de lavado y aire en los recipientes de reacción de micro-placas. Se proporcionan mangos de lavado variables. Un elemento basculante automático hace bascular las micro-placas para que se realice un lavado de arriba abajo. Esta lavadora de micro-placas, es compatible entre diferentes formatos de placas de micro-depósito SBS/ANSI (96, 384, 1536, etc.).

[0005] Los dispositivos de lavado que lavan dispensando y aspirando la solución de lavado y/o aire en y desde los recipientes de reacción no siempre pueden eliminar con éxito el material contaminante que está presente en las regiones superiores de los recipientes de reacción, ya que es difícil dirigir el chorro de solución de lavado exactamente adyacente al límite superior del recipiente de reacción. Además, existe el peligro de que la superficie externa de las boquillas pueda ser contaminada, particularmente cuando se lleva a cabo una etapa de lavado de arriba hacia abajo, en donde las boquillas están situadas por debajo de los recipientes de reacción. En el caso de un ensayo de diagnóstico humano típico, el material de partida será plasma o suero. Las proteínas presentes en dicho material tienden a formar complejos. La obstrucción de proteínas y el subsiguiente fallo de aspiración, es un inconveniente importante en sistemas lavado convencionales. Esto conduce al fallo en los sistemas automatizados y a la interrupción del flujo de trabajo total para dar oportunidad al mantenimiento.

[0006] El documento US 2009/0117620 A1, se refiere a un sistema de automatización de laboratorio que es capaz de llevar a cabo ensayos de química clínica, inmunoensayos, amplificación de ensayos de ácidos nucleicos y cualquier combinación de los anteriores. En este sistema, se utilizan placas de micro-pocillos y placas de micro-pocillos profundos múltiples como recipientes de reacción. El uso de tales placas de múltiples pocillos permite llevar a cabo inmunoensayos con un alto rendimiento.

[0007] Otros sistemas de automatización de laboratorio utilizan llamadas tarjetas de gel en lugar de placas de múltiples pocillos. La ventaja de las tarjetas de gel en comparación con las placas de pocillos múltiples es que pueden ser automáticamente analizadas ópticamente escaneando las superficies laterales de dichas tarjetas de gel. Esto permite la aplicación para analizar las sustancias biológicas automáticamente separándolas en la columna de gel.

[0008] El documento EP 937502 A2, revela un procedimiento para manipular una micro-placa en la que se dosifica líquido en recipientes de reacción y se elimina el líquido. Después de dosificar el líquido en los recipientes de reacción, la micro-placa se centrifuga de modo que la fuerza centrífuga se ejerce hacia el fondo de los recipientes de reacción y luego se centrifuga la placa de muestra de modo que la fuerza centrífuga se ejerce alejándose del fondo de los recipientes de reacción para vaciar dichos recipientes de reacción.

[0009] El documento JP 2009-264927 A, revela un dispositivo de tratamiento de micro-placas que comprende un tambor giratorio que gira alrededor de un eje de rotación horizontal y que tiene secciones de retención sobre una superficie lateral del tambor giratorio, cada una de las cuales puede contener una micro-placa. El tambor está rodeado por una cubierta. Las micro-placas se pueden colocar en el tambor de modo que las aberturas de los recipientes de reacción estén orientadas hacia el exterior o hacia el interior del tambor.

[0010] A partir del documento CN 102175855 A se conoce una lavadora para placas de marcado por enzimas, que comprende un mecanismo giratorio, un mecanismo de lavado y un mecanismo de desagüe. Una vez terminado el lavado, una fuerza centrífuga, generada por rotación continua, puede eliminar el agua que queda en los orificios de las placas de marcado por enzimas, de manera que se realiza un efecto de secado, por lo que las placas de nivel de enzima pueden ser utilizadas inmediatamente después de ser lavadas.

[0011] El documento US 4.953.575, revela un dispositivo de lavado para lavar un conjunto de cubetas. El juego de cubetas se coloca en un soporte en un rotor. Las cubetas se llenan con el líquido de lavado. El líquido de lavado se retira de las cubetas haciendo girar el rotor.

[0012] La solicitud de patente italiana IT TO20110009 A, se refiere a una centrífuga que tiene un rotor. El rotor comprende un cable elástico y un pistón pequeño que es accionado por el cable elástico. Los recipientes de reacción pueden ser empujados fuera de receptáculos o células correspondientes durante la rotación del rotor por medio del cable elástico y del pequeño pistón, en el que los recipientes de reacción son empujados en la dirección del eje de rotación.

[0013] El documento US 5.419.871, concierne a un analizador y a un elevador para desplazar un elemento deslizante en un único plano horizontal, hasta una de varias incubadoras dispuestas en diferentes niveles verticales. Se proporciona un mecanismo de accionamiento para subir y bajar el elevador, y se proporciona un empujador tal como una paleta empujadora dentro del elevador, para empujar un elemento deslizante desde el distribuidor a un soporte del elevador, y luego dentro de una de las incubadoras.

[0014] El documento US 6.150.182 describe una centrífuga para hacer girar un recipiente de reacción alrededor de un eje vertical. Puede disponerse un elemento magnético en la proximidad del recipiente de reacción de modo que se aplica campo magnético al recipiente de reacción para retener las perlas magnéticas en el recipiente de reacción.

[0015] El documento WO 93/10455 A1, se refiere a un recipiente de centrifugación para realizar inmunoensayos automatizados que comprende un tubo central, una cámara de desechos exterior y una pluralidad de perlas de micro-partículas cobijadas dentro del tubo central. Las perlas de micro-partículas tienen un núcleo magnetizable, y son accionadas sobre una fuente magnética externa durante las operaciones de lavado.

[0016] A partir del documento DE 102008042971 A1 se conoce una centrífuga para centrifugado de un recipiente de reacción de modo que se recogen componentes más pesados en la sección inferior del recipiente de reacción. La sección inferior del recipiente de reacción está rodeada por un elemento magnético que retiene las perlas magnéticas durante un tiempo después de la centrifugación en la sección inferior del recipiente de reacción.

[0017] El documento CN 102417902 A se refiere a un kit para extraer ácido nucleico mediante un procedimiento magnético de placa de micro-titulación por perla.

[0018] El documento US 2006/0198759 A1, revela una centrífuga que puede usarse en un modo de mezcla para hacer oscilar el rotor en vaivén.

[0019] El documento EP 1952890 A2, revela una centrífuga que añade una pluralidad de discos de centrífuga. Cada disco está realizado para fijar una tarjeta de gel y hacer girar la tarjeta de gel alrededor de un eje horizontal.

[0020] Un objeto de la presente invención es proporcionar una centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción.

[0021] Este objeto se resuelve mediante la centrífuga que proporciona una unidad de recipiente de reacción como se define en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las sub-reivindicaciones correspondientes.

[0022] Una centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción, que tiene un rotor para sostener, al menos, una unidad de recipiente de reacción con su(s) abertura(s) dirigida(s) hacia fuera, un motor para hacer girar el rotor alrededor de un eje de rotación, una carcasa que tiene una superficie interior esencialmente cilíndrica, en la que se proporciona un desagüe para evacuar el fluido expulsado desde la unidad del recipiente de reacción, caracterizado porque se establece un intersticio entre las partes extremas radiales del rotor y la superficie interna de la carcasa, de manera que al girar el rotor se genera una corriente de aire que arrastra hasta el desagüe el fluido expulsado sobre la superficie interior, en la que una bomba de aspiración está conectada al desagüe para evacuar el fluido.

[0023] Una bomba de aspiración conectada al desagüe de la centrífuga permite una limpieza de la carcasa mejorada y más rápida. Esto es importante para evitar contaminaciones cruzadas a partir del líquido de muestra presente en las paredes y en el fondo de la carcasa de la centrífuga. Mediante la bomba de aspiración conectada, el líquido evacuado desde el recipiente o recipientes de reacción es succionado inmediatamente cuando se conecta la bomba. La bomba puede estar funcionando durante la centrifugación o ser encendida en cualquier instante temporal deseado. Cualquier líquido residual que quede en la carcasa después de apagar la bomba de aspiración se puede eliminar manualmente. Sin embargo, la parte principal ya habrá sido eliminada por la bomba y por lo tanto, disminuye enormemente el riesgo de cualquier contaminación cruzada.

[0024] Una centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción comprende un rotor para sostener al menos una unidad de recipiente de reacción con su abertura dirigida radialmente hacia fuera, un motor para hacer girar el rotor alrededor de un eje de rotación, una carcasa que tiene una parte interior sustancialmente cilíndrica que rodea al rotor, en la que se proporciona un desagüe para evacuar el fluido expulsado desde la unidad del recipiente de reacción, en la que se proporciona un intersticio no mayor de 1 mm entre la superficie interior cilíndrica y el rotor, de manera que al girar el rotor se genera un viento o corriente de aire circular que impulsa el fluido expulsado sobre la superficie interior cilíndrica hasta el desagüe.

[0025] Debido a la pequeña separación entre el rotor y la superficie interna cilíndrica, se crea una corriente de aire circular fuerte mediante el rotor giratorio que impulsa el fluido expulsado hasta el desagüe. De este modo, es posible retirar completamente todo el líquido contenido en el recipiente de reacción de la unidad del recipiente de reacción antes de girar el rotor desde el interior de la carcasa. Este fluido se considera material

contaminante. Dado que este material contaminante puede ser completamente retirado, no existe peligro de contaminación. El intersticio es preferiblemente no mayor de 0,75 mm y particularmente no mayor de 0,5 mm. Cuanto más pequeño es el intersticio, más fuerte es la corriente de aire circular. Sin embargo, preferiblemente este intersticio no debe ser inferior a 0,1 mm y en particular no inferior a 0,2 mm o 0,3 mm, debido a que tales

pequeños intersticios podrían hacer que el rotor entrará en contacto con la superficie interior cilíndrica. [0026] Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción que pueda limpiar de manera fiable unidades de recipientes de reacción que contengan líquidos volátiles.

[0027] Este objeto se resuelve mediante una centrífuga para limpiar un recipiente de reacción de acuerdo con la reivindicación 3. Las realizaciones preferidas se definen en las sub-reivindicaciones correspondientes.

[0028] Una centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción comprende un rotor para sostener al menos una unidad de recipiente de reacción con su(s) abertura(s) dirigida(s) radialmente hacia fuera, un motor para hacer girar el rotor alrededor de un eje de rotación, una carcasa y un dispositivo de refrigeración para enfriar una superficie interior de la carcasa de manera que el fluido expulsado se condensa sobre dicha superficie interna.

[0029] Una unidad de recipiente de reacción, tal como una placa de micro-titulación, se puede limpiar o procesar porque se hace girar dicha unidad de recipiente de reacción, porque las aberturas de los recipientes de reacción de la unidad de recipiente de reacción están dirigidas radialmente hacia fuera. Así, el líquido contenido en los recipientes de reacción es expulsado. Si el líquido es un líquido volátil, entonces es probable que una parte del líquido se evapore. Este fluido evaporado puede condensarse básicamente en una parte de una unidad de recipiente de reacción y puede causar una contaminación.

[0030] Para evitar una contaminación por condensación, se proporciona un dispositivo de enfriamiento para enfriar una superficie interior de la carcasa de manera que un fluido evaporado se condensa sobre dicha superficie interna y no puede condensarse en una unidad de recipiente de reacción. Al enfriar la superficie interior se puede asegurar que los líquidos volátiles son retirados de la atmósfera gaseosa de la carcasa de modo que puedan ser completamente evacuados de la carcasa.

[0031] El dispositivo de enfriamiento para enfriar la superficie interior de la carcasa es preferentemente un elemento Peltier, en particular una lámina Peltier, que cubre la superficie exterior de la carcasa.

[0032] La superficie interior de la carcasa preferiblemente se mantiene más fría de, al menos, 2° C o 3° C o al menos incluso más fría de 5° C que las restantes partes de la carcasa.

[0033] Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una centrífuga para centrifugar una unidad de recipiente de reacción que puede ser fácilmente integrada en un robot de trabajo automático o que puede acoplarse fácilmente a un robot de trabajo automático ya existente.

[0034] Este objeto se resuelve mediante una centrífuga de acuerdo con la reivindicación 4. Las realizaciones ventajosas se definen en las sub-reivindicaciones correspondientes.

[0035] Una centrífuga para centrifugar una unidad de recipiente de reacción comprende un rotor para sostener al menos una unidad de recipiente de reacción con su(s) abertura(s) dirigida(s) radialmente hacia fuera y/o radialmente hacia dentro, un motor para girar el rotor alrededor de un eje de rotación, en la que la sección en que gira el rotor forma una sección de centrifugación, con un mecanismo de carga para cargar y descargar la centrífuga con una unidad de recipiente de reacción, en la que el mecanismo de carga comprende un brazo flexible alargado para la extensión y retracción de una unidad de recipiente de reacción y unos medios de accionamiento para extender y retraer el brazo, en la que el brazo alargado flexible se extiende a través de la sección de centrifugación en su estado extendido y se retrae de la sección de centrifugación en su estado retraído para que el rotor pueda girar libremente.

[0036] Este mecanismo de carga es bastante sencillo y se puede integrar en la centrífuga, necesitando solamente un pequeño espacio de aislamiento. Este mecanismo de carga está realizado para desplazar horizontalmente una unidad de recipiente de reacción extendiendo o retrayendo el brazo flexible alargado. Dicho movimiento horizontal se puede combinar fácilmente con dispositivos de manipulación conocidos para robots de trabajo automáticos, porque este mecanismo de carga se extiende en el margen de desplazamiento de la unidad de recipiente de reacción sólo horizontalmente de modo que no bloquea el espacio situado por encima del margen de desplazamiento de la unidad de recipiente de reacción. Este espacio puede ser completamente utilizado por otras partes de la centrífuga o el robot de trabajo automático. Otros medios de manipulación conocidos tienen normalmente partes dispuestas por encima del margen de desplazamiento de una unidad de recipiente de reacción. Tales piezas podrían colisionar con otros elementos, particularmente otros medios de manipulación de un robot de trabajo automático.

[0037] El brazo flexible alargado comprende preferiblemente un acoplamiento magnético en su extremo libre. Dicho acoplamiento magnético puede acoplarse automáticamente a una unidad de recipiente de reacción o a un portador de unidad de recipiente de reacción que tiene un correspondiente elemento de acoplamiento recíproco. Preferiblemente, el rotor comprende un elemento de acoplamiento magnético adicional que puede sujetar la unidad de recipiente de reacción o el portador de unidad de recipiente de reacción acoplando el acoplamiento magnético del rotor con el elemento de acoplamiento magnético de la unidad de recipiente de reacción o del portador de unidad de recipiente de reacción.

[0038] El rotor comprende preferiblemente un tope para detener el movimiento de la unidad de recipiente de reacción o del portador de unidad de recipiente de reacción cuando es arrastrado al rotor por medio del brazo, de modo que el brazo se desacople automáticamente de la unidad de recipiente de reacción o del portador de la unidad del recipiente de reacción, respectivamente.

[0039] El brazo está hecho preferiblemente de una chapa doblada. La chapa doblada preferiblemente se dobla en dos ramales o se enrolla sobre un carrete.

[0040] La centrífuga de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente comprende preferiblemente unos medios de atemperado para atemperar el gas contenido dentro de la carcasa y/o del rotor. Estos medios de atemperado pueden ajustar la temperatura en un rango entre un valor mínimo de 0° C, 10° C o 20° C y un valor máximo de 40° C, 60° C u 80° C. Con tales medios de atemperado puede llevarse a cabo una etapa de incubación sin descargar la unidad de recipiente de reacción de la centrífuga. Debe seleccionarse un intervalo de temperatura adecuado de acuerdo con el tipo de reacción biológica o química que se va a realizar.

[0041] La carcasa comprende preferentemente una puerta automática para cargar y descargar la unidad de recipiente de reacción, en la que la puerta se abre para desplazar la unidad de recipiente de reacción dentro o fuera del interior de la carcasa o para cambiar el gas contenido en la carcasa.

[0042] La centrífuga puede estar provista de una cámara para explorar los recipientes de reacción de una unidad de recipiente de reacción. La cámara se puede colocar con su campo de visión dirigido a las superficies de fondo de los recipientes de reacción o a las superficies laterales de los recipientes de reacción. Las unidades de recipientes de reacción, tales como placas de micro-titulación, comprendiendo recipientes de reacción dispuestos en un área bidimensional, son exploradas preferiblemente en las superficies de fondo.

[0043] Una unidad de recipiente de reacción que comprende varios recipientes de reacción dispuestos en paralelo en línea, tal como una tarjeta de gel, comprende preferiblemente recipientes de reacción que están coloreados en un lado y estando hechos estos recipientes de reacción a base de un material transparente por el otro lado. El lado coloreado mejora el contraste cuando los recipientes de reacción son explorados ópticamente por el lado transparente.

[0044] La cámara comprende preferiblemente una fuente de luz, particularmente una fuente de luz estroboscópica.

[0045] Las realizaciones anteriores de la centrífuga se realizan preferiblemente de manera que el rotor esté girando alrededor de un eje de rotación horizontal o un eje de giro que esté orientado paralelamente a una plataforma de la centrífuga de la unidad del recipiente de reacción, la cual está realizada para soportar la centrífuga de unidad del recipiente de reacción de acuerdo con su uso asignado. Un objeto adicional de la presente revelación es proporcionar una centrífuga de uso múltiple.

[0046] Una centrífuga comprende un rotor para sostener al menos una unidad de recipiente de reacción con su(s) abertura(s) dirigida(s) radialmente hacia fuera o radialmente hacia dentro, un motor para hacer girar el rotor alrededor de un eje de rotación, una carcasa que rodea el rotor, en la que la carcasa comprende dos aberturas para cargar y descargar unidades de recipiente de reacción, en donde las aberturas están dispuestas diametralmente opuestas con respecto al eje de rotación. Debido a las dos aberturas, la centrífuga puede cargarse con una unidad de recipiente de reacción, donde los recipientes de reacción estén dirigidos radialmente hacia afuera o radialmente hacia el interior con respecto al eje de rotación sin necesidad de voltear la unidad del recipiente de reacción antes de cargarla en la centrífuga. Dicha centrífuga puede usarse para limpiar y lavar por una parte o por otra parte centrífugar. Como no hay necesidad de voltear la unidad del recipiente de reacción, tal centrífuga puede integrarse fácilmente en un robot de trabajo automático y proporcionar ambas funciones.

[0047] De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona una centrífuga provista de:

- un rotor para sostener al menos una unidad de recipiente de reacción con su(s) abertura(s) dirigida(s) radialmente hacia fuera o radialmente hacia dentro respecto al eje de rotación,

- un motor para hacer girar el rotor alrededor de un eje de rotación, y

- una unidad de control para controlar un movimiento del rotor en vaivén en una pequeña distancia angular de, por ejemplo 5° a 20°, para agitar la unidad del recipiente de reacción. Tal procedimiento de agitación puede usarse para evacuar los recipientes de reacción o para agitar el contenido en los recipientes de reacción para soportar reacciones químicas y/o biológicas.

[0048] Las realizaciones de una centrífuga descritas anteriormente se realizan preferiblemente de manera que la sección de receptáculo está prevista para sostener una unidad de recipiente de reacción de manera que los recipientes de reacción estén dispuestos sustancialmente paralelos al eje de rotación. Por lo tanto, se ejerce simplemente la misma fuerza centrífuga sobre todo el material de muestra. Esto se aplica tanto a una pluralidad de recipientes de reacción pequeños que están dispuestos sustancialmente paralelos al eje de rotación como a un recipiente de muestra grande tal como una bolsa de sangre que incluya su extensión principal en la dirección paralela al eje de rotación. Otros ejemplos de recipientes de reacción son canales, tubos, botellas. Los recipientes de reacción pueden estar dispuestos en placas de micro-titulación, estantes para transportar tubos individuales u otros soportes para instalación de cualquier tipo de recipiente, tal como una bolsa de sangre, o un portaobjetos que tienen estructuras para definir puntos para líquidos sobre las mismas.

[0049] La sección de receptáculo puede estar también realizada para sostener una pluralidad de recipientes de reacción, en donde varios recipientes de reacción están dispuestos en una dirección sustancialmente contigua al eje de rotación. Esto es por ejemplo el caso en una placa de micro-titulación, que comprende una pluralidad de filas con un gran número de recipientes de reacción y una pluralidad de columnas con un número menor de recipientes de reacción. Las filas están dispuestas paralelas al eje de rotación, donde las columnas se extienden lateralmente al eje de rotación. En tal caso es apropiado que la unidad del recipiente de reacción

esté dispuesta en una distancia al eje de rotación que es sustancialmente mayor que la distancia de la extensión lateral de la unidad de recipientes de reacción. La distancia entre el eje de rotación y la unidad del recipiente de reacción debe ser al menos tan grande como la extensión lateral y preferiblemente al menos 1,5, dos o tres veces mayor que la extensión lateral de la unidad del recipiente de reacción. Con esta disposición,

[0050] Una ventaja adicional de una centrífuga con un eje de rotación horizontal es que sólo necesita un pequeño espacio de una plataforma en comparación con una centrífuga que tiene un eje de rotación vertical que es perpendicular a la plataforma.

[0051] Cualquiera de las centrifugadoras definidas anteriormente se puede combinar con un dispositivo dispensador para dispensar automáticamente un fluido a los recipientes de reacción de una unidad de recipiente de reacción. Un dispositivo de distribución de este tipo se sitúa preferiblemente en la zona adyacente de una abertura para insertar una unidad de recipiente de reacción en la centrífuga. El dispositivo dispensador puede comprender una o más boquillas dispensadoras. Preferiblemente, el número de boquillas dispensadoras se adapta al tipo de unidad de recipiente de reacción que se utiliza en la centrífuga. El dispositivo dispensador está conectado a un depósito para una solución a dispensar, donde se proporciona una bomba para bombear automáticamente la solución a dispensar hasta las boquillas dispensadoras. Preferiblemente, en el depósito dispensador de solución se proporciona un dispositivo calentador para calentar la solución a dispensar.

[0052] La centrífuga comprende preferible y adicionalmente un mecanismo de carga que se realiza de manera que las unidades del recipiente de reacción se muevan por debajo del dispositivo dispensador, de manera que con una boquilla dispensadora varios recipientes de reacción que están dispuestos en línea de la dirección de movimiento de la unidad de recipiente de reacción se pueden llenar consecutivamente con un fluido a dispensar.

[0053] Para el lavado de perlas magnéticas, el rotor de una centrífuga para limpiar y lavar unidades de recipiente de reacción puede estar provisto de un elemento magnético que aplica un campo magnético a los recipientes de reacción, de manera que las perlas magnéticas contenidas en los recipientes de reacción son retenidas en posición mediante el campo magnético. El elemento magnético puede integrarse en el rotor, particularmente en una pared de base del rotor, o puede ser parte de un portador de unidad de recipiente de reacción. Con un elemento magnético de este tipo, las perlas magnéticas se pueden lavar por centrifugación sin pérdida de perlas magnéticas. La combinación de utilizar una centrífuga para el lavado y la utilización de dicho elemento magnético permite ajustar la velocidad de rotación de manera que todas las perlas magnéticas son mantenidas dentro de los recipientes de reacción durante la centrifugación.

[0054] Además, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para vaciar por centrifugación un recipiente de reacción.

[0055] Este objeto se resuelve mediante un procedimiento según la reivindicación 12, en el que una unidad de recipiente de reacción se coloca en un rotor y, en donde la unidad de recipiente de reacción comprende al menos un recipiente de reacción que tiene una abertura y colocándose la unidad de recipiente de reacción con la abertura del recipiente dirigida radialmente hacia fuera para vaciar el recipiente de reacción y siendo accionado el rotor en vaivén para agitar la unidad del recipiente de reacción.

[0056] Después de colocar el, al menos un, recipiente de reacción en la unidad del recipiente de reacción con la abertura del recipiente de reacción colocada radialmente hacia fuera, el procedimiento comprende preferiblemente tres etapas. En primer lugar, al menos un recipiente de reacción es volteado hacia abajo moviendo el rotor aproximadamente 180 grados. El recipiente de reacción se mueve de este modo desde una posición más alta en la centrífuga hasta una posición más baja. La velocidad para esta media rotación se ajusta de modo que no sea demasiado lenta ni demasiado rápida para evitar cualquier efecto de desbordamiento entre los recipientes. En el caso de una velocidad de rotación demasiado baja, el líquido de muestra puede verterse desde un recipiente a otro recipiente adyacente. En el caso de una velocidad de rotación demasiado alta, el líquido de muestra será expulsado de los recipientes contra las paredes de la carcasa. Puesto que al comienzo del proceso los recipientes se llenan con un volumen elevado de líquido de muestra, el líquido eyectado contra las paredes de la carcasa puede volver a salpicarse sobre los recipientes o caer en los recipientes. Sin embargo, eligiendo la velocidad correcta para el medio giro, la mayor parte del líquido de muestra caerá básicamente del recipiente de reacción cuando se gira hacia abajo y puede recogerse fácilmente en el fondo de la carcasa. Para evitar cualquier efecto de desbordamiento, la placa debe girarse con una velocidad de rotación preferida de 180 grados por 0,2 a 1 segundo.

[0057] En la segunda etapa, la unidad de recipiente de reacción es agitada alrededor de la posición más baja por una unidad de control para controlar un movimiento del rotor en vaivén en una pequeña distancia angular de, por ejemplo, 5° a 20°. Mediante este proceso de agitación, el líquido de muestra, que no ha caído durante la primera etapa de rotación, será evacuado del recipiente de reacción.

[0058] La tercera etapa comprende la centrifugación de la unidad del recipiente de reacción a alta velocidad (por ejemplo, entre 500 y 3500 rpm) con el fin de eliminar todo el líquido de muestra residual indeseado del recipiente de reacción.

[0059] Este procedimiento permite un vaciado rápido y completo del recipiente de reacción sin el riesgo de cualquier derrame junto con una fácil recogida del líquido de muestra descargado. Al girar solamente alrededor del(de los) recipiente(s) de reacción lleno(s) en 180 grados el líquido residual permanecerá en el recipiente debido a las fuerzas capilares. La agitación del(de los) recipiente(s) alrededor de la posición más baja ayudará

a superar estas fuerzas y eliminar más el líquido de muestra. Sin embargo, incluso después de la etapa de agitación, pequeñas cantidades de líquido pueden quedar retenidas en el recipiente. Estas cantidades mínimas se eliminarán después de la etapa de la centrifugación real a altas velocidades durante un tiempo mayor de entre 2 segundos hasta 1 minuto en el sentido de las agujas del reloj y/o en el sentido contrario a las agujas del reloj. De este modo, se conseguirá un recipiente de reacción completamente seco, con lo que el líquido a evacuar se recogerá fácilmente del fondo de la carcasa de la centrífuga.

[0060] Un objeto adicional de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para realizar ensayos en paralelo por medio de separación de gel, tal como la tipificación de sangre, en el que se consigue un alto rendimiento.

[0061] El procedimiento comprende las siguientes etapas:

- dispensar el material de muestra en las regiones en recipientes de reacción dispuestos en una disposición bidimensional que se llenan de gel,
- centrifugar el conjunto de recipientes de reacción, y
- detectar ópticamente los recipientes de reacción.

[0062] Una placa de micro-titulación comprende recipientes de reacción dispuestos en un área bidimensional. Por lo tanto, es posible probar simultáneamente un mayor número de muestras en comparación con las unidades de recipientes de reacción que tienen solamente recipientes de reacción dispuestos en línea.

[0063] Los recipientes de reacción se detectan ópticamente, en donde se ha mostrado que una detección óptica con el campo de visión desde abajo o desde la parte superior sobre los recipientes de reacción del conjunto de recipientes de reacción (placa de micro-titulación), permite detectar de manera fiable si se consigue el resultado esperado. Este procedimiento se utilizó para la tipificación de sangre, en el que se podían detectar y distinguir de forma automática y fiable los tipos sanguíneos A, B y 0.

[0064] Preferiblemente, la detección óptica se lleva a cabo desde ambos lados tanto desde abajo como desde la parte superior sobre el conjunto de recipientes de reacción.

[0065] Adicionalmente, es posible preparar automáticamente las placas de micro-titulación para tales pruebas por medio de separación de gel donde el gel se introduce en los recipientes de reacción de la placa de micro-titulación y la placa de micro-titulación se centrifuga de manera que el gel se libere de burbujas de aire.

[0066] Las etapas de centrifugación de este procedimiento se llevan a cabo con una centrífuga como la que se ha definido anteriormente.

[0067] En lugar de llenar los recipientes de reacción con gel, también se puede usar una placa de micro-titulación que comprende recipientes de reacción ya llenos de gel.

[0068] Después de distribuir material de muestra y reactivos en los recipientes de reacción sobre el relleno de gel, puede llevarse a cabo una etapa de incubación para sostener la placa de micro-titulación durante un cierto período de tiempo a una temperatura predeterminada. Más preferiblemente, la placa de micro-titulación se mantiene en la centrífuga para llevar a cabo esta etapa de incubación, en la que la centrífuga comprende un dispositivo de atemperado adecuado.

[0069] La centrífuga de acuerdo con la invención se puede utilizar para numerosos tipos de ensayos. Ejemplos de ensayos posibles son la tipificación de la sangre por medio de placas de micro-titulación, ensayos celulares, ensayos que comprenden perlas magnéticas o PCR con un revestimiento oleoso para asegurar la formación de dos fases separadas que garantizan cubrir por completo el recipiente o recipientes.

[0070] La presente invención es un desarrollo adicional de la centrífuga según el documento WO2013/117606.

[0071] La presente invención se explicará con más detalle a continuación por medio de ejemplos mostrados en los dibujos adjuntos. En los dibujos:

La figura 1 es una vista en perspectiva de un primer ejemplo de una centrífuga de acuerdo con la invención,

La figura 2 es una vista en perspectiva de un rotor y una carcasa sin pared lateral frontal de la centrífuga de acuerdo con la figura 1,

La figura 3 es una vista frontal del rotor y de la carcasa sin pared lateral frontal,

La figura 4 es una vista en perspectiva de un portador de unidad de recipiente de reacción,

La figura 5 es una vista en perspectiva del rotor que contiene un portador de unidad de recipiente de reacción y una unidad de recipiente de reacción,

La figura 6 es una vista en perspectiva que muestra esquemáticamente una plataforma frontal, el rotor y un mecanismo de carga,

La figura 7 es una vista en perspectiva de la disposición según la figura 6 en la sección de interfaz entre el rotor y el mecanismo de carga.

La figura 8 es una vista en perspectiva de un segundo ejemplo de una centrífuga de acuerdo con la invención,

La figura 9 es una vista en perspectiva de la centrífuga de acuerdo con la figura 8 sin carcasa,

La figura 10 es una vista lateral de la centrífuga de acuerdo con la figura 8 sin carcasa,

La figura 11 es una vista en perspectiva de un tercer ejemplo de una centrífuga de acuerdo con la invención,

La figura 12 es una vista en perspectiva de la centrífuga de acuerdo con la figura 11 sin carcasa,

La figura 13 es una vista lateral de la centrífuga de acuerdo con la figura 11 sin carcasa,

La figura 14 es una vista en perspectiva de un ejemplo adicional de una centrífuga para centrifugar tarjetas de gel, en la que la carcasa está parcialmente recortada,

La figura 15 muestra un rotor y una tapa automática del ejemplo según la figura 14, y

La figura 16 es una vista en perspectiva de un portador de unidad de recipiente de reacción.

La figura 17 muestra un ejemplo para una posible configuración experimental para un ensayo con perlas magnéticas y varillas magnéticas para un recipiente de reacción

Las figuras 18a-d muestran diferentes vistas de varillas y puntas de pipeteado para manipular las varillas, así como una micro-placa.

[0072] Un primer ejemplo de una centrífuga (figura 1 a figura 7) está diseñado para limpiar y lavar unidades de recipientes de reacción. Las unidades de recipiente de reacción son placas de micro-titulación 2. Las placas de micro-titulación 2, comprenden una pluralidad de recipientes de reacción 3 que están dispuestos en una disposición bidimensional. Tales placas de micro-titulación comprenden típicamente 96, 384 ó 1.536 recipientes de reacción 3.

[0073] La centrífuga 1 comprende una plataforma frontal 4, una sección de centrifugación 5 y una sección de accionamiento 6 (figura 1).

[0074] La plataforma frontal 4 tiene, vista desde arriba, forma rectangular que es ligeramente mayor que una placa de micro-titulación estándar. Se proporcionan rebordes 7 en todos los bordes laterales de la plataforma frontal 4, excepto en el lado adyacente a la sección de centrifugación 5.

[0075] La sección de centrifugación 5 comprende un rotor 8 y una carcasa 9. El rotor 8 está montado sobre un eje horizontal 10 (figuras 2, 3). El rotor 8 comprende dos secciones de receptáculo cada una para recibir una placa de micro-titulación 2. Las secciones de receptáculo están configuradas como bandeja de placas 11. Cada una de las bandejas de placa 11 están definidas por una pared de base rectangular 12 y dos carriles en U 13. Cada carril en U 13 comprende un cuerpo de base 14 y un cuerpo lateral 15 montado en la pared de base 12 y otro cuerpo lateral 16, alejado de la pared de base 12. Los cuerpos de base 14 están dispuestos ortogonalmente con respecto a la pared de base 12 y cada uno de los cuerpos laterales 15, 16 se extienden desde cuerpo de base 14 en dirección al centro del rotor 8, de manera que los carriles 13 están dispuestos enfrentados por sus lados abiertos.

[0076] Las dos paredes de base 12 de las dos bandejas de placa 11 son paralelas entre sí, en las que disponen agujeros centrales 17, a través de los cuales se extiende el árbol 10, en la sección entre las dos paredes de base 12. Los agujeros centrales 17 están dispuestos en el centro de masa del rotor 8. El centro del árbol 10 define el eje de giro 18. El rotor 8 está realizado simétricamente con respecto a dicho eje de giro 18.

[0077] En la presente realización las paredes de base 12, los carriles en U 13 y las secciones entre las paredes de base 12 están hechas de una sola pieza de aluminio.

[0078] En el lado frontal del rotor 8 las bandejas de placa 11 están abiertas, de modo que una placa de micro-titulación puede deslizarse dentro de la bandeja de placa 11. En el posterior del rotor 8 está previsto un tope 19. Este tope 19 comprende preferiblemente un elemento magnético.

[0079] La sección entre las paredes de base 12 está recortada en la medida de lo posible y proporcionándose taladrados en dichas paredes de base 12 para hacer mínimo el momento de inercia.

[0080] En la presente realización, las bandejas de placa 11 están diseñadas para recibir una placa de micro-titulación 2 junto con un portador de placa de micro-titulación 20 (figura 4). El portador de placas de micro-titulación 20 es un bastidor rectangular que tiene rebordes 21 en los bordes laterales, en el que las superficies internas de los rebordes 21 definen, con una pequeña holgura, la posición de una placa de micro-titulación 2 sobre el portador de placa de micro-titulación 20. Las superficies superiores de los rebordes se inclinan hacia dentro de manera que una placa de micro-titulación se desliza dentro de la sección que está definida por dichos rebordes 21.

[0081] El portador de placa de micro-titulación 20 comprende en un borde lateral un elemento de acoplamiento hecho de material magnético, particularmente de un material ferromagnético. Este elemento de acoplamiento 22 puede cooperar con el tope magnético 19 y el rotor 8.

[0082] La distancia del cuerpo lateral alejado o exterior 16 al cuerpo lateral interior 15 o de la pared de base 12, está diseñada de modo que una placa de micro-titulación 2 y un portador de placa de micro-titulación 20 se mantengan en dirección radial con una pequeña holgura. Esta holgura es tal que el portador de placas de micro-titulación 20 y la placa de micro-titulación 2, puedan deslizarse fácilmente dentro y fuera de la bandeja de placas 11. Los cuerpos laterales exteriores 16 son tan pequeños que no cubren ningún recipiente de reacción 3 de una placa de micro-titulación 2.

[0083] El rotor 8 está rodeado por una carcasa 23. Esta carcasa 23 comprende una pared de camisa 24 cilíndrica, una pared lateral frontal 25 y una pared lateral posterior 26 (figuras 1, 2). La pared de camisa 24 comprende semi-armaduras inferior y superior 27, 28, que están unidas por unas pestañas 29 dispuestas hacia fuera. La superficie interior de la pared de camisa 24 tiene sustancialmente forma de cilindro y está dispuesta coaxialmente al eje de giro 18. El espacio interior de la carcasa 23, definido por la pared de camisa 24, la pared lateral frontal 25 y la pared lateral posterior 26, se denominará en lo sucesivo "espacio de rotor" 56.

[0084] Un desagüe 30 está dispuesto en la sección inferior de la superficie interior de la pared de camisa 24. Este desagüe está realizado en forma de ranura, donde la profundidad de la ranura aumenta continuamente en dirección al lado posterior de la carcasa 23 (figura 2). En el lado posterior de la carcasa 23, una bomba de aspiración (no mostrada en los dibujos) se conecta al desagüe 30 para evacuar fluido desde la carcasa 23. El desagüe 30 forma con la superficie interior de la pared de camisa 24 bordes agudos.

[0085] Un intersticio g establecido entre las partes extremas radiales del rotor 8 y la superficie interior de la pared de envoltura 24, es no mayor de un milímetro, particularmente no mayor de 0,75 milímetros y más preferiblemente no mayor de 0,5 milímetros. Cuanto más pequeño es el intersticio espacio, más fuerte será una corriente de aire circular generada cuando el rotor 8 gira en la carcasa 23. Sin embargo, este intersticio g no debe ser preferiblemente inferior a 0,1 milímetros y en particular no inferior a 0,2 milímetros o 0,3 milímetros, intersticios menores podrían hacer que el rotor entrara en contacto con una película de fluido sobre la superficie interior de la pared de camisa 24. Esto se explicará con mayor detalle en adelante.

[0086] Las pestañas 29 de la semi-armadura inferior 27 están unidas a soportes 31 para fijar la carcasa 23 sobre una plataforma (no mostrada).

[0087] La pared lateral frontal 25 comprende una abertura 32 en forma de corredera rectangular. Una puerta automática está prevista para cerrar la abertura 32. La abertura 32 está dispuesta en el nivel de la plataforma frontal 4. En la posición de carga, el rotor 8 está dispuesto con sus paredes de base 12 horizontalmente, en donde la pared de base de la bandeja de placa superior 11 está dispuesta al mismo nivel que la plataforma frontal 4, de manera que un portador de placa de micro-titulación 20 y una placa de micro-titulación 2 puedan deslizar horizontalmente desde la plataforma frontal 4 en la bandeja de placas superior 11 y viceversa.

[0088] La sección de accionamiento 6 comprende un motor (no mostrado) para hacer girar el árbol 10 y el rotor 8. El motor está conectado a una unidad de control para controlar la velocidad de rotación.

[0089] La sección de accionamiento 6 comprende también un mecanismo de carga 33 para cargar y descargar la centrífuga 1 con una unidad de recipiente de reacción que, en la presente realización, es una placa de micro-titulación 2.

[0090] El mecanismo de carga 33 comprende un brazo flexible alargado 34 para extensión y retracción de una placa de micro-titulación 2 o un portador de placa de micro-titulación 20 junto con una placa de micro-titulación 2. El brazo flexible alargado 34 está hecho de una banda de chapa metálica que está ligeramente doblada transversalmente a su extensión longitudinal. De este modo, la chapa metálica se proporciona con cierta rigidez al extenderse linealmente y por otra parte puede doblarse alrededor de un eje transversal a la extensión longitudinal. Tales bandas de chapa doblada son bien conocidas a partir de cintas métricas metálicas.

[0091] En la presente realización, un extremo del brazo 34 está fijado sobre una pared interior 34 de la sección de accionamiento 6, en la que el brazo se extiende desde la pared interior 35 hacia atrás. El brazo 34 está doblado por una vuelta en U de manera que un extremo libre 36 del brazo se dirige hacia delante y extendiéndose dicho brazo a través de una corredera en la pared interior 35. Así el brazo comprende una rama superior 37 fijada a la pared interior 35 y un ramal inferior 38 que se extiende a través de la corredera de la pared interior 35. El ramal 38, que se extiende a través de la pared interior 35 y el cual comprende el extremo libre 36, que está embridado entre dos ruedas 40, donde una de las dos ruedas 40, está accionada por un motor paso a paso 41. En los dibujos solamente se muestra una de las dos ruedas. El extremo libre 36 del brazo 34 está provisto de un elemento magnético 42. El brazo 34 puede ser accionado por medio del motor paso a paso 41, de manera que dicho extremo libre 36 con su elemento magnético 42 se extiende o pasa a través de la sección de centrifugación 5 y a través de la abertura 32 en la pared lateral frontal 25. Así, el extremo libre 36 del brazo 34 alcanza en la posición de máxima extensión la zona de la plataforma frontal 4. En la posición de máxima retracción, el extremo libre 36 del brazo 34 está dispuesto por detrás del rotor 8 y particularmente fuera de la sección de centrifugación 5, de manera que el rotor 8 puede girar libremente.

[0092] El mecanismo de carga 33 se puede acoplar a un portador de placa de micro-titulación 20, que se coloca en la plataforma frontal 4, simplemente extendiendo el brazo 34 hasta que el elemento magnético 42 de dicho brazo se acopla a través del elemento de acoplamiento 22 del portador de placa de micro-titulación 20. Al retraer el brazo 34, el portador de placa de micro-titulación 20 es arrastrado hasta una de las bandejas de placa 11 del rotor 8. Cuando el portador de placa de micro-titulación 20 se apoya en tope 19, el acoplamiento entre el elemento magnético 42 del brazo 34 y el elemento de acoplamiento 22 del portador de placa de micro-titulación 20 se libera mediante retracción adicional del brazo y simultáneamente el elemento de acoplamiento 22 del portador de placa de micro-titulación 20 se acopla al elemento magnético del tope 19 y así fijándose en posición en el rotor 8.

[0093] Este mecanismo de carga 33 permite acoplar la centrífuga 1 a cualquier sistema de transporte para transportar placas de micro-titulación en un robot de trabajo automático. El robot de trabajo sólo tiene que poner una placa de micro-titulación 2 sobre un portador de placa de micro-titulación 20 situado en la plataforma frontal 4. A partir de ahí el mecanismo de carga 33 puede cargar y descargar el rotor 8. También es posible situar la centrífuga 1, sin una placa frontal, directamente adyacente a una cinta de transporte para transportar placas de micro-titulación, en donde las placas de micro-titulación 2 pueden ser retiradas de la cinta de transporte con el mecanismo de carga 33 y se pueden volver a poner sobre la cinta de transporte. En la presente realización se utiliza un portador de placas de micro-titulación 20 que tiene un elemento de acoplamiento 22. También es posible proporcionar las placas de micro-titulación 2 con dichos elementos de acoplamiento 22 de manera que no sea necesario un portador de placas de micro-titulación.

[0094] Otra ventaja es que el mecanismo de carga 33 está situado en el lado posterior de la sección de centrifugación 5, de manera que la centrífuga 1 puede acoplarse a un robot de laboratorio ya existente sin ningún dispositivo intermedio. Esto facilita la integración de la centrífuga en los robots de laboratorio ya existentes.

[0095] Además, el mecanismo de carga 33 sólo necesita un pequeño espacio de instalación. Este espacio de instalación puede reducirse aún más si el brazo se enrolla sobre un carrete en lugar de doblarlo en dos ramales.

[0096] La centrífuga 1 se utiliza para limpiar placas de micro-titulación 2. Una placa de micro-titulación 2 que contiene líquido en los recipientes de reacción 3 se pone sobre un portador de placa de micro-titulación 20 que está situado en la plataforma frontal 4. El portador de placa de micro-titulación 20 es arrastrado conjuntamente con la placa de micro-titulación 2 a una de las bandejas de placa 11 por medio del mecanismo de carga 33. El portador de placa de micro-titulación 20 se acopla magnéticamente al tope 19.

[0097] Se hace girar el rotor, siendo controlada la velocidad de rotación por una unidad de control en un intervalo de 5 a 3.000 RPM. Debido a la fuerza centrífuga, el líquido es expulsado de los recipientes de

reacción 3. Mediante este lavado centrífugo es posible eliminar de forma fiable líquido incluso de recipientes de reacción pequeños, en los que se producen fuerzas capilares. Por lo tanto, el líquido puede eliminarse de manera fiable de las placas de micro-titulación que tienen 384 ó 1.536 recipientes de reacción.

[0098] Durante la centrifugación, el líquido es expulsado de los recipientes de reacción 3 y las gotas del líquido impactan sobre la superficie interior de la pared de camisa 24. Las gotas forman una película líquida sobre dicha superficie interior de la pared de camisa 24.

[0099] Para retirar de manera fiable el líquido del espacio interno de la carcasa 23, la velocidad de rotación es preferiblemente, al menos, 500 RPM, en particular, al menos, 1.000 RPM y más preferiblemente, al menos, 1.500 RPM. La velocidad de rotación debe ser ajustada dependiendo de la tensión superficial del líquido y de la separación entre el rotor 8 y la pared de camisa 24.

[0100] Preferentemente, el sentido de giro se invierte al final de la etapa de centrifugación de manera que una película de líquido sobre la superficie interior de la pared de camisa 24 en el lado posterior del desagüe 30 respecto al primer sentido de rotación se impulsa al desagüe 30 haciendo girar el rotor 8 en un segundo sentido de rotación.

[0101] Se ha mostrado que el volumen residual del líquido que permanecía en un recipiente de reacción después de centrifugar una placa de micro-titulación, era menor de 0,01 µl aplicando una cantidad de líquido de, por ejemplo, 200 µl. El líquido puede ser una solución de lavado, de manera que con una etapa de lavado se logra una proporción de dilución de 20.000:1. Las lavadoras ordinarias para lavado de las placas de micro-titulación proporcionan una relación de dilución de 40:1. La utilización de una centrífuga de este tipo aumenta la proporción de dilución 5.000 veces. Se utilizan placas de micro-titulación con recipientes de reacción recubiertos para procesos de inmunoensayos. Con el revestimiento, se inmoviliza un primer miembro de unión específico en el recipiente de reacción. En procesos de inmunoensayo típicos, tales como ELISA, un segundo miembro de unión específico forma un complejo con el primer miembro de unión inmovilizado específico. Los componentes no específicamente unidos tienen que ser eliminados de los recipientes de reacción. Con la centrifugadora 1, esto se puede conseguir con un número reducido de etapas de lavado dispensando una cierta solución de lavado al recipiente de reacción 3, centrifugando la placa de micro-titulación y repitiendo eventualmente la etapa de lavado.

[0102] Si se utilizan placas de micro-titulación con recipientes de reacción grandes, tales como placas de micro-titulación estándar que tienen 96 recipientes de reacción, puede ser ventajoso si al principio el rotor sólo se hace girar una vez 180°, de manera que las aberturas de los recipientes de reacción 3 se dirijan hacia abajo. Una gran cantidad de líquido saldrá entonces desde los recipientes de reacción. Esto puede ser sustentado mediante un movimiento de agitación de la placa de micro-titulación, en el que el rotor se mueve en vaivén mediante en una pequeña distancia angular de, por ejemplo, 5° a 20°

[0103] También es conocido inmovilizar un primer miembro de unión específica sobre perlas magnéticas. Las perlas magnéticas se pueden poner en recipientes de reacción de una placa de micro-titulación, en la que pueden llevarse a cabo los procesos de inmunoensayo (Enzyme Immuno assay [inmuno ensayo de enzimas], EIA; Chemiluminescent Immuno Assay [inmuno ensayo quimio luminiscente], CLIA). En cualquier caso, estas perlas magnéticas tienen que ser lavadas.

[0104] La diferencia en la eficacia del lavado de perlas u otras superficies sólidas depende del número de etapas de lavado necesarias. Un ensayo típico de alta sensibilidad (por ejemplo, mediante la tecnología de la compañía Quanterix, EE.UU.), requiere hasta 12 etapas de lavado subsiguientes debido a que el volumen residual tiene que ser diluido en un factor de más de 1018 (!!). El lavado por centrifugación conduce a una mejora sustancial del flujo de trabajo del ensayo cortando drásticamente el número de etapas de lavado.

[0105] Para el lavado de perlas magnéticas se proporciona un portador de placa de micro-titulación 20 (figura 16) que comprende una placa con varios elementos magnéticos 57. Pudiendo ser solo uno con un imán grande que cubra el área de placa o más de uno, cuando los elementos se distribuyen regularmente sobre dicha placa. Estos elementos magnéticos 57 aplican un campo magnético a los recipientes de reacción. Durante la etapa de lavado, se debe ajustar la velocidad de rotación de la centrífuga para que la fuerza centrífuga ejercida sobre las perlas magnéticas sea menor que la fuerza magnética entre las perlas magnéticas y los elementos magnéticos del portador de placas de micro-titulación. Tanto la fuerza magnética como la fuerza centrífuga dependen del tamaño y del material de las perlas magnéticas. Se ha demostrado que es posible lavar perlas magnéticas de manera fiable sin perder perla magnética alguna. En una etapa de calibración, se detectan las perlas magnéticas contenidas en el líquido que es retirado por la bomba desde el espacio del rotor 56, en donde la velocidad de rotación es aumentada gradualmente. Esto puede hacerse por medio de un sensor magnético, tal como un sensor Hall de situado adyacente a la salida del desagüe 30. Después de detectar una perla magnética en el líquido, la velocidad de rotación real, es capturada y se reduce en una cierta cantidad predeterminada pequeña. Esta velocidad de rotación se utiliza en las etapas de lavado subsiguientes para el lavado de perlas magnéticas.

[0106] El primer ejemplo explicado de una centrífuga 1, comprende preferiblemente una pared de camisa cilíndrica 24 que está hecha de un material conductor térmico, tal como aluminio. La pared de camisa puede estar provista de medios de enfriamiento, de manera que la superficie interna de la pared de camisa 24 pueda ser enfriada. La superficie interior de la pared de camisa 24 se mantiene preferentemente más fría que el rotor 8 y que cualquier otra parte dentro de la pared de camisa 24. De este modo, se asegura que el fluido se condense solamente en la superficie interior de la pared de camisa 24 y no en el rotor 8 o cualquier otra parte. El fluido condensado sobre la superficie interior de la pared de camisa 24 se evacúa de la carcasa 23 de forma segura a través del desagüe 30, como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la superficie interior de

la pared de camisa 24 se mantiene más fría de, al menos, 2° C o 3° C o incluso más fría de 5°C que las restantes partes interiores al espacio de rotor 56 y/o más fría que el gas contenido en el rotor, de modo que el fluido que se origina a partir del líquido en los recipientes de reacción, que se evapora al gas contenido en el espacio del rotor, se condensa de nuevo solamente en la superficie interior de la pared de camisa 24. Al enfriar la pared de camisa 24, puede asegurarse que los líquidos volátiles son retirados de la atmósfera gaseosa de la carcasa 23 y completamente evacuados de la carcasa 23.

[0107] Los medios de enfriamiento para enfriar la pared de envoltura 24 están previstos preferiblemente como un elemento Peltier, particularmente una lámina Peltier, que cubre la superficie exterior de la pared de camisa 24. Un elemento Peltier de este tipo transmite el calor de la pared de camisa 24 radialmente hacia fuera. De este modo, la superficie interna de la pared de envoltura 24 se mantiene fría mientras que el lado exterior del elemento Peltier está caliente. Por lo tanto, la condensación del fluido sólo aparece en la superficie interior de la pared de camisa 24 y no en otra parte de la centrífuga.

[0108] La centrífuga 1 puede comprender un sistema de ventilación para cambiar el gas o el aire, respectivamente del espacio de rotor 56. El sistema de ventilación comprende un ventilador acoplado a una abertura, por ejemplo en la pared lateral posterior 26. Cuando la abertura 32 de la pared lateral frontal 25 se abre, el aire en el espacio de rotor 56 puede cambiarse activando el ventilador. El cambio de gas o aire se lleva a cabo normalmente entre dos procesos de centrifugación consecutivos.

[0109] El sistema de ventilación también se puede combinar con un dispositivo de calentamiento/enfriamiento de manera que el aire introducido en el espacio de rotor 56 se caliente o enfríe. Tal sistema de ventilación forma un dispositivo de atemperado para atemperar el interior del espacio de rotor 56 a una temperatura predeterminada.

[0110] Un segundo ejemplo de una centrífuga (figura 8 a figura 10) está diseñado para centrifugar unidades de recipiente de reacción. Las unidades del recipiente de reacción son placas de micro-titulación 2. El segundo ejemplo de centrífuga 1, se incorpora de manera similar como el primer ejemplo, de manera que las partes similares se designan con los mismos signos de referencia. Estas partes son idénticas a las del primer ejemplo, en la medida que no exista explicación diferente.

[0111] Esta centrífuga 1 comprende una plataforma frontal 4, una sección de centrifugación 5 y una sección de accionamiento 6 (figura 9). La sección de centrifugación 5 comprende un rotor 8 que está montado sobre un árbol horizontal 10 (figura 9). El rotor comprende una sección de receptáculo o bandeja de placa 11 para recibir una placa de micro-titulación 2. La bandeja de placa 11 está definida por una pared de base rectangular 12 y dos carriles en U 13. La pared de base 12 está conectada por medio de patas 43 con una pestaña 44 que definen un agujero central 17 a través del cual se extiende el árbol 10. En el segundo ejemplo, la distancia entre la pared de base 12 y el eje 10 es mucho mayor que en el primer ejemplo. Con un rotor de este tipo se pueden centrifugar unidades de recipientes de reacción que tienen una extensión lateral con casi el mismo efecto centrífugo sobre todos los recipientes de reacción. La distancia de la bandeja de placas 11 al eje de rotación 18 es preferiblemente mayor que la extensión lateral de la unidad de recipiente de reacción, particularmente al menos 1,5 veces o 2 veces mayor que la extensión lateral de la unidad de recipiente de reacción.

[0112] Diametralmente opuesto a la sección de receptáculo o bandeja de placa 11, un contrapeso 45 está fijado a las pestañas 44 por medio de patas adicionales 46. Se podría proporcionar una bandeja de placa adicional en lugar de un contrapeso 45, la cual estaría realizada para recibir una placa de micro-titulación un portador de placa de micro-titulación junto con una placa de micro-titulación para formar un contrapeso ajustable al tipo de placa de micro-titulación usada en la otra bandeja de placa 11. La abertura 32 en la pared lateral frontal 25 está realizada al nivel de la posición más baja de la bandeja de placas 11 que es la posición de carga del rotor 8. La plataforma frontal 4 está dispuesta en el mismo nivel que la pared de base 12 de la bandeja de placas 11 en la posición de carga, de manera que una placa de micro-titulación o una placa de micro-titulación sobre un portador de placas de micro-titulación puede deslizarse desde la plataforma frontal 4 sobre la pared de base 12 y viceversa, en donde las aberturas de los recipientes de reacción 3 de la placa de micro-titulación 2 están orientadas hacia el eje 10.

[0113] La abertura 32 en la pared lateral frontal 25 puede cerrarse mediante una puerta automática (no mostrada).

[0114] La centrífuga 1 comprende un motor 47 para accionar el eje 10 así como el mecanismo de carga 33 mismo como en el primer ejemplo, en el que el brazo flexible alargado 34 está dispuesto con su extremo libre 36 y el elemento magnético 42 ligeramente por encima del nivel de la placa de base 12 en la posición de carga del rotor 8 para cargar y descargar una placa de micro-titulación o una placa de micro-titulación sobre un portador de placa de micro-titulación.

[0115] Esta centrífuga está diseñada para centrifugar una placa de micro-titulación 2. Dado que la distancia entre la placa de micro-titulación y el árbol 10 o el eje de rotación 18 es grande, se ejerce casi la misma aceleración centrífuga al fluido de los diferentes recipientes de reacción 3. Por lo tanto, se logra el mismo efecto de centrifugación independientemente de si el fluido está situado en un recipiente de reacción central o en un recipiente de reacción lateral.

[0116] Se proporciona una unidad de control para controlar la velocidad así como la aceleración del rotor. La velocidad del rotor está en el rango de 100 RPM a 3.000 RPM. La aceleración y desaceleración del rotor se encuentran en el rango de 100 -1.200 RPM/s. Al arrancar el rotor se acelerará, de manera que después de un giro de 180° se aplique al menos una aceleración centrífuga de 1g, de modo que salga ningún fluido salga de los recipientes de reacción con sus aberturas orientadas hacia abajo. Las placas de micro-titulación que tienen

recipientes de reacción de pocillo profundo pueden acelerarse lo más fuerte posible. Sin embargo, la aceleración de las placas de micro-titulación con pocillos pequeños como recipientes de reacción podría causar una contaminación por derramamiento de fluido de un recipiente de reacción a un recipiente de reacción adyacente debido a la aceleración. El peligro de tal contaminación por derramamiento depende de la cantidad de llenado de los recipientes de reacción así como de la forma de los recipientes de reacción. Se ha demostrado que con una aceleración de hasta 500 RPM/s a 1.200 RPM/s, no se produce contaminación alguna debida a derramamiento.

[0117] Un tercer ejemplo de centrífuga 1 (figura 11 y figura 12) está diseñado para limpiar y lavar unidades de recipientes de reacción así como para centrifugar unidades de recipientes de reacción. Esta centrífuga 1 está realizada de manera similar a la del primer ejemplo. Partes similares de la centrífuga se designan con los mismos signos de referencia que en el primer ejemplo.

[0118] La centrífuga 1 comprende una plataforma frontal 4, una sección de centrifugación 5 y una sección de accionamiento 6 (figura 12, 13).

[0119] La plataforma frontal 4 está acoplada a unos medios elevadores 48 para mover la plataforma frontal 4 hacia arriba y hacia abajo, en donde la plataforma frontal 4 se mantiene en una posición horizontal. La abertura 32 de la pared lateral frontal 25 es más grande que en el primer ejemplo, de modo que cubre tanto la posición superior como la posición más baja de la bandeja de placas 11 del rotor 8. La plataforma frontal 4 puede ser movida por medio de los medios elevadores 48 entre la posición más alta y más baja de la pared de base 12 de la bandeja de placas 11.

[0120] En la posición superior, la plataforma frontal 4 se encuentra en el mismo nivel que la pared de base 12 en la posición más elevada de la bandeja de placas 11, de manera que una placa de micro-titulación o una placa de micro-titulación sobre un portador de placa de micro-titulación se puede deslizar horizontalmente desde la plataforma frontal 4 sobre la pared de base 12 y viceversa. En la posición superior de la plataforma frontal 4, el rotor es cargado o descargado con una placa de micro-titulación dirigida con su abertura radialmente hacia fuera.

[0121] En la posición inferior, la plataforma frontal 4, está en el mismo nivel que la pared de base 12 de la bandeja de placas 11 en la posición más baja, de manera que una placa de micro-titulación o una placa de micro-titulación sobre un portador de placa de micro-titulación pueda deslizarse desde la plataforma frontal (4) sobre la pared de base (12) y viceversa. En esta posición, la bandeja de placas 11 es cargada o descargada con la placa de micro-titulación, donde las aberturas de la placa de micro-titulación están dirigidas radialmente hacia dentro o en dirección al eje 10.

[0122] En la posición superior, el rotor puede cargarse con una placa de micro-titulación para limpiar o lavar recipientes de reacción y en la posición inferior el rotor puede cargarse con una placa de micro-titulación para centrifugar el contenido de los recipientes de reacción. Por lo tanto, esta centrífuga se denomina centrífuga híbrida porque está adaptada para limpiar y lavar los recipientes de micro-titulación por un lado y centrifugar el contenido de las placas de micro-titulación por otro lado.

[0123] La centrífuga 1 comprende dos mecanismos de carga 33, teniendo cada uno un brazo alargado flexible 34 y un motor paso a paso 41 para accionar el correspondiente brazo alargado flexible 34. Además, está previsto un motor 47 para accionar el árbol 10 para hacer girar el rotor 8 alrededor del eje de rotación 18.

[0124] Se proporciona una barra dispensadora 49 (figura 12) adyacente a la sección superior de la abertura 32 de la pared lateral frontal 25. Esta barra dispensadora 49 comprende una pluralidad de boquillas dispensadoras 50 dispuestas en línea. Para cada recipiente de reacción de una columna de la placa de micro-titulación, se proporciona una boquilla distribuidora correspondiente 50 en la barra dispensadora 49. La barra dispensadora 49 está conectada a un depósito de fluido a dispensar, particularmente fluido de lavado, y una bomba, de modo el fluido a dispensar puede ser distribuido automáticamente a los recipientes de reacción a través de la boquilla dispensadora 50. El fluido a dispensar puede mantenerse caliente en el depósito. La dispensación de una solución de lavado caliente mejora la eficiencia de lavado.

[0125] Con el mecanismo de carga 33, cada columna de recipientes de reacción de una placa de micro-titulación se puede disponer individualmente por debajo de la barra dispensadora 49 para dispensar fluido a los recipientes de reacción de la columna correspondiente. Con esta barra dispensadora integrada en la centrífuga, es posible repetir muy rápidamente varias etapas de lavado que comprenden una etapa de limpieza o de lavado por centrifugación de la placa de micro-titulación y una etapa de dispensación entre las etapas individuales de centrifugación.

[0126] Los ejemplos descritos anteriormente muestran centrifugadoras que están realizadas para limpiar, lavar y/o centrifugar placas de micro-titulación. Las figuras 14 y 15 muestran un ejemplo adicional de una centrífuga para centrifugar tarjetas de gel. Las tarjetas de gel son unidades de recipientes de reacción que tienen una pluralidad de recipientes de reacción que están dispuestos linealmente adyacentes lateralmente. Tales tarjetas de gel tienen pocillos profundos.

[0127] La centrífuga 1 de acuerdo con el cuarto ejemplo comprende una carcasa de centrífuga 51 que aloja cuatro unidades centrifugas, cada una de las cuales comprende un rotor 52 y una tapa automática 53 para abrir y cerrar individualmente cada unidad centrifuga. Cada rotor 52 es impulsado individualmente por un motor (no mostrado), en la que los rotores 52 pueden girar independientemente.

[0128] Cada unidad de centrifugación comprende una cámara 54 para detectar las tarjetas de gel 55, que está fijada en un rotor correspondiente 52. La cámara 54 comprende una fuente de luz.

[0129] Para tomar una fotografía, se detiene la rotación del rotor y se detecta y analiza ópticamente el contenido de los recipientes de reacción y la tarjeta de gel. La centrifugación puede continuarse después de

una detección y un análisis ópticos y estas etapas pueden repetirse una y otra vez. Por lo tanto, es posible controlar el efecto de centrifugación sobre el contenido en los recipientes de reacción sin descargar la tarjeta de gel de las unidades de centrifugación.

[0130] En la realización preferida, la fuente de luz de la cámara 54 es una fuente de luz estroboscópica. La generación de destellos con dicha fuente de luz estroboscópica se sincroniza con el giro del rotor y la tarjeta de gel, respectivamente, de manera que los destellos de luz se generan exactamente cuando la tarjeta de gel se encuentra en el campo de visión de la cámara 54. En la realización tal como se muestra en las figuras 14 y 15, el campo de visión de la cámara está dispuesto para detectar la tarjeta de gel en la posición más baja. La utilización de dicha fuente de luz estroboscópica permite disponer la cámara y la fuente de luz para detectar la tarjeta de gel en cualquier otra posición de rotación, ya que se puede tomar una imagen de la tarjeta de gel sin detener la rotación.

[0131] Las placas de gel 55 que consisten en un material plástico transparente son bien conocidas en la técnica. Preferentemente, se utilizan tarjetas de gel en las que un lado de los recipientes de reacción se colorea mientras que el otro lado de dichos recipientes de reacción está hecho de un material transparente. El color del lado coloreado es preferiblemente un color claro, tal como blanco o gris claro. Este lado coloreado puede ser realizado mediante un material plástico coloreado o un recubrimiento coloreado que se aplica en un lado de la tarjeta de gel. Una tarjeta de gel de este tipo se explora ópticamente por el lado transparente, proporcionando el lado coloreado un fondo coloreado. Este fondo coloreado aumenta el contraste, de modo que una detección óptica fiable es posible incluso si la potencia óptica de la fuente de luz sea bastante débil. Tales tarjetas de gel se utilizan preferiblemente para análisis de sangre, en particular para tipificación de sangre. Se pueden detectar aglutinaciones rojas de sangre con un alto contraste frente a un fondo claro, particularmente blanco o gris. Tales tarjetas de gel que tienen un lado coloreado forman un concepto inventivo separado.

[0132] El cuarto ejemplo muestra una cámara en la centrífuga para rotación de tarjetas de gel. Dicha cámara también puede proporcionarse en una centrífuga para centrifugado de placas de micro-titulación. En dicha centrífuga, la cámara y la correspondiente fuente de luz están situadas en la carcasa que rodea al rotor y están dispuestas con su campo de visión, de manera que se toma la imagen del fondo de todos los recipientes de reacción cuando las aberturas de los recipientes de reacción están dirigidas hacia el árbol del rotor.

[0133] En todos los ejemplos descritos anteriormente, es común que las unidades de recipientes de reacción que tengan recipientes de reacción con aberturas sin cerrar puedan ser entregadas a la centrífuga en su posición normal con las aberturas dirigidas hacia arriba de modo que la muestra de líquido se mantenga segura en los recipientes de reacción. Esto hace que sea fácil integrar la centrífuga en robots automáticos que comprenden habitualmente medios de manipulación para manejar las unidades de recipiente de reacción en sus posiciones normales. En el cuarto ejemplo, las tarjetas de gel pueden cargarse desde la parte superior en las secciones recepción de los rotores correspondientes. En el primer, segundo y tercer ejemplo, las placas de micro-titulación pueden ser entregadas a la plataforma frontal. El eje de rotación horizontal facilita la entrega de las unidades de recipiente de reacción en sus posiciones normales. Además, en la centrífuga de acuerdo con los ejemplos descritos anteriormente, las unidades de recipiente de reacción se mantienen siempre en una posición exactamente definida. No hay un grado de libertad incontrolado, como es el caso en las centrífugas que tienen un rotor oscilante. Esta posición definida permite integrar en la sección de centrifugación otras funcionalidades, tal como una cámara (como se ha descrito anteriormente) o medios de pipeteado. Si se toma una imagen de los recipientes de reacción automáticamente, es necesario que la posición de los recipientes de reacción sea exactamente conocida, incluso cuando los recipientes de reacción están girando. La centrífuga de acuerdo con la presente invención puede modificarse adicionalmente si los medios dispensadores están previstos para dispensar un líquido a los recipientes de reacción cuando las unidades de recipientes de reacción están situadas en el rotor de la centrífuga. Por ejemplo, la segunda realización puede modificarse porque la parte superior de la pared de camisa 24 está configurada como una tapa automática, en la que una barra de distribución que comprende varias boquillas dispensadoras está situada por encima de la tapa automática. Esto permite dispensar fluido de lavado a los recipientes de reacción sin retirar los recipientes de reacción del rotor. Las centrífugas 1 para centrifugado de placas de micro-titulación pueden estar provistas de una barra de distribución retráctil que puede ser movida automáticamente en la sección entre la bandeja de placas 11 y el árbol cuando la bandeja de placas está en su posición más baja. Entonces es posible distribuir automáticamente soluciones reactivas en los recipientes de reacción situados en el rotor 8, que pueden procesarse adicionalmente por centrifugación del contacto del recipiente de reacción.

[0134] A continuación se explican algunos ejemplos de utilización de una centrífuga según la presente invención:

Existe una gran necesidad de mejorar el rendimiento en bancos de sangre para tipificación de sangre. Por lo general, la tipificación automática de la sangre se lleva a cabo mediante tarjetas de gel. Tales tarjetas de gel pueden ser exploradas y analizadas ópticamente. Sin embargo, el número de recipientes de reacción en tales tarjetas de gel es limitado, ya que los recipientes de reacción están dispuestos linealmente y no en una disposición bidimensional como es el caso en placas de micro-titulación.

[0135] Una centrífuga 1 de acuerdo con el segundo o tercer ejemplo se puede usar para tipificación de sangre mediante placas de micro-titulación. La tipificación de la sangre puede llevarse a cabo mediante la siguiente secuencia de etapas:

1. Una cantidad determinada de un gel se alimenta automáticamente a los recipientes de reacción de una placa de micro-titulación por medio de un dispensador.

2. La placa de micro-titulación se coloca en la plataforma frontal 4 de la centrífuga 1. La placa de micro-titulación se carga en la bandeja de placas 11 del rotor 8 por medio del mecanismo de carga 33. La abertura 32 de la pared lateral frontal 25 se encuentra cerrada.

3. La placa de micro-titulación se dispone en el rotor con sus aberturas respectivamente dirigidas hacia el árbol o eje de rotación. Mediante el giro del rotor 8, el contenido de los recipientes de reacción de la placa de micro-titulación se centrifuga para que el gel se libere de burbujas de aire y se asiente en el fondo de los recipientes de reacción llevando uniformemente a la misma altura de llenado en cada recipiente de reacción.

4. La placa de micro-titulación es descargada del rotor por medio del mecanismo de carga 33 y desplazada sobre la plataforma frontal 4.

5. Material de muestra, por ejemplo un tipo conocido células de glóbulos rojos (RBC) y un tipo desconocido de células de glóbulos rojos y los reactivos correspondientes son dispensados en los recipientes de reacción 3 portantes del relleno de gel.

6. La placa de micro-titulación se carga automáticamente en el rotor por medio del mecanismo de carga 33, en el que la abertura 32 se abre y cierra automáticamente.

7. El espacio interior de la sección de centrifugación se atempera durante un determinado período una temperatura predeterminada de modo que el contenido de los recipientes de reacción de la placa de micro-titulación es incubado. Durante la etapa de incubación, dos tipos diferentes de muestras de sangre se aglutinan y, si las dos muestras de sangre son del mismo tipo, no reaccionan.

8. La placa de micro-titulación se centrifuga. Si las muestras de sangre se aglutinan, las mismas permanecen en la superficie o en la sección interna superior o radial del gel. Si las muestras de sangre no reaccionan, la sangre se sumerge en el gel y alcanza la sección externa inferior o radial del gel.

9. La placa de micro-titulación se descarga del rotor a la plataforma frontal por medio del mecanismo de carga 33, en el que la abertura 32 se abre automáticamente.

10. La placa de micro-titulación se coloca en un escáner óptico. El escáner óptico explora la placa de micro-titulación con el campo de visión desde abajo y/o por encima. Las muestras de sangre que no reaccionan se detectan como manchas rojas en el fondo de los recipientes de reacción. La parte superior del gel parece estar clara. Las muestras de sangre aglutinadas mostrarán un patrón diferente ya que los glóbulos rojos aglutinados permanecerán como un patrón disperso en la parte superior del gel. Se ha demostrado que con la detección óptica con un campo de visión desde abajo, los tipos sanguíneos A, B y 0 se pueden detectar y distinguir de manera fiable. El uso de placas de micro-titulación para la tipificación de la sangre mejora significativamente el rendimiento y reduce los costes en tipificación de sangre basada en gel mediante la miniaturización y un mayor paralelismo.

[0136] Este proceso se lleva a cabo con la centrífuga de acuerdo con el segundo o tercer ejemplo. Dicha centrífuga se proporciona preferiblemente con una cámara, de modo que no es necesario mover la placa de micro-titulación sobre un escáner separado.

[0137] Los ensayos celulares también exigen etapas de lavado de una manera muy similar a los ensayos de perlas. Las células se pueden fijar a la superficie de micro-placas por centrifugación. Por lo tanto, es ventajoso un sistema híbrido de centrífuga de acuerdo con el tercer ejemplo que combina centrifugación y lavado en etapas posteriores de un ensayo celular. La placa de células se puede colocar en la plataforma frontal que se puede mover entre una posición superior y una inferior. En la posición de carga inferior, la placa se carga en la centrífuga, de manera que la placa está en una posición en la que las aberturas de la placa se encuentran dirigidas hacia el eje de la centrífuga y las células se hacen girar hacia abajo hasta el fondo de la placa donde las mismas puede unirse. A continuación (por ejemplo, después del tratamiento con un fármaco), las células se lavan en el mismo instrumento moviendo la placa hasta la posición de carga superior de la centrífuga con aberturas dirigidas opuestamente al eje del rotor. El sistema híbrido combina diferentes etapas de un flujo de trabajo en un instrumento y es extremadamente útil para la automatización ahorrando espacio en sistemas robóticos.

[0138] Las perlas magnéticas pueden distribuirse uniformemente en una solución en un recipiente de reacción. Las fuerzas magnéticas son mucho más fuertes sobre las perlas de la sección inferior que de la sección superior del recipiente de reacción. Por lo tanto, puede ser apropiado en primer lugar centrifugar los recipientes de reacción que contienen las perlas (etapa de centrifugación con las aberturas de los recipientes de reacción dirigidos radialmente hacia dentro) y después lavar las perlas en la centrífuga (etapa de lavado con las aberturas de los recipientes de reacción dirigidas radialmente hacia fuera). Esto es particularmente ventajoso cuando se utiliza una placa de micro-titulación de pocillo profundo, en la que los recipientes de reacción tienen una altura de 10 mm o mayor. Con este procedimiento es posible utilizar imanes pequeños y ligeros en combinación con pocillos profundos para lavar perlas magnéticas.

[0139] Este procedimiento que utiliza un gran volumen de recogida es importante, porque la detección sensible de ácidos nucleicos de virus en la selección de bancos de sangre comienza con volúmenes elevados.

[0140] Algunos experimentos que utilizan perlas magnéticas comprenden también imanes como por ejemplo varillas magnéticas 57 para recoger o retener las perlas (figura 17). Un ejemplo de un dispositivo experimental de este tipo puede comprender además una clase de cavidad de protección 58 para la varilla magnética con el fin de evitar cualquier contacto de esta varilla con el líquido 60 de muestra/reactivo/ tampón, etc. Con esto, el saliente de la cavidad protectora puede colocarse dentro del líquido de muestra/reactivo/tampón, etc., mientras que la varilla magnética se coloca dentro de la cavidad sin contacto con el líquido. Debido a las fuerzas magnéticas que actúan a través de la cavidad, las perlas magnéticas se retendrán en el saliente de la cavidad en el lado opuesto de la varilla.

[0141] Los salientes de las cavidades protectoras tienen que estar conformados de manera adecuada para penetrar en el líquido de la muestra o al menos estar lo suficientemente cerca de las perlas para recogerlas mediante las fuerzas magnéticas a través de la pared de la cavidad. Una posible cavidad protectora podría ser, por ejemplo, una especie de copia negativa del recipiente de reacción 3 o micro-placa que contiene la perla. La

cavidad protectora es complementaria de la forma de la varilla magnética para que dicha varilla pueda quedar herméticamente cubierta por la cavidad protectora. Si la cavidad protectora se coloca en la placa/recipiente de reacción que contiene las perlas y, por ejemplo, se coloca una varilla magnética dentro del recipiente de la cavidad protectora, las perlas magnéticas se recogerán en la parte inferior exterior de la cavidad protectora.

[0142] Esta unidad que comprende la cavidad protectora y al menos una varilla magnética, se puede mover

donde las perlas magnéticas se adhieren a la superficie exterior de la cavidad protectora.

[0143] Este procedimiento se utiliza para transferir la perla junto con el material unido a una placa diferente para la siguiente etapa experimental que contiene la solución respectiva. Sin embargo, junto con la transferencia de las perlas también se transferirá una cantidad residual de líquido de una a otra placa. En casos de experimentos con varias etapas de transferencia, la cantidad de líquido indeseado transferido puede sumar porcentajes altos. Con el fin de resolver este problema se puede usar la centrífuga de acuerdo con la invención. Para ello, la cavidad protectora junto con la varilla magnética que contiene las perlas magnéticas en el lado inferior del recipiente de reacción se transfiere a una nueva placa vacía y se coloca en la centrífuga de acuerdo con la invención (etapa de centrifugación con la abertura del recipiente de reacción dirigida radialmente hacia dentro).

[0144] Aplicando la apropiada velocidad de centrifugación, el líquido residual 61 se retira de las perlas mientras que las perlas permanecen unidas al lado inferior de la cavidad protectora debido a fuerzas magnéticas. La velocidad respectiva tiene que ser ajustada dependiendo de los imanes empleados. Después de esta etapa, la placa de lavado puede ser desechada y la cavidad de protección junto con las perlas ahora secas se puede transferir a la placa requerida para la siguiente etapa experimental.

[0145] Otra disposición experimental para la que puede usarse la centrífuga de acuerdo con la invención es cuando se utiliza un sistema de varillas para capturar la molécula objetivo (figura 18a-d).

[0146] Así, un aspecto adicional de la invención son varillas utilizadas para transportar reactivos. Estas varillas también se pueden utilizar en funcionamiento manual o con un robot que tiene una pinza para agarrar dichas varillas.

[0147] Un sistema de varillas comprende varillas 62 que pueden ser magnéticas o no magnéticas (figura 18a). El diseño de las varillas tiene que ser de forma que cumpla varios requisitos técnicos. El diámetro de la parte de la varilla, que se colocará en el recipiente de reacción 63, tiene que ajustarse al diámetro del recipiente de reacción 64 (figura 18b). Las varillas se pueden usar tanto para recipientes de reacción individuales como para placas de micro-titulación 65 con 96, 384 o más recipientes. Por lo tanto, el diámetro de dicha parte de varilla tiene que ser más pequeño que uno de los recipientes, pero no debe ser demasiado pequeño para evitar escalonamiento alrededor de la varilla dentro del recipiente.

[0148] Además, la varilla no debe tener ningún contacto con las paredes del recipiente de reacción ya que esto podría conducir a la eliminación de anticuerpos 66 o antígenos 67 unidos a la varilla. Por lo tanto, la varilla comprende un saliente 68, por lo que el saliente 68 está situado por encima de la parte de la varilla dentro del recipiente 63. Esto evita que la varilla penetre más en el recipiente y toque la parte inferior (paredes o parte inferior) del recipiente. Dicho saliente 68 puede tener forma de anillo, por ejemplo, o puede ser simplemente uno o más salientes pequeños.

[0149] La parte de la varilla que se coloca en el recipiente 63 se puede conformar en cualquier forma que se ajuste al recipiente. Esto puede ser, por ejemplo, cilíndrico o cónico. Además, para aumentar la superficie de esta parte de la varilla, puede tener, por ejemplo, forma de cruz o forma de estrella (figura 18d). Otras formas tales como crestas o bordes verticales 69 son también adecuadas para aumentar la superficie de la varilla.

[0150] La sección inferior de la varilla colocada en el recipiente permite la inmovilización de reactivos sobre la superficie de la varilla. Esto se puede conseguir por medio de interacciones superficiales, como por ejemplo revestimiento o acoplamiento. Alternativamente, la varilla puede comprender un elemento magnético, de manera que los reactivos pueden inmovilizarse mediante perlas magnéticas en la superficie de las varillas. Esta sección inferior se llama sección reactiva. De este modo, la varilla está hecha a base de un material que permite el acoplamiento o revestimiento de la varilla, como por ejemplo anticuerpos o antígenos.

[0151] Las varillas para este tipo de experimentos pueden comprender, por ejemplo, un elemento magnético. Estas varillas magnéticas se utilizan entonces para capturar perlas recubiertas, por ejemplo, con anticuerpos. También es posible el recubrimiento directo de varillas no magnéticas con, por ejemplo, un anticuerpo.

[0152] Para revestir la varilla con un anticuerpo 66 o antígeno 67, su superficie puede modificarse en consecuencia, lo que es bien conocido por un experto en la técnica.

[0153] La parte superior de la varilla 70, que se sitúa encima del recipiente después de colocar la varilla dentro del recipiente, está diseñada de tal manera que es posible transferir la varilla con una punta de pipeta (estándar) 71 (figura 18c) que a su vez puede acoplarse a una sección de acoplamiento de una pipeta (brazo).

Un diseño preferido comprende un agujero ciego 72 en la parte superior de la varilla de un tamaño tal que una punta (estándar) de pipeta 71, puede ponerse en unos pocos milímetros, por ejemplo, de 1 a 12 mm. Dependiendo de las puntas utilizadas (por ejemplo de 1000 µl a 1 µl), la punta entra en el agujero ciego 72 con diferente profundidad. Cuando la punta 71 se coloca dentro del orificio por presión, el eje de la punta debe pegarse más fuerte a la misma pipeta que la punta se pega en el orificio de la varilla. De lo contrario, la punta permanecería atascada en la varilla.

[0154] Con el fin de transferir la varilla se prefiere que el agujero se construya en forma de un agujero ciego cónico. De este modo, al colocar la punta en el orificio se creará un cierre hermético. Una vez colocada dentro del orificio, la pipeta puede generar un vacío dentro del orificio aspirando el aire mediante utilización normal de la pipeta. El vacío mantendrá la varilla en la punta de la pipeta y, por ejemplo, se puede transferir al siguiente recipiente de reacción. Para liberar la varilla el aire es insuflado hacia fuera por el funcionamiento normal de la pipeta al soplar hacia fuera cualquier líquido. Al reducir el vacío, la varilla se liberará de las puntas de pipeta y, por ejemplo, puede deslizarse en el recipiente de reacción hasta el punto en el que el saliente 62 lo retenga.

[0155] Alternativamente, la varilla también puede ser agarrada por medio de un dispositivo de agarre normal.

[0156] Sin embargo, los dispositivos de agarre habituales suelen agarrar dispositivos longitudinalmente. Esto procede de la necesidad de espacio para que el dispositivo de agarre para cada dispositivo individual sea agarrado. Para colocar varillas en cada recipiente de una micro-placa, un agarre simultáneo de varillas para cada recipiente es apenas realizable. De acuerdo con el presente mecanismo, utilizando las pipetas junto con las puntas como dispositivos de agarre, pueden colocarse muchas varillas en los pocillos de reacción, puesto que muchas puntas de pipeta están sujetas por el dispositivo de pipeta. También se pueden usar recipientes únicos seleccionados en una placa con el sistema de varillas mientras que otros se dejan sin usar.

[0157] Los recipientes pueden llenarse con diferentes líquidos de muestra con el fin de realizar ensayos rápidos de varias muestras en una placa, utilizando varillas revestidas con los mismos o diferentes anticuerpos o antígenos.

[0158] Después de revestir las varillas o recoger las perlas recubiertas, las varillas son entonces colocadas en el recipiente de reacción que contiene el líquido de muestra correspondiente.

[0159] Cuando la varilla se transfiere de un recipiente de reacción al siguiente (dependiendo del experimento pueden ser necesarias muchas transferencias), la transferencia del líquido de muestra residual no es deseada. Por lo tanto, la varilla se puede colocar en un recipiente de reacción vacío, que puede ponerse en la centrífuga de acuerdo con la presente invención. Mediante una etapa de centrifugación con la abertura del recipiente de reacción dirigida radialmente hacia dentro, el líquido residual no deseado se puede retirar fácilmente de la varilla antes de transferirla al siguiente recipiente de reacción.

[0160] Con ello, la cantidad de líquido residual transferido no deseado se puede reducir enormemente dando como resultado condiciones de reacción mejoradas.

[0161] Los dispositivos de agarre usualmente con dispositivos de sujeción. Esto lleva aparejada la necesidad de espacio para el dispositivo de agarre de cada dispositivo individual a agarrar. Para colocar varillas en cada recipiente individual de una micro-placa, un agarre simultáneo de varillas para cada recipiente es apenas realizable. De acuerdo con el presente mecanismo, utilizando las pipetas junto con las puntas como dispositivos de agarre, pueden colocarse muchas varillas en los pocillos de reacción, puesto que muchas puntas de pipeta están sujetas por el dispositivo de pipeta. También se pueden usar recipientes individuales en una placa con el sistema de varillas mientras que otros se dejan sin usar.

[0162] Los robots de pipeta comúnmente utilizados pueden llevar un máximo de 96 puntas de pipeta estándar. Este número está limitado debido al tamaño del pocillo de reacción y el diámetro de la punta de la pipeta en su extremo superior donde se acopla al dispositivo de pipeta. Existen brazos de pipeta portantes de más de 96 puntas, por ejemplo, 384, sin embargo, estos emplean puntas especiales que son caras. Con el fin de manejar las varillas descritas en la presente memoria en número mayor de 96, se deben emplear costosas puntas especiales o, dado que el diseño de estas varillas permite la manipulación con puntas de pipeta estándar con precio normal y cabezales de pipeteado estándar con 96 canales, las varillas necesitan ser movidas cuatro veces para llenar una placa de recipientes 384 completa con 384 varillas. Sin embargo, estas etapas no requieren mucho tiempo y, por lo tanto, no ralentizan el proceso de experimentación de manera significativa. Las varillas se pueden mover de manera escalonada para colocar una varilla en cada segundo recipiente de una placa 384, por ejemplo. Incluso el manejo de más de 384 varillas para placas con más recipiente puede ser realizado y sólo requiere la adaptación del tamaño de varilla de acuerdo con el tamaño del recipiente.

[0163] Las varillas descritas en la presente memoria descriptiva pueden sujetarse y liberarse de manera controlada de las unidades portadoras de reactivos con un manipulador de líquidos ordinario. Se puede utilizar cualquier manipulador de líquidos. No existe necesidad de adaptar mecánicamente el manipulador de líquido para permitir que maneje también unidades portadoras de reactivo.

[0164] Los dispositivos, que se realizan para pipetear cualquier tipo de líquidos, son bien conocidos por un experto en la técnica. Este tipo de dispositivos también se denominan manipuladores de líquidos. Los manipuladores de líquidos más comunes son pipetas o brazos de robot para pipetear fluidos.

[0165] De este modo, las varillas y su forma de manipulación apropiada a través de puntas de pipeta permiten un manejo rápido de un gran número de varillas, que pueden ser automatizadas fácilmente sin costes adicionales para puntas especiales o dispositivos de pipeta.

[0166] Las reacciones de amplificación de ácidos nucleicos típicamente requieren altas temperaturas (como PCR). Ellas se llevan a cabo con alto rendimiento en placas de micro-titulación. Con el fin de evitar la evaporación de los volúmenes de reacción individuales, se utilizan selladores de placa para fijar una lámina en la parte superior de la placa de micro-titulación. Es costoso y difícil integrar selladores de placas en sistemas de robótica de trabajo automáticos. En lugar de la lámina para cubrir la reacción se ha utilizado aceite mineral en los primeros tiempos de la PCR. Un robot puede manejar fácilmente el aceite mineral, pero pequeñas cantidades de soluciones acuosas y pequeñas cantidades de aceite mineral pueden ser difíciles de dispensar para que formen dos fases separadas (aceite en la parte superior) en placas de micro-titulación con alto rendimiento. Se necesita una etapa de centrifugación para separar las fases y hacer el 100% seguro para

todas las reacciones que la cobertura es exitosa y no se evapora el volumen acuoso. La centrífuga es fácil de integrar en flujos de trabajo robóticos como se describió anteriormente.

Lista de referencias

5	1 centrífuga	43 pata
	2 placa micro-titulación	44 pestaña
	3 recipiente de reacción	45 contrapeso
	4 plataforma frontal	46 pata
10	5 sección centrifugación	47 motor
	6 sección accionamiento	48 medios elevadores
	7 reborde	49 barra dispensadora
	8 rotor	50 boquilla dispensadora
	9 carcasa	51 carcasa de centrífuga
15	10 árbol	52 rotor
	11 bandeja de placas	53 tapa
	12 pared de base	54 cámara
	13 carril en U	55 tarjeta de gel
	14 cuerpo de base	56 espacio de rotor
20	15 cuerpo lateral	57 varilla magnética
	16 cuerpo lateral	58 cavidad de protección
	17 agujero central	59 perlas magnéticas
	18 eje de rotación	60 muestra líquido/reactivo/tampón, etc.
	19 tope	61 líquido residual eliminado de cavidad/perlas
25	20 portador de placa de micro-titulación	
	21 reborde	62 varilla
	22 elemento acoplamiento	63 parte inferior de la varilla
	23 carcasa	64 recipiente de reacción
	24 pared de camisa	65 placa de micro-titulación
30	25 pared lateral frontal	66 anticuerpo
	26 pared lateral posterior	67 antígeno
	27 semi armadura inferior	68 protrusión
	28 semi armadura superior	69 cresta/borde
	29 pestaña	70 parte superior de la varilla
35	30 desagüe	71 representación esquemática de una punta de pipeta
	31 soporte	72 orificio ciego
	32 abertura	
	33 mecanismo de carga	
	34 brazo flexible alargado	
40	35 pared interior	
	36 extremo libre	
	37 ramal superior	
	38 ramal inferior	
	39 rueda	
45	40 rueda	
	41 motor paso a paso	
	42 elemento magnético	
50		

REIVINDICACIONES

1. Centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción, que tiene un rotor (8) para sostener al menos una unidad de recipiente de reacción (2) con su(s) abertura(s) dirigida(s) hacia fuera, un motor para hacer girar el rotor (8) alrededor de un eje de rotación (18), una carcasa (23) que tiene una superficie interior sustancialmente cilíndrica en la que se proporciona un desagüe (30) para evacuar el fluido expulsado desde la unidad de recipiente de reacción (2), caracterizada porque entre la porción radialmente más alejada del rotor y la superficie interior de la pared de camisa se establece un intersticio (g) de manera que cuando el rotor (8) gira, se genera una corriente de aire que arrastra el fluido expulsado sobre la superficie interior hacia el desagüe (30), estando conectada al desagüe (30) una bomba aspirante para evacuar el fluido.
2. Centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción de acuerdo con la reivindicación 1, en la que entre la superficie interior cilíndrica y el rotor (8) se proporciona un intersticio de no mayor de 1 mm de manera que cuando el rotor (8) gira, se genera una corriente de aire que arrastra hasta el desagüe (30) el fluido expulsado sobre la superficie interior cilíndrica.
3. Centrífuga para limpiar una unidad de recipiente de reacción de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene un dispositivo de enfriamiento para enfriar una superficie interna de la carcasa de manera que el fluido expulsado se condensa sobre dicha superficie interna.
4. Centrífuga para centrifugar una unidad de recipiente de reacción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sección en la que el rotor está girando forma una sección de centrifugación (5), con un mecanismo de carga (33) para cargar y descargar la centrífuga (1) con una unidad de recipiente de reacción (2), en la que el mecanismo de carga comprende un brazo alargado flexible (34) para extender y retraer la unidad de recipiente de reacción (2) y medios de accionamiento (40, 41) para extender y retraer el brazo alargado flexible (34), en donde el brazo alargado flexible se extiende a través de la sección de centrifugación (5) en su estado extendido mientras que en su estado retraído se retira de la sección de centrifugación (5) de manera que el rotor (8) puede girar libremente.
5. Centrífuga según la reivindicación 4, en la que un acoplamiento magnético (42) está previsto en un extremo libre del brazo (34) para acoplarse con una unidad de recipiente de reacción (2) o con un portador (20) de unidad de recipiente de reacción.
6. Centrífuga según la reivindicación 4 ó 5, en la que la carcasa (23) comprende una abertura (32) para cargar y descargar la centrífuga (1) con una unidad de recipiente de reacción (2) y en la que los medios de accionamiento (40, 41) del mecanismo de carga (33) están dispuestos en el otro lado del rotor (8) que dicha abertura (32), en donde en su estado extendido el brazo (34) se extiende a través del rotor (8) y de dicha abertura (32).
7. Centrífuga de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que el brazo (34) consiste en una chapa curvada.
8. Centrífuga para el lavado de perlas magnéticas en una unidad de recipiente de reacción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene un elemento magnético dispuesto en el rotor para aplicar un campo magnético a los recipientes de reacción (3) de una unidad de recipiente de reacción (2).
9. Centrífuga según la reivindicación 8, en la que el elemento magnético forma parte de un portador liberable (20) para una unidad de recipiente de reacción.
10. Centrífuga según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que una plataforma de la centrífuga de unidad de recipiente de reacción, que está configurada para soportar la centrífuga de la unidad del recipiente de reacción de acuerdo con su uso asignado, está orientada paralelamente al eje de rotación (18) del rotor (8).
11. Centrífuga de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la centrífuga (1) comprende dos aberturas para cargar y descargar unidades de recipientes de reacción que están dispuestas diametralmente opuestas con respecto al eje de rotación (18).
12. Procedimiento para centrifugar una unidad de recipiente de reacción, en el que se utiliza una centrífuga de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, y en el que una unidad de recipiente de reacción (2) se coloca en un rotor (8), en el que la unidad de recipiente de reacción comprende, al menos, un recipiente de reacción (3) que tiene una abertura y colocándose la unidad de recipiente de reacción (2) con la abertura del recipiente de reacción radialmente hacia fuera para vaciar el recipiente de reacción (3) y siendo el rotor (8) accionado en vaivén para agitar la unidad de recipiente de reacción (2).

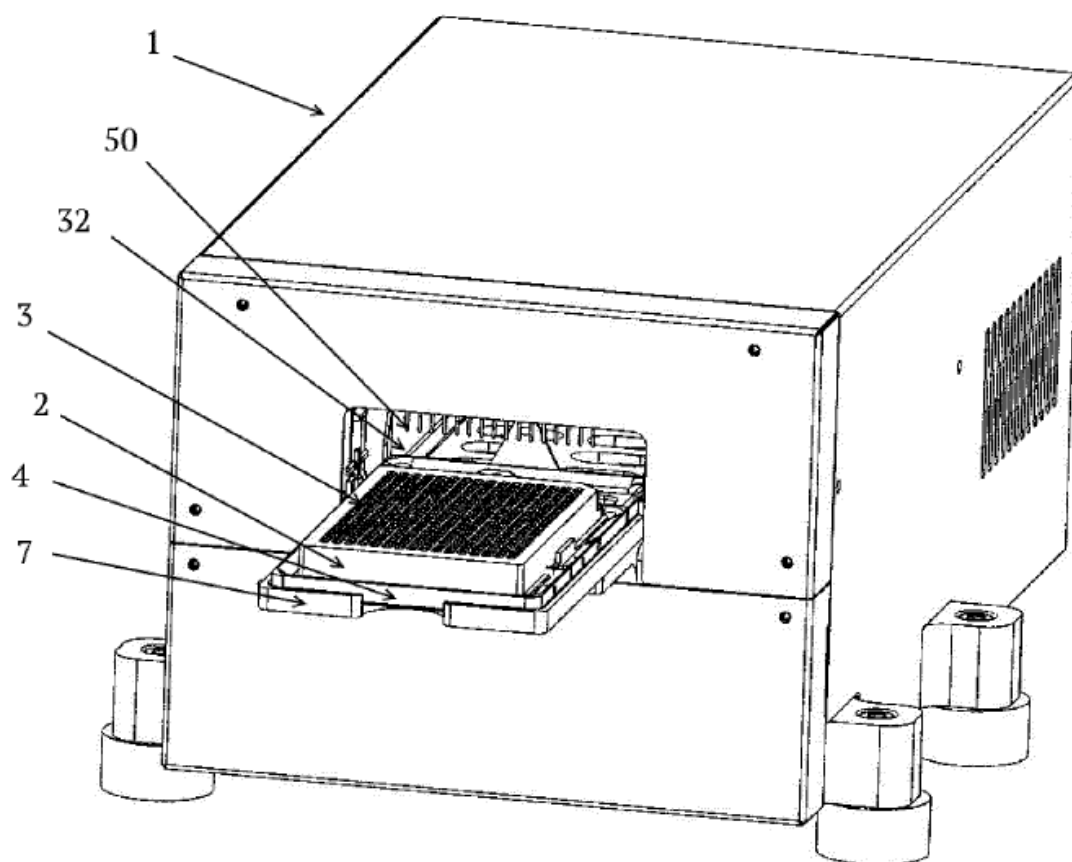
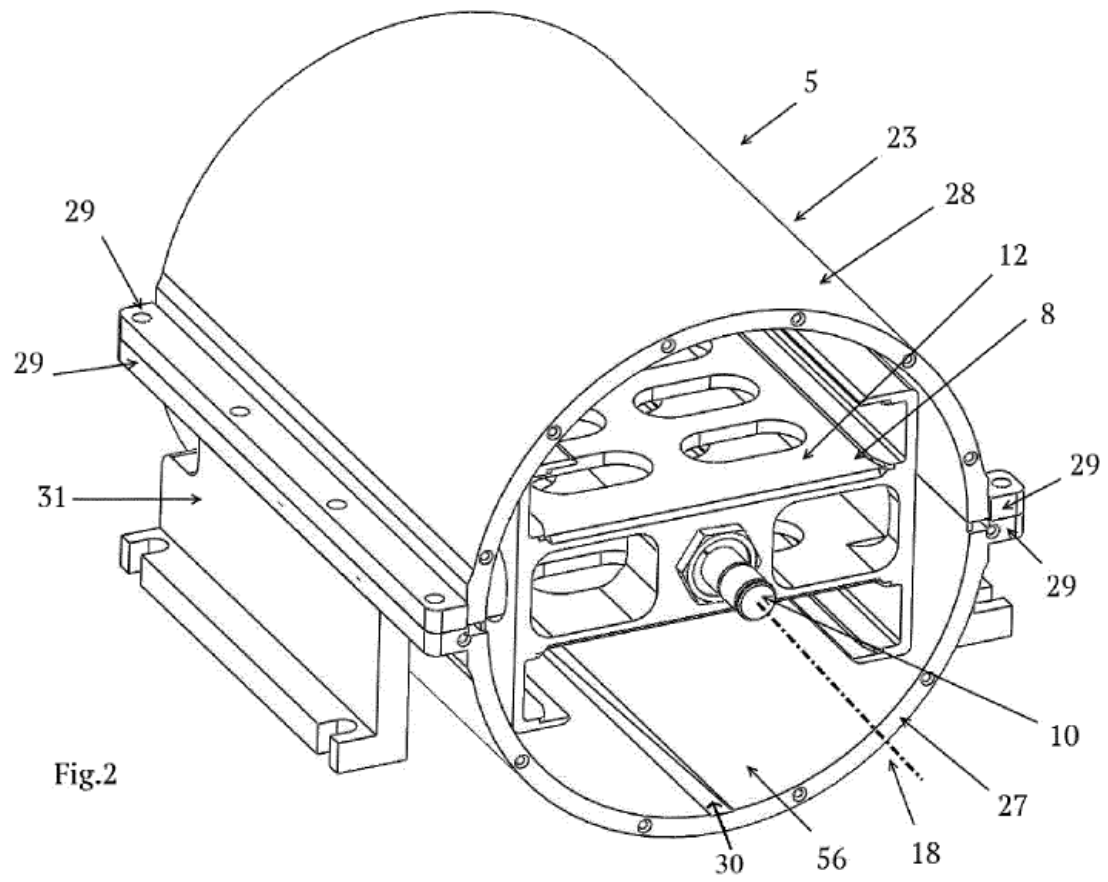


Fig. 1



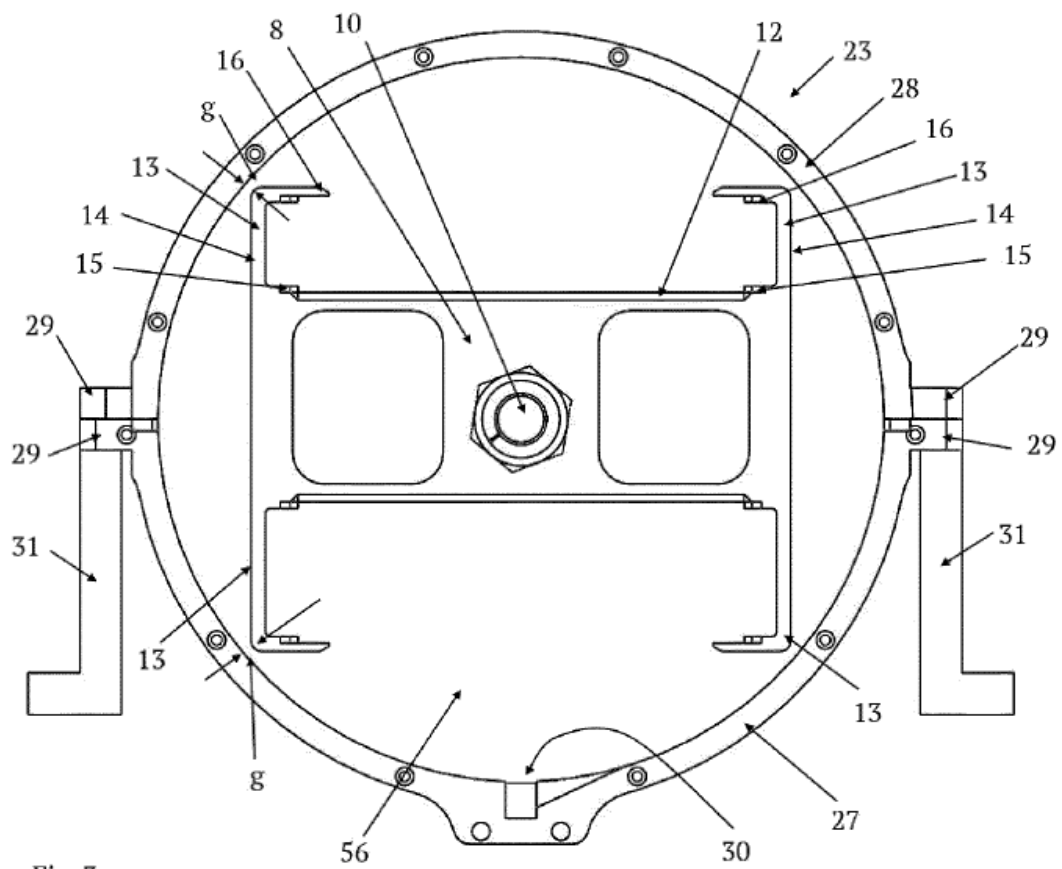


Fig. 3

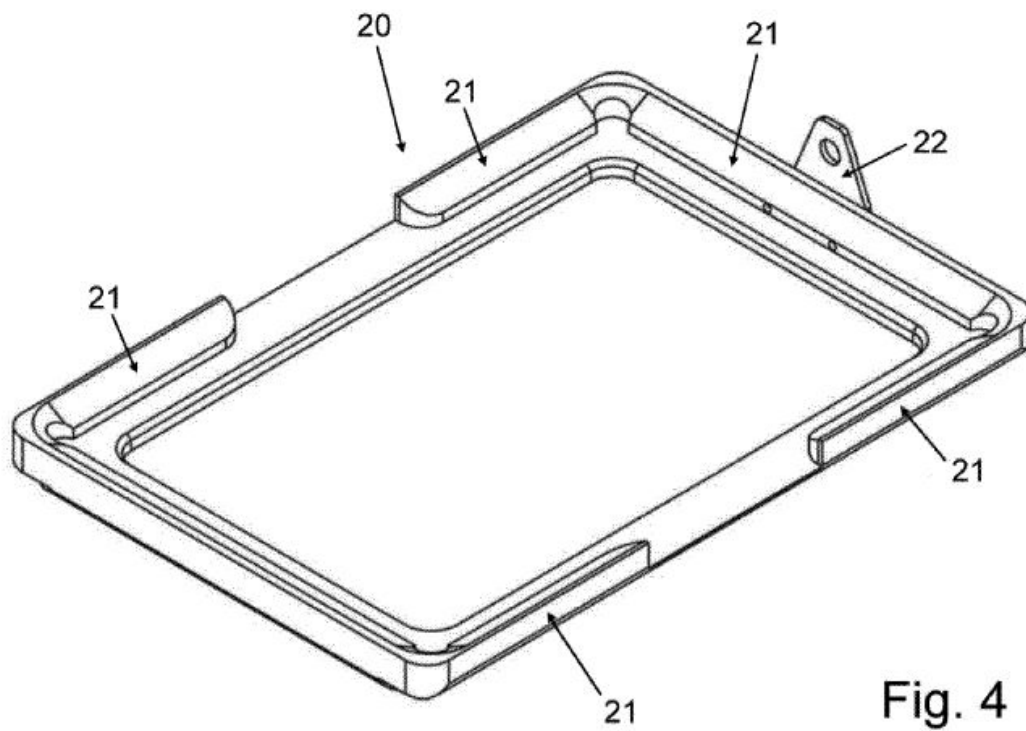
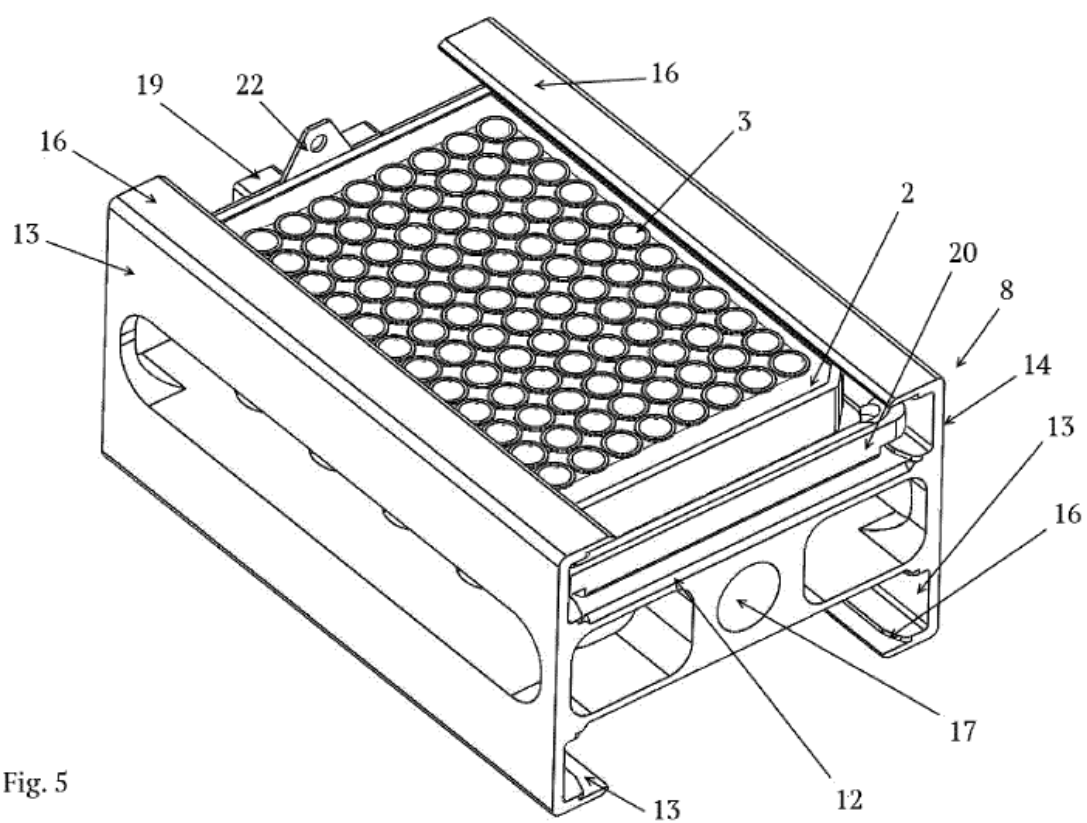


Fig. 4



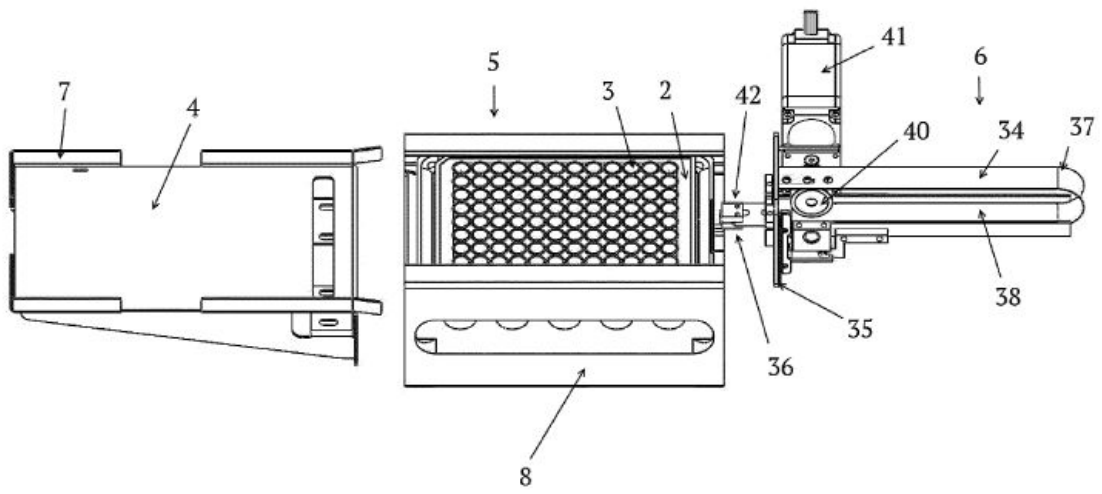


Fig. 6

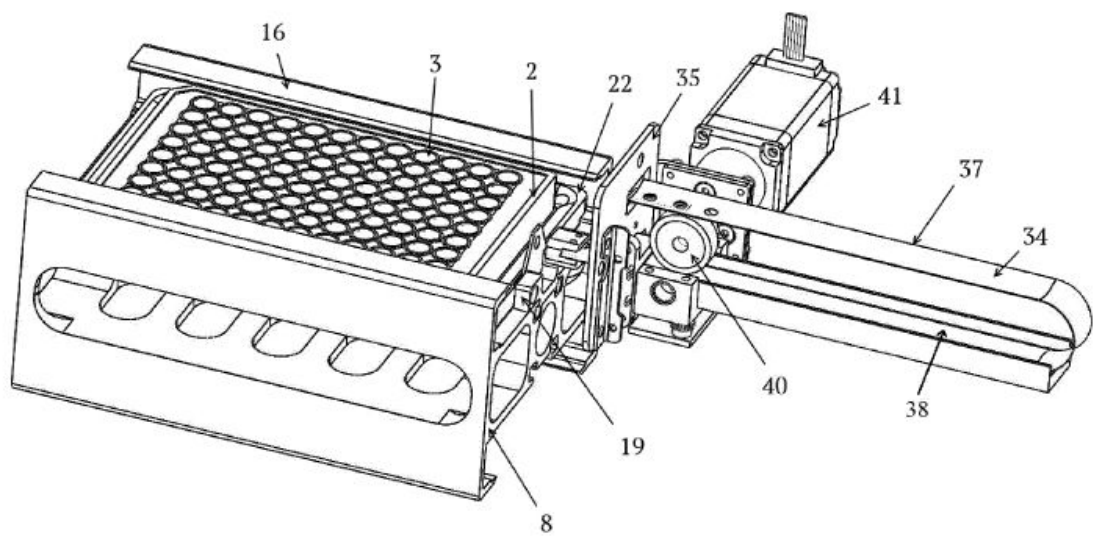


Fig. 7

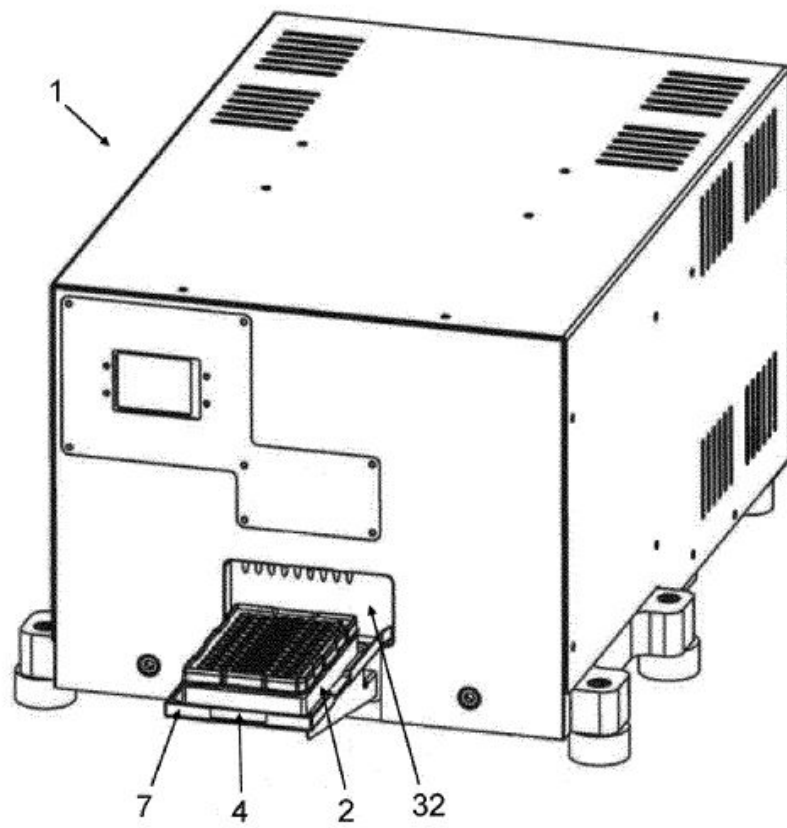


Fig. 8

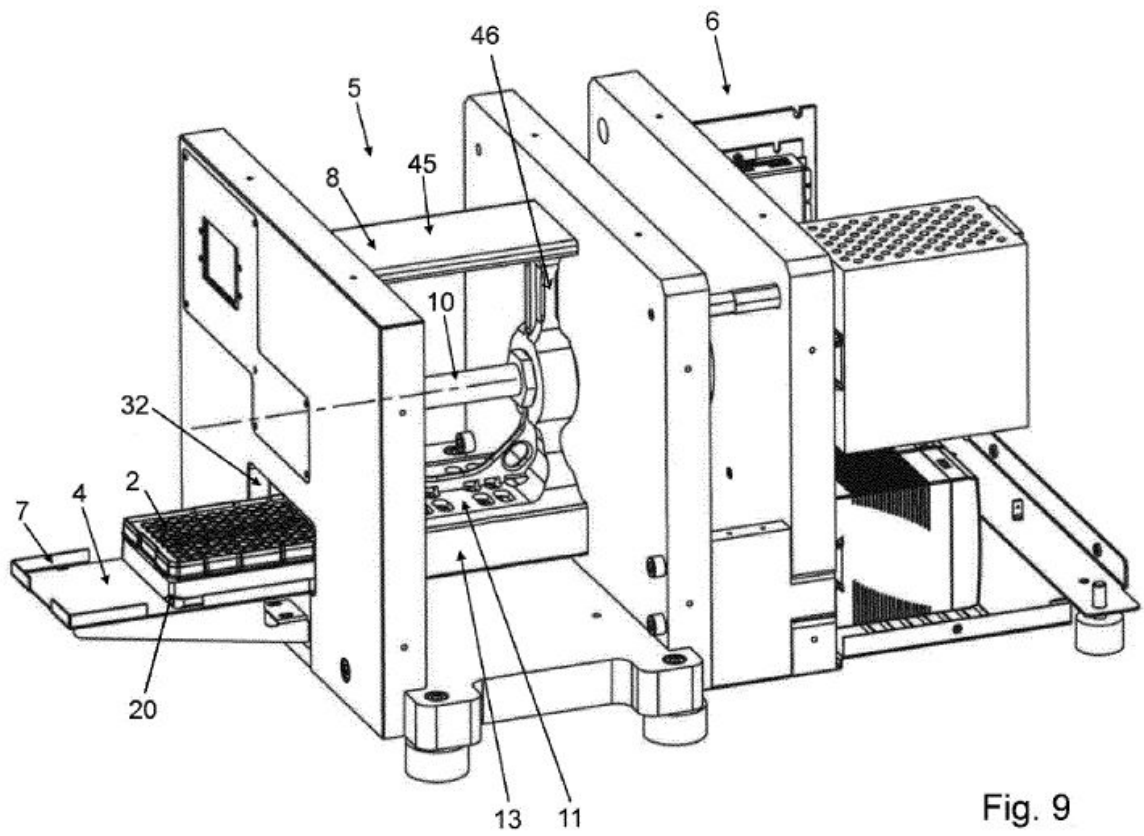


Fig. 9

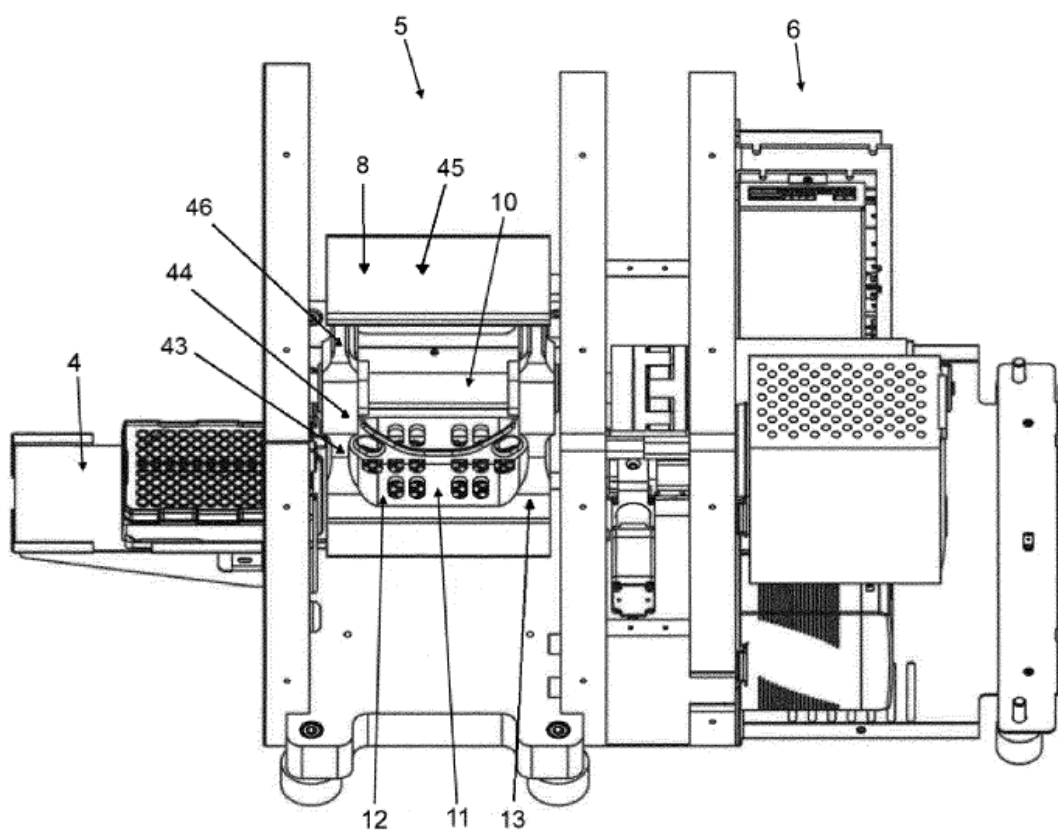


Fig. 10

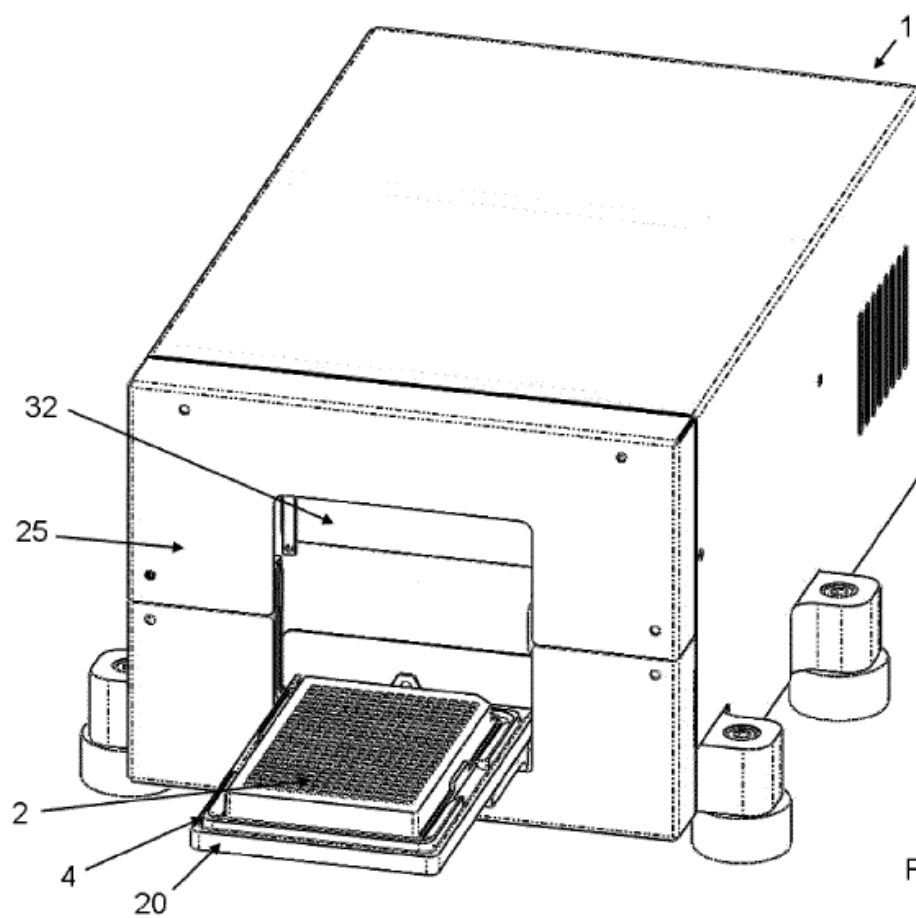


Fig.11

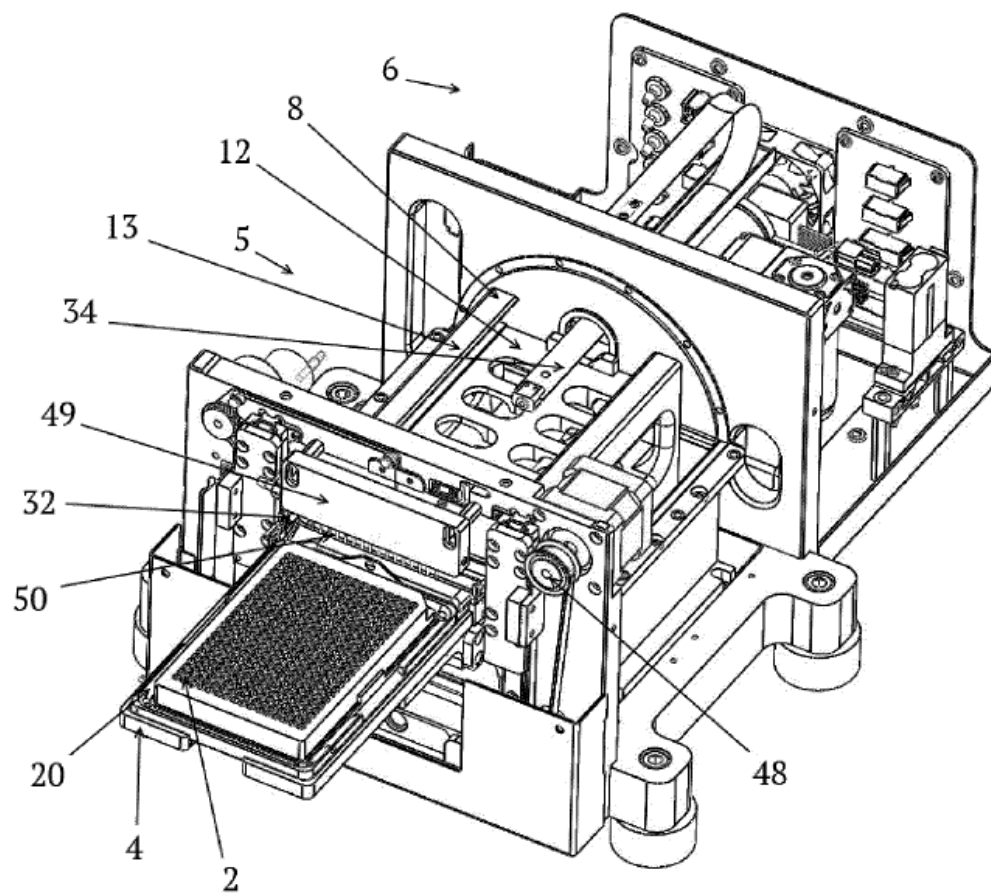


Fig. 12

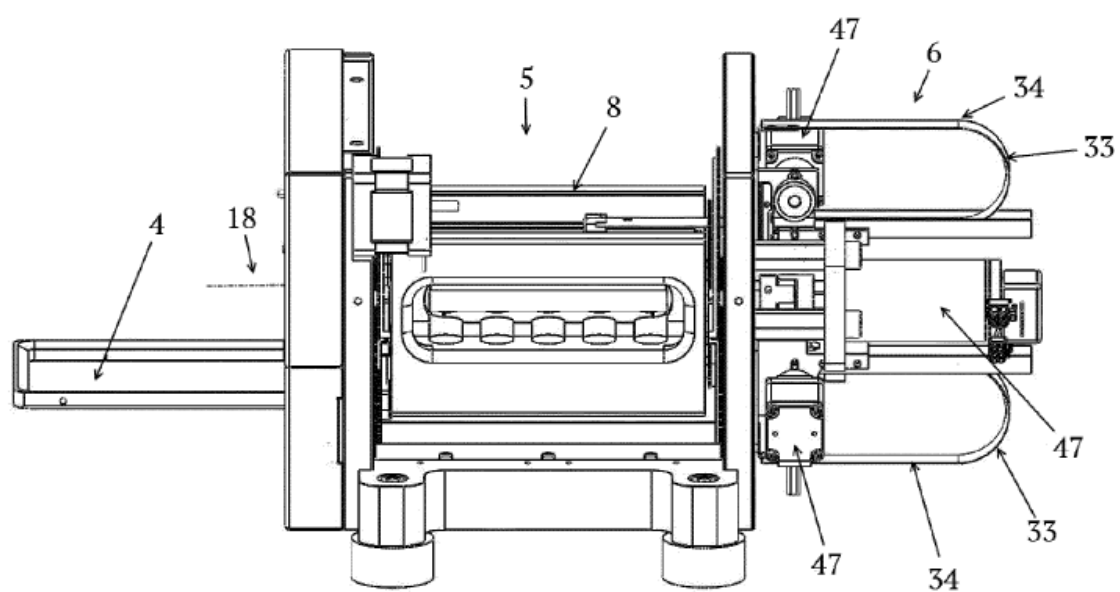


Fig. 13

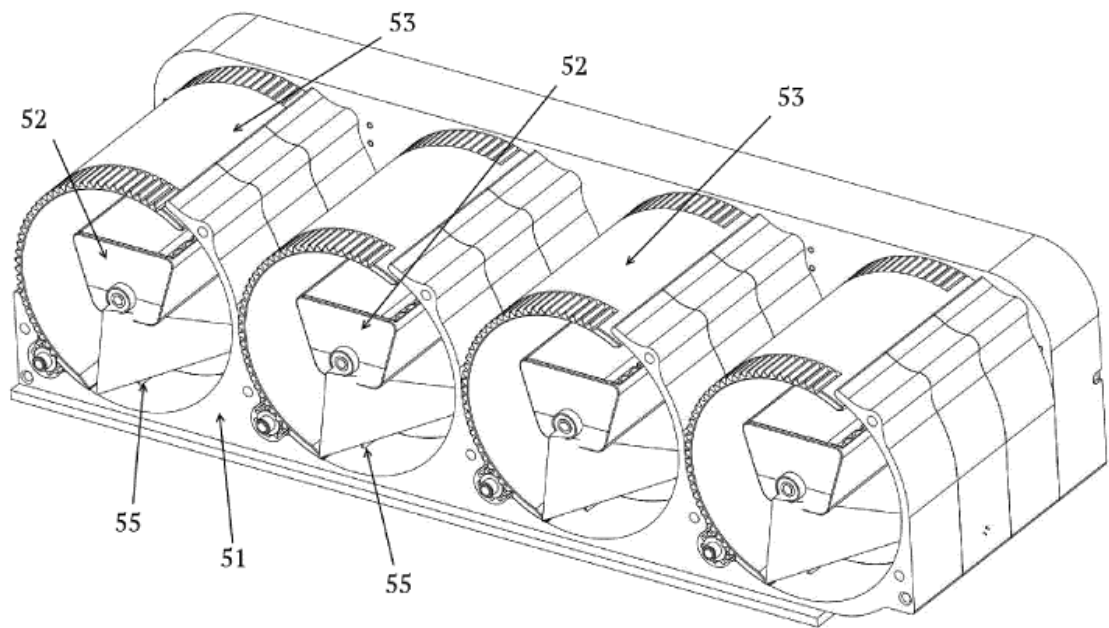


Fig. 14

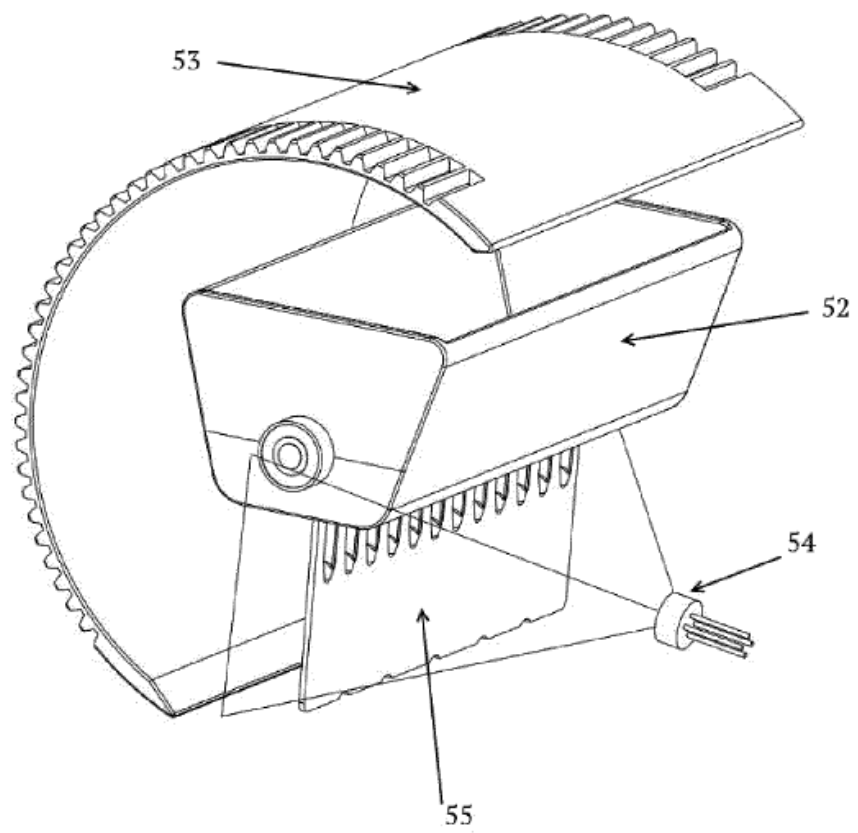


Fig. 15

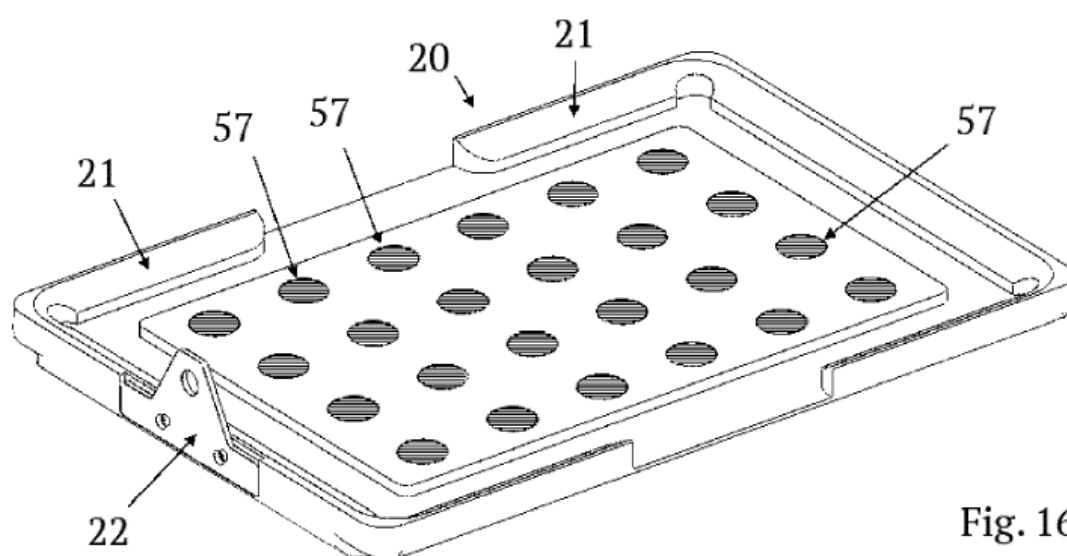


Fig. 16

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 20090181359 A1 [0002]
- US 8329475 B2 [0003]
- US 20090117620 A1 [0006]
- EP 937502 A2 [0008]
- JP 2009264927 A [0009]
- US 4953575 A [0011]
- IT TO20110009 A [0012]
- US 5419871 A [0013]
- US 6150182 A [0014]
- WO 9310455 A1 [0015]
- DE 102008042971 A1 [0016]
- CN 102417902 A [0017]
- US 20060198759 A1 [0018]
- EP 1952890 A2 [0019]
- WO 2013117606 A [0070]

10