

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 096**

51 Int. Cl.:

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2008 PCT/US2008/060763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2008 WO08131186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08746221 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2147317**

54 Título: **Método y aparato para determinar el volumen de dispensación**

30 Prioridad:

18.04.2007 US 912576 P

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

04.12.2017

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
ONE BECTON DRIVE
FRANKLIN LAKES, NJ 07417, US**

72 Inventor/es:

BERNDT, KLAUS, W.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 645 096 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para determinar el volumen de dispensación

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un aparato para identificar y cuantificar la pérdida de volumen durante la dispensación de un líquido dentro de un recipiente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La dispensación de gotitas de pequeño volumen de un reactivo líquido con elevada precisión representa una etapa esencial del proceso en la producción de ensayos de diagnóstico médico. Estos ensayos a menudo se basan en matrices bidimensionales de pocillos abiertos, como placas de microvaloración. Algunos ejemplos de tales sistemas de dispensación se describen en los siguientes documentos; US 4.107.658, US 4.196.615, US 4.417.473, US 4.818.492, US 5.304.347, US 5.601.980, US 6.029.896, US 6.148.666, US 6.213.354, US 6.551.558, US 6.823.730, 15 US 6.851.778, US 6.875.404, US 2001/0016177 A1, WO 98/09151, WO 00/51736, WO 01/89694 A1, WO 02/26499 A1, WO 03/106936, EP 0.164.679, EP 0.355.791, EP 0.505.004, EP 0.725.267, JP 2004251818 A y JP 2006058188 A.

20 Sin embargo, sigue siendo un problema la determinación precisa del volumen de gotitas individuales dispensadas. Se ha encontrado que, en los sistemas de dispensación basados en agujas, la cantidad objetivo de líquido que sale del espacio interior de la aguja está muy bien controlada en muchos casos, por ejemplo, por el movimiento específico de un pistón dispensador. Sin embargo, la cantidad de líquido que realmente llega al pocillo receptor puede mostrar irregularidades, debido a que parte del líquido que sale del espacio interno de la aguja se desliza a lo largo del diámetro exterior de la aguja dispensadora y, por lo tanto, forma una cantidad de líquido que se "pierde" en 25 el particular acto de dispensación. Este mecanismo se puede repetir en uno o más actos de dispensación sucesivos y, por lo tanto, se puede acumular una cantidad sustancial de líquido en el diámetro exterior de la aguja. Una vez que se ha acumulado una cantidad crítica de líquido, este líquido se "unirá" a una gota dispensada, generando un volumen dispensado real que excede con mucho el volumen de dispensación objetivo.

30 Por lo tanto, se necesita un aparato y un método para la determinación precisa del volumen dispensado real de gotitas individuales dispensadas.

35 En el documento US 2005/0223814 A1 se describe un sensor de volumen de dispensación del tipo definido en la primera parte de la reivindicación 1. Este sensor se basa en la medición de la capacitancia entre una aguja dispensadora(o boquilla) y una cámara que rodea el cilindro receptor Al recibir la cámara la aguja de dispensación, se forma un condensador. Cuando va una gotita en la punta dispensadora de la aguja dispensadora, aumenta la capacitancia entre la aguja dispensadora y la cámara. De este modo, con una señal eléctrica detectada por un preamplificador, los aumentos en el volumen de la gota se pueden calcular basándose en la capacitancia adicional causada por la gota.

40 El documento US 5.960.530 describe un método para fabricar una sonda de aspiración de líquido de muestra y dispensación, la probeta de dispensación contiene un elemento metálico que proporciona a la probeta una capacitancia conductiva para detectar el nivel de líquido capacitivo.

45 El documento EP 1 607 747 A3 describe mediciones de líquidos utilizando monitorización capacitiva. Un aparato incluye dos electrodos en lados opuestos de una punta de sonda, y los electrodos y líquido forman un condensador variable dentro de un circuito RC. El circuito RC está en comunicación eléctrica con un microprocesador para convertir una señal eléctrica en un volumen de líquido en la punta de la sonda

50 El documento US 4.106.911 describe un dispositivo para examinar una pluralidad de microdosis de líquidos en donde una pluralidad de agujas dispensadoras están dispuestas en una matriz de filas y columnas mantenidas en su sitio mediante un soporte. Una pluralidad de cilindros receptores están dispuestos en un conjunto de filas y columnas coincidentes y sujetos por una placa. No hay medida de capacitancia para determinar la presencia de un volumen perdido del líquido dispensado.

55 Es un objeto de la invención proporcionar un sensor de volumen de dispensación que sea capaz de medir una pluralidad de volúmenes de dispensación de las correspondientes agujas dispensadoras

Compendio de la Invención

60 El sensor de volumen de dispensación está definido en la reivindicación 1.

De acuerdo con las formas de realización de la presente invención, se logra una determinación precisa del volumen real dispensado de gotitas individuales dispensadas midiendo la parte del volumen objetivo dispensado que se "pierde" y permanece en el lado exterior de una aguja dispensadora después de que se ha dispensado un líquido. 65 Suponiendo que el volumen objetivo de líquido que sale del espacio interior de la aguja está bien controlado, el

volumen real de líquido dispensado que llega a un pocillo se puede determinar restando el volumen "perdido" del volumen objetivo. Se ha encontrado que el volumen "perdido" se puede medir con mucha precisión insertando la punta de una aguja dispensadora en un cilindro metálico hueco, formando un condensador cilíndrico sustancialmente concéntrico, con lo que el valor de la capacitancia depende del volumen del volumen de dispensación "perdido" restante en el lado exterior de una aguja dispensadora después de que se haya dispensado un líquido.

Varias formas de realización de la presente invención proporcionan un sensor de volumen de dispensación para determinar el volumen de una muestra líquida dispensada. Según una forma de realización, un sensor de volumen de dispensación incluye una aguja dispensadora para dispensar una muestra líquida y un cilindro receptor para recibir la aguja dispensadora en el que se forma un condensador cuando el cilindro receptor recibe la aguja dispensadora. La capacitancia medida del condensador es sustancialmente independiente de la constante dieléctrica del material que está presente en una superficie exterior de la punta de la aguja.

En otra forma de realización, se proporciona un sensor de volumen de dispensación que tiene una pluralidad de agujas dispensadoras, cada una con una punta de aguja, dispuestas en una matriz de al menos una fila y al menos una columna mantenida en su lugar por un primer miembro aislante eléctrico, una pluralidad de cilindros receptores en una disposición coincidente de al menos una fila y al menos una columna y sujeta por un segundo elemento aislante eléctrico, de modo que al insertar la pluralidad de agujas dispensadoras en la pluralidad de cilindros receptores se forman una pluralidad de condensadores. Esta forma de realización del sensor puede estar configurada de manera que las puntas de aguja de las agujas dispensadoras tengan que pasar a través de al menos uno de dichos cilindros receptores con el fin de dispensar un líquido dentro de al menos un pocillo de una pluralidad dispuestos en una matriz coincidente de modo que cada una de las agujas dispensadora se corresponde con al menos uno de los cilindros receptores de la pluralidad y al menos uno de los pocillos de la pluralidad.

Adicionalmente, esta forma de realización puede incluir además un multiplexor y / o un demultiplexor. El multiplexor tiene una pluralidad de canales de entrada y un canal de salida, en el que la pluralidad de cilindros receptores están conectados a la pluralidad de canales de entrada del multiplexor, y el canal de salida está conectado a una entrada de un voltímetro. El demultiplexor tiene un canal de entrada y una pluralidad de canales de salida, en el que el canal de entrada está conectado a una salida de una fuente de señal y hay una pluralidad de agujas dispensadoras que están conectadas a la pluralidad de canales de salida de dicho demultiplexor.

Una forma de realización adicional proporciona un método para determinar un volumen de un líquido dispensado que comprende introducir un volumen objetivo de una muestra líquida en una aguja dispensadora que tiene una punta de aguja, dispensar un volumen real de la muestra líquida desde la aguja dispensadora dentro de un recipiente, insertar la punta de la aguja en un cilindro receptor formando de este modo un condensador, medir la capacitancia del condensador y determinar la presencia de un volumen perdido de la muestra líquida dispensada mediante comparación del valor de capacitancia medido con un valor de capacitancia de calibración. Un valor de capacitancia medido mayor, en comparación con el valor de capacitancia de calibración, indica la presencia de un volumen perdido. La comparación de dicho valor de capacitancia medido con un valor de capacitancia de calibración puede llevarse a cabo mediante un procesador.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en sección transversal de una disposición de condensador cilíndrico concéntrico de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, que incluye un volumen de pérdida de dispensación a lo largo del diámetro exterior de la aguja dispensadora.

La Figura 2 muestra una configuración eléctrica básica de un sensor de pérdida de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención.

La Figura 3 representa un diagrama de circuito para un sensor de pérdida de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención.

La Figura 4 muestra una función de transferencia teórica del diagrama de circuito, de acuerdo con la Figura 3, para valores de capacitancia de 0,33 pF y 0,35 pF, respectivamente, suponiendo una impedancia de entrada de 100 MΩ para el voltímetro RF, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 5 muestra un gráfico que refleja la deposición y la subsiguiente evaporación de dos gotitas individuales de 0,25 μL de etanol sobre el diámetro exterior de la aguja dispensadora, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 6 corresponde al gráfico de la Figura 5 y muestra un gráfico que refleja la deposición y posterior evaporación de dos gotitas individuales de 0,25 μL de etanol y agua sobre el diámetro exterior de la aguja dispensadora, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 7 muestra un gráfico que refleja la salida de un sensor de volumen de dispensación que registra con y sin una única gotita de agua de 0,25 μL sobre el diámetro exterior de la aguja dispensadora, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 8 muestra un gráfico que refleja el valor de capacitancia de un condensador cilíndrico concéntrico según la presente invención como una función de la constante dieléctrica de una gotita de 0,25 μL.

La Figura 9 muestra un gráfico que refleja el impacto de un diámetro interior variable del cilindro receptor sobre la variación de la capacitancia al variar el volumen de las gotitas, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 10 muestra un gráfico que refleja el impacto de una longitud de solapamiento variable, de la aguja dispensadora y el cilindro receptor, en la variación de la capacitancia al variar el volumen de las gotitas, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

5 La Figura 11 muestra un gráfico que refleja el espesor estimado de la capa líquida en el exterior de la aguja dispensadora como una función del volumen de las gotitas al variar la longitud de la región de solapamiento L, de la aguja dispensadora y el cilindro receptor, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 12 muestra un gráfico que refleja la señal medida de salida de referencia del sensor como una función de la posición radial de la aguja dispensadora a lo largo del diámetro interior del cilindro receptor, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

10 La Figura 13 muestra un gráfico que refleja una medición de la señal de salida de referencia del sensor frente a la posición vertical de la punta de la aguja con relación al cilindro exterior, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 14 muestra un gráfico que refleja un sensor de volumen de dispensación para dos gotitas individuales de 0,25 μ L de etanol, aplicando una constante de tiempo de detección de 10 ms, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

15 La Figura 15 muestra un gráfico que refleja un registro de sensor de volumen de dispensación para una única gotita de 0,25 μ L de etanol, aplicando una constante de tiempo de detección de 1 ms, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 16 muestra un gráfico que refleja un registro de sensor de volumen de dispensación para una única gotita de etanol de 0,25- μ L, aplicando una constante de tiempo de detección de 0,3 ms, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

20 La Figura 17 muestra una matriz bidimensional de agujas dispensadoras eléctricamente activas, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 18 muestra un gráfico que refleja una medición de la señal de salida de referencia del sensor frente a la posición radial de la aguja dispensadora, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

25 La Figura 19 muestra un gráfico que refleja la contribución de referencia adicional estimada de los vecinos próximos de una aguja dispensadora, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 20 muestra un gráfico que refleja la contribución de referencia adicional estimada de los vecinos próximos y más próximos de una aguja dispensadora, teniendo en cuenta el resultado de una medición con cuatro vecinos, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

30 La Figura 21 muestra un gráfico que refleja posibles formas de perfil simplificadas para una gotita de 0,25- μ L en el diámetro exterior de una aguja dispensadora, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 22 es un gráfico que ilustra el impacto de los cambios en el perfil de gota sobre el valor de la capacitancia, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

35 La Figura 23 son gráficos de contorno para la distribución completa del campo eléctrico cerca del condensador cilíndrico concéntrico, de acuerdo con la presente invención, calculado usando un programa COMSOL Multiphysics-3.3. La Figura 23a se refiere a una capa líquida homogénea en la región de solapamiento, mientras que la Figura 23b se refiere a la misma cantidad de líquido (0,25 μ l), pero concentrada sobre la mitad inferior de la región de solapamiento.

40 La Figura 24 es un gráfico que representa registros de ruido en la señal de salida del sensor de volumen de dispensación para constantes de tiempo de detección variables entre 300 ms y 300 μ s, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 25 muestra un gráfico que refleja la función de transferencia teórica del diagrama de circuito según la Figura 3 para un valor de capacitancia de 0,33 pF, suponiendo valores de impedancia de entrada Re entre 0,1 M Ω y 100 M Ω para el voltímetro RF, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

45 La Figura 26 muestra un sensor de volumen de dispensación, que comprende una disposición de condensador cilíndrico concéntrico multiplexado, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 27 muestra un sensor de volumen de dispensación, en el que la matriz de agujas dispensadoras pasa a través de la matriz coincidente de cilindros, mientras que acerca y aleja de la matriz de pocillos, respectivamente, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

50 La Figura 28 muestra una forma de realización del sensor de volumen de dispensación, similar a la disposición mostrada en la Figura 27, pero con las agujas dispensadoras activadas eléctricamente en modo serie y los cilindros receptores conectados en paralelo con el voltímetro RF.

La Figura 29 ilustra una secuencia de funcionamiento del sensor de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

55 La Figura 30 muestra un sensor de volumen de dispensación que comprende una disposición de condensador cilíndrico concéntrico multiplexado / demultiplexado, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La figura 31 ilustra un esquema funcional que representa la disposición del condensador cilíndrico de la Figura 1 en comunicación con un procesador, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

60 La Figura 32 ilustra una secuencia de funcionamiento de un procesador, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Se ha encontrado que, en los sistemas de dispensación basados en agujas, la cantidad objetivo de líquido que sale del espacio interior de la aguja está, en muchos casos, muy bien controlada, por ejemplo, mediante el movimiento específico de un pistón dispensador. Sin embargo, la cantidad de líquido que realmente llega al pocillo receptor u otro tipo de contenedor, puede mostrar discrepancias porque parte del líquido que sale del espacio interior de la aguja se desliza a lo largo del diámetro exterior de la aguja dispensadora y permanece en la superficie exterior de la punta de la aguja una vez producido el acto de dispensación. Por lo tanto, una cantidad de líquido se "pierde" en el particular acto de dispensación. Este mecanismo puede repetirse en uno o más actos de distribución sucesivos y, por lo tanto, se puede acumular una cantidad sustancial de líquido en el diámetro exterior de la aguja. Una vez que se ha acumulado una cantidad crítica de líquido, este líquido "unirá" una gota dispensada, generando un volumen real dispensado que excede con mucho el volumen de suministro objetivo, lo que puede provocar inexactitudes significativas en los resultados de ensayos posteriores.

Este comportamiento se puede aplicar a la mayoría de los tipos de líquidos, por ejemplo, los tipos de líquidos y reactivos utilizados en la producción de ensayos de diagnóstico médico tales como la identificación de microorganismos (ID) y las determinaciones de susceptibilidad antimicrobiana (AST), que pueden ser una solución / suspensión en base de agua o una solución / suspensión en base de hidrocarburos (por ejemplo, etanol). Un rango típico del volumen de suministro objetivo es 0,5 μm a 100 μm . El tipo de contenedor en el que se dispensa el líquido es generalmente una matriz bidimensional de pocillos abiertos, tales como placas de microvaloración, no obstante, se puede aplicar a cualquier contenedor de pequeño volumen.

A continuación se describen aparatos y métodos para identificar y cuantificar con precisión la pérdida de volumen durante la dispensación de un líquido en un recipiente acordes con las formas de realización de la invención. Entonces, se puede utilizar el volumen dispensado real al calcular los resultados de los ensayos posteriores.

En la Figura 1 se ilustra una forma de realización de un sensor de volumen de dispensación. El sensor, que en este caso es una disposición de condensador de cilindro concéntrico 1, está formado por una aguja dispensadora 2 y un cilindro receptor 5. De acuerdo con una forma de realización de la invención, tanto la aguja 2 como el cilindro 5 están hechos de materiales eléctricamente conductores, o de materiales aislantes siendo la superficie exterior de la aguja y la superficie interna del cilindro eléctricamente conductoras. La aguja 2 está equipada con un pistón interior móvil 3 o algún otro mecanismo para llevar a cabo acciones de aspiración y dispensación de muestras líquidas de diversas maneras que son bien conocidas en el estado de la técnica. El cilindro receptor 5 se sujeta de forma mecánica y se mantiene en su lugar mediante un elemento eléctricamente aislante 6.

Durante el funcionamiento, de acuerdo con una forma de realización de la invención, se pone primero una aguja 2 en contacto con una muestra de líquido. A continuación, el líquido se aspira dentro de la aguja 2 moviendo el pistón 3 hacia arriba. La distancia que se desplaza el pistón 3 determina el volumen de la muestra de líquido aspirada. Como un precursor para realizar una medición de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, la aguja 2 se mueve hacia dentro del cilindro 5 y se mantiene en una posición sustancialmente concéntrica y coaxial con respecto al cilindro 5, con lo que la aguja 2 se inserta en el cilindro 5 a cierta distancia L, formando una "región de solapamiento", que representa el principal contribuyente al condensador cilíndrico concéntrico. Si, en el curso de la etapa de aspiración, o en el curso de una etapa de dispensación, se ha quedado algo de líquido de muestra 4 en el exterior de la aguja 2, el valor de capacitancia de la disposición de condensador cilíndrico concéntrico 1 será mayor después de la etapa de dispensación, en comparación con el caso en el que no haya quedado ninguna muestra de líquido en el exterior de la aguja 2. Por lo tanto, la comparación entre valor de la capacitancia medida después de la etapa de dispensación y un valor de capacitancia de calibración determinado sin líquido en el exterior de la aguja 2, permite que uno determine si el líquido de muestra 4 está presente en el exterior de la aguja 2. La comparación de los valores de capacitancia puede realizarse, por ejemplo, mediante un procesador o un comparador 200. La Figura 31 ilustra un esquema funcional que representa la disposición del condensador cilíndrico de la Figura 1 en comunicación con un procesador 200, de acuerdo con una forma de realización de la invención.

La Figura 32 muestra una secuencia de funcionamiento de un procesador 200 de acuerdo con una forma de realización de la invención. El valor de la capacitancia de calibración es recibido por el procesador 200 (etapa 102). A este valor predeterminado accedería el procesador 200 desde el dispositivo de almacenamiento o de memoria (no mostrado). Después, el procesador 200 recibe el valor de la capacitancia de pos-dispensación procedente de la disposición 1 de condensador de cilindro (etapa 104) tras haber dispensado el líquido. El procesador 200 determina entonces si el valor de la capacitancia de pos-dispensación es mayor que el valor de la capacitancia de calibración (etapa 106). Si el valor de la capacitancia de pos-dispensación es igual al valor de la capacitancia de calibración, el procesador 200 determina entonces que el volumen de suministro de líquido objetivo es igual al volumen dispensado real de líquido y, por tanto, hay cero volumen perdido de líquido dispensado (etapa 108). Sin embargo, si el valor de la capacitancia de pos-dispensación es mayor que el valor de la capacitancia de calibración, el procesador 200 calcula el volumen de líquido dispensado real, por ejemplo, restando el volumen perdido de líquido dispensado del volumen objetivo de líquido de dispensación (etapa 110).

El volumen dispensado real y / o el volumen dispensado perdido pueden entonces utilizarse por el mismo procesador 200 o por otro procesador en el cálculo de los resultados del ensayo. Además, la magnitud del volumen dispensado real y / o el volumen dispensado perdido, se puede mostrar opcionalmente en una pantalla visual o la presencia de un volumen perdido en el exterior de una aguja después del acto de dispensación indicado por una luz de advertencia.

En un etapa de dispensación y, en particular, cuando se utiliza un modo de dispensación "de contacto", en el que la gotita dispensada no se expulsa al espacio aéreo, sino que se pone en contacto con el fondo del pocillo de recepción, mientras todavía está en contacto con la aguja dispensadora, el líquido de muestra 4 que está presente en el exterior de la aguja dispensadora 2 podría unirse al volumen de dispensación previsto, provocando un error de dispensación no deseado. A modo de ejemplo, supongamos que un volumen de suministro objetivo de 5 μl debe dispensarse con un 5% de precisión, entonces el volumen del líquido 4 en el exterior de la aguja 2 no puede exceder de una cantidad de 0,25 μl . Suponiendo un diámetro típico de la aguja dispensadora de 0,9 mm y una longitud Y de un líquido 4 de aproximadamente 2 mm, un volumen de 0,25 μl daría como resultado una capa líquida homogénea de espesor Z = 42 μm (0,0016 "). Una capa de líquido de este tipo puede detectarse de forma fiable mediante un sensor de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención. De hecho, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, utilizando un sensor de volumen de dispensación se puede detectar con precisión un volumen perdido para un volumen de dispensación objetivo tan pequeño como 0,5 μL .

Fa figura 2 muestra una configuración eléctrica para un sensor de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención. Una fuente de señal 7, tal como un generador de onda sinusoidal, está conectada a la aguja dispensadora 2, que forma un electrodo de la disposición 1 de condensador cilíndrico concéntrico según la Figura 1. El cilindro receptor 5, que forma el segundo electrodo de la disposición 1 de condensador de cilindro concéntrico, está conectado a una entrada de un voltímetro RF 8. Nótese que un sensor de acuerdo con la presente invención no está restringido al uso de una excitación sinusoidal, ya que también se podrían usar otras señales periódicas variables con el tiempo; sin embargo, la descripción detallada de la invención que sigue, utiliza señales sinusoidales.

La Figura 3 muestra el diagrama de circuito para un sensor de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, con una configuración como se muestra en la Figura 2. El sensor está recibiendo una señal de entrada de tensión V_i de la fuente de señal 7 entre los nodos A y G1, respectivamente. R_i representa la impedancia de salida de la fuente de señal 7 y generalmente tiene un valor relativamente bajo entre 500 Ω y 50 Ω . C_s es la capacitancia de la disposición 1 de condensador de cilindro concéntrico y representa el "condensador de detección". Como se muestra a continuación, el valor de C_s está típicamente muy por debajo de 1 pF. C_p y R_e representan la capacitancia de entrada y la impedancia de entrada del voltímetro RF 8, que incluye la capacitancia del cable que conecta la disposición 1 del condensador cilíndrico concéntrico con el voltímetro RF 8. La configuración del sensor está generando una señal de salida de la tensión V_o entre los nodos B y G2, respectivamente. La Figura 4 muestra la función de transferencia teórica $T(f) = V_o / V_i$ del diagrama de circuito, según la Figura 3, para valores de capacitancia de 0,33 pF y 0,35 pF para C_s , respectivamente, suponiendo una impedancia de entrada de 100 M Ω para el voltímetro RF y un valor $C_p = 50$ pF para el voltímetro RF más el cable de conexión. Como se puede ver en las gráficas de la Figura 4, la función de transferencia $T(f)$ y, en consecuencia, la señal de salida del sensor V_o resultan independientes de la frecuencia f , pero dependen del valor de C_s . Esto significa que no se requiere estabilización de frecuencia cuando se trabaja a frecuencias suficientemente altas.

La Figura 5 muestra un registro de tensión frente al tiempo para el sensor de volumen de dispensación, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, que refleja la deposición y posterior evaporación de dos gotitas de etanol (ETOH) individuales de 0,25 μL en el diámetro exterior de la aguja dispensadora 2, que tiene un diámetro exterior de 0,9 mm, en una disposición de condensador de cilindro concéntrico como la mostrada en la Figura 1 y que incluye un cilindro receptor 5 con un diámetro interior de 1,76 mm y una longitud de región de solapamiento L entre la aguja 2 y el cilindro 5 de 2 mm. La fuente de señal 7 estaba funcionando a una frecuencia $f = 2$ kHz y a una tensión $V_i = 1.5$ V. El voltímetro RF 8 tenía una impedancia de entrada $R_e = 10$ M Ω y una capacitancia de entrada $C_e = 25$ pF. La capacitancia de entrada total era $C_p = 50$ pF, considerando la capacitancia del cable $C_c = 25$ pF. La constante de tiempo de detección era $T_C = 300$ ms. Cabe señalar que las características de paso en la curva registrada de la Figura 5 no representan ruido electrónico, sino la resolución de digitalización. El voltímetro RF estaba funcionando en este experimento con un rango completo de 2 V para proteger el instrumento en caso de un cortocircuito debido a cantidades excesivas de líquido.

La figura 6 muestra la reducción en la velocidad de evaporación al incorporar agua en las gotas de etanol, en comparación con la velocidad de evaporación del etanol sin agua. La Figura 7 muestra un registro del sensor de una única gotita de agua de 0,25 μL sobre el diámetro exterior de la aguja dispensadora 2. En el momento T1, la gotita de agua está dispuesta en el exterior de la punta de la aguja. Entre el tiempo T1 y T2, la aguja 2 se inserta coaxialmente en el cilindro receptor 5 hasta 2 mm para crear la región de solapamiento. La tensión de la señal de excitación sinusoidal se ha reducido en este experimento de $V_i = 1.5$ V a $V_i = 0,75$ V, lo que provoca una reducción de la tensión de la señal de salida en un 50%. La señal de la gotita de agua muestra solo una disminución menor

con el tiempo debido a la velocidad mucho más baja de evaporación. Considerando la tensión de la señal de excitación reducida, la señal asociada con las gotitas para el agua es casi idéntica a la señal correspondiente para el etanol, a pesar de que la constante dieléctrica del agua, $\epsilon_w = 81$, es significativamente mayor que la constante dieléctrica de etanol, $\epsilon_{\text{ETOH}} = 24,6$. Esto es una ventaja importante porque, dado que el voltaje de la señal de excitación es independiente de la constante dieléctrica del material, permite operar dispositivos de sensores multiplexados que manejan una variedad de líquidos de muestra diferentes.

Por lo tanto, las gotitas de igual volumen pero con diferentes constantes dieléctricas generan típicamente señales de sensor de volumen de dispensación que tienen tensión de señales similares. La Figura 8 muestra el valor de la capacitancia de un condensador cilíndrico concéntrico, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, en función de la constante dieléctrica para una gotita de 0,25- μL en el exterior de la punta de la aguja calculada por el software MathCad. Este cálculo se basa en una aguja con un diámetro exterior de 0,90 mm, un cilindro receptor con un diámetro interior de 1,76 mm y una longitud de solapamiento L de 2 mm. El valor de la capacitancia para el cilindro vacío, que se denominará capacitancia de calibración, es 0,165 pF. Como se puede ver en la Figura 8, el valor de la capacitancia con una gota de líquido es relativamente independiente de la constante dieléctrica, lo que permitiría manejar una variedad de líquidos sin re-calibración para cada líquido. El comportamiento de la curva en la Figura 8 se puede explicar por el hecho de que el valor de la porción de capacitancia de la de gota líquida de "volumen perdido" del condensador de cilindro concéntrico es mucho mayor que la capacitancia del espacio de aire. Por lo tanto, el valor de la capacitancia global está dominado por la porción del "espacio aéreo", que es independiente de la constante dieléctrica de la gotita líquida.

Como se muestra en la Figura 1, dos variables que afectan a la magnitud y a la sensibilidad de la tensión de la señal del sensor, para un volumen dado de gotita de líquido, son el diámetro interno D del cilindro receptor 5 y la longitud del solapamiento L entre la aguja dispensadora 2 y el cilindro receptor 5.

La Figura 9 muestra el impacto de un diámetro interno variable del cilindro receptor en la variación de la capacitancia para un volumen variable de gotitas. Se han asumido como calculados con el software MathCad, cilindros receptores con diámetros internos de 1,76 mm, 2,46 mm y 3,16 mm, una aguja dispensadora con un diámetro exterior de 0,90 mm y una longitud de solapamiento L de 2 mm. Las gráficas de la Figura 9 muestran que la sensibilidad de detección, es decir, la variación en la tensión de la señal del sensor con el aumento del volumen de las gotitas, disminuye al aumentar el diámetro interno del cilindro receptor. Para un diámetro interior de 1,76 mm, la tensión de la señal del sensor varía en un 15,1% para una gota de 0,25 μL de volumen. Esta variación se reduce al 10,1% y 6,8% para diámetros internos de 2,46 mm y 3,16 mm, respectivamente. Mientras que un cilindro receptor más pequeño proporcionará mayor sensibilidad de detección, también aumentará el peligro de cortocircuitos debido a cantidades excesivas de líquido.

La Figura 10 muestra el impacto de una variación en la longitud de solapamiento entre la aguja dispensadora y el cilindro receptor en la variación de la capacitancia para volúmenes variables de las gotitas, calculado por el software MathCad. Nuevamente, el cálculo se basa en un diámetro de aguja de 0,9 mm y un diámetro interior de 1,76 mm para el cilindro receptor. Se ha supuesto aquí que la capa de líquido se extiende sobre toda la longitud de la región de solapamiento. Para una gotita de 0,25 μL , la tensión de la señal del sensor varía en un 15,1%, 10,1% y 7,6% para una longitud de solapamiento de 2 mm, 3 mm y 4 mm, respectivamente.

Mientras que las gráficas de la Figura 10 indican la ventaja de una longitud de solapamiento más corta L, unas "gotitas más cortas" implican capas líquidas Z más gruesas. Esto se ilustra en las tres gráficas de la Figura 11 para una aguja dispensadora de 0,90 mm de diámetro, que muestran el espesor estimado Z de la capa líquida en función del volumen de las gotitas al variar la longitud de solapamiento L entre la aguja dispensadora y el cilindro receptor. Se ha encontrado en la práctica de la forma de realización, que una longitud de solapamiento de 2 mm representa un buen compromiso.

Es importante proporcionar una tensión de referencia estable para un sensor de volumen de dispensación acorde con una forma de realización de la presente invención, con el fin de proporcionar un valor de la capacitancia de calibración, consistente y estable, determinado sin líquido en el exterior de la aguja 2. Dos factores que afectan a la tensión de referencia de la tensión de señal del sensor son las posiciones radial y longitudinal de la aguja dispensadora con respecto al cilindro receptor.

La Figura 12 representa la tensión de la señal de salida de referencia del sensor de volumen dispensado medido, como una función de la posición radial de la aguja dispensadora a lo largo del diámetro interior del cilindro receptor. La aguja dispensadora tenía un diámetro de 0,90 mm y el cilindro receptor tenía un diámetro interior de 1,76 mm. El gráfico mostrado en la Figura 12 proporciona una estimación de la precisión de posicionamiento radial requerida de la aguja dispensadora a lo largo del diámetro interior alrededor del centro del cilindro receptor. Este diagrama muestra que la posición radial de la aguja dispensadora puede variar dentro de un rango de 135 μm a lo largo del diámetro interno, alrededor del centro del diámetro del cilindro receptor, para lograr una variación en la tensión de referencia de menos del 1%. Debe observarse que una gota de 0,25 μL de volumen provocará un aumento del 25%

en la tensión de la señal en comparación con la tensión de referencia, de tal modo que se indique clara y fiablemente la detección de las gotitas.

5 La tensión de referencia también depende de la posición longitudinal de la punta de la aguja dispensadora dentro del cilindro receptor, es decir, de la longitud de solapamiento L. La Figura 13 muestra una medición de la señal de salida de referencia del sensor de volumen de dispensación frente a la posición longitudinal a lo largo del eje Y de la punta de la aguja en relación con el cilindro receptor. Los registros mostrados en las Figuras 7, 14, 15 y 16, se han realizado con la posición de la punta de la aguja según la Figura 13 en la posición 6,2 mm, que corresponde a una longitud de solapamiento L de 2 mm y da como resultado una tensión de referencia de 3,75 mV. La gráfica en la
10 Figura 13 muestra una variación en la tensión de referencia al modificar la posición de la punta de la aguja de 1,05 mV / mm dentro del cilindro receptor. Esto significa que la posición longitudinal de la punta de la aguja dentro del cilindro receptor se debería controlar, al menos para los parámetros de este experimento, con una precisión de 36 μm para garantizar una estabilidad de referencia del 1% para la tensión de referencia de 3,75 mV.

15 Se puede utilizar un sensor de volumen de dispensación, acorde con una forma de realización de la presente invención, en una versión multiplexada que comprende una matriz de al menos una fila y al menos una columna de agujas dispensadoras, por ejemplo, en el que las dimensiones de esta matriz coinciden con las dimensiones de una placa multi-pocillos de plástico. La Figura 17 representa una matriz de este tipo con un condensador cilíndrico concéntrico 1 en el centro que comprende una aguja dispensadora 2 y un cilindro receptor 5, y todos sus condensadores vecinos circundantes 31 y 41 tienen un espaciado de $P = 5,81$ mm. En tal situación, más de una o incluso todas las agujas dispensadoras 2, 32 y 42 podrían activarse de forma simultánea con una tensión RF sinusoidal. Esto significa que un cilindro de recepción 5 dado cualquiera podría recibir contribuciones adicionales de campo RF desde las agujas 32 "Vecinas más próximas" y desde las agujas 42 "Vecinas próximas". Cada aguja vecina activada puede inducir una tensión solo en el cilindro receptor central 5 con aquellas partes de la aguja vecina que sobresalen por encima de la parte superior de sus respectivos cilindros vecinos 35 y 45. En consecuencia, el experimento ilustrado en la Figura 18 se realizó con la punta de la aguja activada a la misma altura que la parte superior de su propio cilindro receptor 5, es decir, la longitud de solapamiento $L = 0$, con el fin de maximizar las contribuciones de campo RF adicionales.

30 La figura 18 muestra un gráfico que refleja, de acuerdo con una forma de realización de la invención, la medición de la señal de salida de referencia del sensor de volumen de dispensación frente a la posición radial de la aguja dispensadora 2. Aquí, se desplazó una aguja activada 2 desde la posición central habitual, que es la posición radial "0" en la Figura 18, en dirección radial hacia posiciones donde los vecinos más próximos 32 y próximos 42 estarían ubicados dentro de una matriz que tiene un espaciado de $P = 5,81$ mm. En esencia, el gráfico en la Figura 18 muestra que las agujas ubicadas en las posiciones vecinas próximas 32 y las más próximas 42 aún pueden inducir una señal de sensor en el cilindro receptor que se muestra en el lado izquierdo del gráfico. Sin embargo, cabe esperar que una posible capa delgada de gotita de líquido sobre dichas agujas vecinas 32 y 42 no tenga ningún impacto sobre la tensión inducida. En otras palabras, se cree que los vecinos próximos y más próximos tendrán un impacto fijo en la referencia del sensor, pero no contribuirán a la señal de salida del sensor.

40 La Figura 19 muestra un gráfico que refleja la contribución de referencia adicional estimada de los vecinos próximos 32 de una aguja dispensadora 2, de acuerdo con una forma de realización de la invención. La curva A muestra un registro del sensor de volumen de dispensación de dos gotitas de etanol de 0,25- μL con una sola aguja dispensadora 2 activada. La curva B muestra la señal con la contribución de referencia adicional calculada de las cuatro siguientes agujas dispensadoras vecinas 32, como se muestra en la Figura 17, en base a la medición ilustrada en la Figura 18. La curva C en la Figura 19 muestra la referencia real medida con las cuatro agujas dispensadoras vecinas más próximas 42 activadas. Como se puede ver, la contribución de la referencia medida se encuentra muy por debajo de la contribución estimada.

50 La figura 20 muestra un gráfico que refleja la contribución de referencia adicional estimada de los vecinos próximos 32 y más próximos de una aguja dispensadora 2, teniendo en cuenta el resultado de una medición con cuatro vecinos, de acuerdo con una forma de realización de la invención. La curva A es nuevamente un registro de un sensor de volumen de dos gotitas de etanol de 0,25 μL con una sola aguja dispensadora activada, y la curva D representa una señal nueva estimada con ocho agujas dispensadoras vecinas más próximas y próximas activadas, según el resultado de los cuatro vecinos de la Figura 19, curva C. La conclusión, que puede extraerse de la Figura 20, es que se pueden detectar fácilmente gotitas de 0,25 μL de volumen, incluso dentro de una matriz de agujas vecinas activadas simultáneamente.

60 Hasta el momento, se ha supuesto que las gotitas del volumen de dispensación perdido 4 se distribuyen como una capa de espesor constante a lo largo del exterior de la aguja dispensadora 2 sobre la toda región de solapamiento. La Figura 21 muestra los posibles perfiles simplificados a, b, & c para una gotita de volumen constante, con el fin de estimar el impacto de las variaciones en la forma de la gota. La Figura 22 ilustra el impacto de las variaciones en el perfil de una gotita de 0,25- μL , de acuerdo con la Figura 21, sobre el valor esperado de la capacitancia representando la capacitancia frente al espesor máximo R de la gotita, que se define como el espesor dentro de la
65 mitad inferior de la región de solapamiento.

En la Figura 21a, la gotita 4a tiene un espesor constante a lo largo de toda la región de solapamiento que corresponde a $R = 42 \mu\text{m}$. En la Figura 21c, no queda líquido en la mitad superior de la región de solapamiento, y la gotita 4c tiene un espesor constante dentro de la mitad inferior de la región de solapamiento que da como resultado $R = 81 \mu\text{m}$. En la Figura 21b, el espesor de la capa de la gotita 4b es mayor en la mitad inferior de la región de solapamiento, de modo que R será igual a un valor dentro del rango de $42\mu\text{m}$ a $81\mu\text{m}$. La curva superior de la Figura 22 muestra cómo varía la capacitancia si el espesor máximo R , por consiguiente el perfil de las gotitas, se incrementa desde un espesor a otro. Como se puede ver, solo hay un impacto pequeño, y un sensor de volumen de dispensación de acuerdo con la presente invención responde a una variedad de perfiles de gotitas. La curva inferior de la Figura 22 representa la capacitancia de calibración, que corresponde a un volumen de gotita de $0 \mu\text{L}$.

En los párrafos anteriores, los valores de la capacitancia para las disposiciones del condensador cilíndrico concéntrico se calcularon utilizando el software MathCad sin tener en cuenta los campos de dispersión. Los campos de dispersión son campos que se producen más allá de la región interna de solapamiento entre la aguja dispensadora 2 y el cilindro receptor 5. Por lo tanto, se recalcularon los correspondientes valores de la capacitancia, para incluir los campos de dispersión, utilizando el programa de software COMSOL Multiphysics. En este caso, la aguja dispensadora tiene un diámetro exterior de $0,90 \text{ mm}$, el cilindro receptor tiene un diámetro interior D de $1,76 \text{ mm}$ y la longitud de la región de solapamiento L es de 2 mm . Las Figuras 23a y 23b representan diagramas de contorno para la distribución completa del campo eléctrico cerca del condensador cilíndrico concéntrico de acuerdo con la presente invención, calculado usando el programa COMSOL Multiphysics-3.3. La Figura 23a se refiere a una capa líquida homogénea de espesor constante en la región de solapamiento como al mostrada en la Fig. 21a, mientras que la Figura 23b se refiere a la misma cantidad de líquido ($0,25 \mu\text{L}$), pero concentrada en la mitad inferior de la región de solapamiento, como se muestra en la figura 21c. Mientras que las gráficas de contorno en las Figuras 23a y 23b muestran claramente que el campo eléctrico se extiende mucho más allá de la región de solapamiento en el espacio exterior, parece que el perfil de las gotitas solo tiene un cierto impacto en la distribución de campo cerca de la gotita, dentro de la región de solapamiento, pero casi ningún impacto en la distribución de campo más lejos de la gotita. Esta observación conduce a la conclusión de que el hecho tener en cuenta los componentes del campo de dispersión puede dar como resultado una capacitancia de referencia más alta, pero que no tiene una gran influencia en las variaciones de la señal del sensor relacionada con gotitas. La siguiente Tabla 1 demuestra esto:

	Tabla 1		
<u>Volume (μL)</u>	<u>C1 (10^{-13} F) MathCad</u>	<u>C2 (10^{-13} F) COMSOL</u>	<u>C2 - C1 (10^{-13} F)</u>
0	1,653	2,536	0,88
0,25	1,896	2,810	0,91

Los valores de la capacitancia C1 en la Tabla 1 se calcularon utilizando el software MathCad, y no se tuvieron en cuenta los componentes de campo de dispersión. Los valores de la capacitancia C2 en la Tabla 1 se calcularon utilizando el software COMSOL Multiphysics, en el que se se tuvo en cuenta los componentes del campo de dispersión. Los números de esta tabla muestran que, teniendo en cuenta los componentes de campo de dispersión, se obtiene una capacitancia que es consecuentemente mayor en aproximadamente $0,90 * 10^{-13} \text{ F}$, independientemente de la presencia de una gotita líquida de $0,25 \mu\text{L}$ dentro del cilindro concéntrico condensador. Por lo tanto, los componentes del campo de dispersión añaden un término constante al valor de la capacitancia de referencia.

Para operar un sensor de volumen de dispensación multiplexado, de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, es generalmente deseable que el tiempo necesario para ejecutar una medición sea pequeño. Las Figuras 14, 15 y 16 muestran registros de sensores de volumen de dispensación de una única gotita de $0,25 \mu\text{L}$ de etanol con constantes de tiempo de detección de 10 ms , 1 ms y $0,3 \text{ ms}$, respectivamente.

Tal y como se describe a continuación, se obtiene una relación entre señal y ruido adecuada, incluso en el caso de $0,3 \text{ ms}$.

La Figura 24 muestra con más detalle registros de ruido en la señal de salida del sensor de volumen de dispensación para constantes de tiempo de detección variadas, entre 300 ms y $300 \mu\text{s}$. Las gráficas individuales se han desplazado $0,03 \text{ mV}$ para mayor claridad. Para una constante de tiempo de detección de $0,3 \text{ ms}$, la tensión de ruido pico a pico asciende solo a aproximadamente el 1% de la tensión de la señal de salida del sensor. En otras palabras, se puede detectar una gotita de líquido de $0,25 \mu\text{L}$ con una relación entre señal y ruido de $100:1$. Esto significa que un sensor de volumen de dispensación 1, acorde con formas de realización de la presente invención, puede ser adecuado para examinar, en menos de un segundo, 150 agujas dispensadoras individuales, en busca de la presencia de líquido.

La función de transferencia, como la representada en la Figura 4, se refiere a un voltímetro RF con un valor de impedancia de entrada $R_e = 100 \text{ M}\Omega$. Por lo tanto, también se puede requerir un menor valor de impedancia de entrada para lograr un tiempo pequeño de adquisición de datos para un sensor de volumen de dispensación multiplexado. La Figura 25 muestra la función de transferencia teórica del diagrama de circuito según la Figura 3 para un valor de la capacitancia de $0,33 \text{ pF}$, suponiendo valores de impedancia de entrada R_e entre $0,1 \text{ M}\Omega$ y $100 \text{ M}\Omega$ para el voltímetro RF. Como se puede ver, se puede lograr el mismo valor de meseta para todos los valores de impedancia ajustando la frecuencia de funcionamiento como corresponde.

La figura 26 muestra un sensor de volumen de dispensación de acuerdo con una forma de realización de la presente invención, que comprende una disposición de condensador de cilindro concéntrico multiplexado. Un multiplexor o mux (ocasionalmente se encuentra también el término muldex, para una combinación multiplexor-demultiplexor) es un dispositivo que realiza multiplexación; selecciona una de las muchas señales de entrada y salidas, analógicas o digitales, que señalizan en una sola línea. Se conecta una fuente de señal 7 en paralelo con todas las agujas dispensadoras $2a_x$ de la matriz (donde x es igual al número total de agujas en la matriz). Las agujas $2a_x$ están mecánicamente sujetas y mantenidas en su lugar por medio de un elemento eléctricamente aislante 9. Los cilindros receptores $5a_x$ (donde x es igual al número total de cilindros en la matriz) están dispuestos en una matriz coincidente y sujeta por un elemento eléctricamente aislante 10. Todos los cilindros receptores $5a_x$ están conectados con las entradas de un multiplexor 11. La salida del multiplexor 11 finalmente se conecta con la entrada de un voltímetro RF 8. Por lo tanto, se puede considerar un multiplexor como un conmutador de salida única de múltiples entradas y un demultiplexor como un conmutador de salida múltiple de una sola entrada. Se realiza una medición después de la etapa de dispensación, en todas las agujas $2a_x$ en la matriz, se posiciona el elemento 9 hacia los cilindros receptores $5a_x$ hasta que se alcanza una longitud de solapamiento apropiada entre las agujas $2a_x$ y los cilindros receptores $5a_x$. Se utiliza un ordenador común (no mostrado) para controlar el multiplexor 11 de tal manera que se examinan todas las agujas $2a_x$ en la matriz en un modo de funcionamiento en serie. Las señales registradas se comparan con un conjunto de señales de referencia que se habían registrado anteriormente sin gotitas de líquido presentes en las agujas $2a_x$. Si ninguna de las señales registradas excede la señal de referencia correspondiente, es que no hay gotitas.

La figura 27 muestra otra forma de realización más de un sensor de volumen de dispensación de acuerdo con la presente invención, en el que la matriz de agujas dispensadoras $2b_x$ pasa a través de una matriz coincidente de cilindros receptores $15b_x$, mientras que se acerca y se aleja de la matriz 12 de los pocillos $13b_x$, respectivamente (donde x es igual al número total de agujas / cilindros / pocillos en la matriz). La matriz de cilindros receptores $15b_x$ está sujeta y se mantiene en su sitio mediante un elemento 14. En la disposición de sensor de la Figura 27, los cilindros receptores 15 están aislados entre sí y conectados con las entradas del multiplexor 11 a través del mazo de cables 16. La disposición del sensor representada en la Figura 27 tiene varias ventajas. En primer lugar, la matriz de agujas dispensadoras $2b_x$ no tiene que desviarse en su camino hacia el conjunto de pocillos $13b_x$, con el fin de tomar una medición de la capacitancia, lo que ahorra tiempo. En segundo lugar, se puede chequear en la matriz de agujas dispensadoras $2b_x$ la presencia de líquido de depósito, antes de la etapa de dispensación. En tercer lugar, se puede volver a chequear la matriz de agujas dispensadoras $2b_x$, esta vez para el volumen de dispensación en su recorrido fuera del conjunto de pocillos $13b_x$, tras ejecutar la etapa de dispensación.

La figura 28 muestra una forma de realización adicional de un sensor de volumen de dispensación de acuerdo con la presente invención, que es similar a la disposición mostrada en la Figura 27, pero con las agujas dispensadoras activadas eléctricamente en modo serie por demultiplexor 17 controlado por ordenador (ordenador no mostrado). Todos los cilindros receptores $15c_x$ están conectados entre sí, y están conectados con la entrada del voltímetro RF 8 a través del cable 18. La ventaja adicional de esta configuración en comparación con la configuración que se muestra en la Figura 27 es el hecho de que el demultiplexor 17 puede tener valores de impedancia de salida extremadamente bajos de 50Ω o incluso menos, lo que permite un funcionamiento extremadamente rápido y sin terminar con una función de transferencia extremadamente pequeña. En la configuración de la Figura 28, una sola aguja dispensadora 2 estaría eléctricamente activa en un momento dado, y un solo cilindro 15 "recibiría" un campo eléctrico RF. Todos los demás cilindros se enfrentarían a una aguja inactiva con una tensión eléctrica a tierra constante. Por lo tanto, todos los demás cilindros actuarían como un condensador C_p en paralelo con el condensador C_p en el diagrama de circuito que se muestra en la Figura 3. Si, por ejemplo, la matriz tiene 136 agujas de $0,90 \text{ mm}$ de diámetro y 136 cilindros receptores de $1,76 \text{ mm}$ de diámetro interno, y si la longitud de solapamiento es de 2 mm , los 135 "otros" condensadores cilíndricos concéntricos representarían, de según la Tabla 1, un condensador $C_p = 135 * 2,536 * 10^{-13} \text{ F} = 34,2 \text{ pF}$. Comparado con la configuración de la Figura 27, la función de transferencia en la región de meseta de una configuración de acuerdo con la Figura 28 disminuiría en un 41% teniendo en cuenta el valor original $C_p = 50 \text{ pF}$.

Las disposiciones del sensor multiplexado que se muestra en las Figuras 26, 27 y 28 utilizan multiplexores con una cantidad de canales idéntica a la cantidad de agujas dispensadoras. Los multiplexores de número reducido de canales se pueden usar con una disposición de sensores como la que se ilustra simbólicamente en la Figura 29. Aquí, se supone que una placa de múltiples pocillos tiene 136 elementos, dispuestos en diecisiete columnas y ocho filas. Se utiliza un demultiplexor con solo ocho canales de salida para excitar una fila completa de agujas dispensadoras a la vez, como se indica en la Figura 29 mediante la flecha de entrada 23 y la banda 22. La excitación

5 simultánea de todas las agujas de la fila se logra conectándolas eléctricamente entre sí. Se utiliza un multiplexor con diecisiete canales de entrada en el lado de detección para conectar todos los cilindros receptores de una columna con la entrada del voltímetro, como se indica en la Figura 29 mediante la flecha saliente 25 y la banda 24. Todos los cilindros receptores en una columna son accesibles a la entrada del multiplexor al conectarlos eléctricamente en serie entre sí. En un momento dado, solo un cilindro en una columna recibirá un campo RF, mientras que los otros siete restantes representan una capacitancia paralela de valor $C_p = 7 * 2,536 * 10^{-13} \text{ F} = 1,8 \text{ pF}$. Durante el funcionamiento, se examinará una fila 22, a través de todas las columnas de izquierda a derecha. Esta acción da como resultado la lectura de esa fila. La siguiente fila se volverá a examinar a través de todas las columnas de izquierda a derecha, lo que dará como resultado la lectura de la siguiente fila, y así sucesivamente hasta que se haya leído toda la matriz.

10 La Figura 30 representa una disposición de sensor multiplexado correspondiente a la forma de realización descrita en la Figura 29, que muestra un demultiplexor 19 y un multiplexor 20. Los cilindros receptores 15dx están aislados entre sí y están conectados con las entradas del multiplexor 20 a través del mazo de cables 21. Tanto el demultiplexor 19 como el multiplexor 20 están controlados y sincronizados por un ordenador común, (no mostrado). La configuración de la Figura 30 tiene las mismas ventajas que la representada en las Figuras 27 y 28 en que no se requieren desvíos para el conjunto de agujas dispensadoras. Además, se pueden utilizar multiplexores con un número de canal significativamente más bajo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sensor de volumen de dispensación que comprende:
- una aguja dispensadora (2) para dispensar una muestra líquida; y
 un cilindro receptor (5, 15) para recibir la aguja dispensadora;
 en el que se forma un condensador al recibir el cilindro receptor la aguja dispensadora,
caracterizado por
- 10 una pluralidad de agujas dispensadoras (2) dispuestas en una matriz de al menos un fila y al menos una
 columna mantenidas en su sitio por medio de un primer elemento aislante eléctrico (9),
 una pluralidad de cilindros receptores (5, 15) dispuestos en una disposición coincidente de al menos una fila y
 al menos una columna y fijados por un segundo elemento aislante eléctrico (10),
 de modo que al insertar dicha pluralidad de agujas dispensadoras en dicha pluralidad de cilindros receptores
 15 se forman una pluralidad de condensadores (Cs) y dispuestos para detectar cantidades de líquido situado en
 el exterior de las respectivas agujas dispensadoras (2) una vez el líquido ha sido aspirado hacia el interior o
 dispensado de las respectivas agujas dispensadoras.
- 20 2. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 1, que comprende además una fuente de señal (7)
 conectada en paralelo con cada una de las agujas dispensadoras de dicha pluralidad.
3. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 1, que comprende además:
- 25 una pluralidad de pocillos (13) dispuestos en una matriz coincidente con dicha matriz de agujas
 dispensadoras (2), de manera que cada una de dichas agujas dispensadoras (2) se corresponde con al
 menos uno de dicha pluralidad de cilindros receptores (15) y con al menos a uno de dicha pluralidad de
 dichos pocillos (13).
- 30 4. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 3, en el que cada una de dicha pluralidad de agujas
 dispensadoras (2), comprende además una punta de aguja, en el que dicha punta de aguja de dichas agujas
 dispensadoras tienen que pasar a través de al menos uno de dichos cilindros receptores (5) con el fin de dispensar
 un líquido dentro de al menos uno de dicha pluralidad de pocillos (13).
- 35 5. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 1, que comprende además:
- un multiplexor (20) que tiene una pluralidad de canales de entrada y un canal de salida, en el que dicha
 pluralidad de cilindros receptores (15) están conectados a dicha pluralidad de canales de entrada de dicho
 multiplexor, y dicho canal de salida está conectado a una entrada de un voltímetro.
- 40 6. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 5, en el que dicha pluralidad de cilindros receptores
 (15) están aislados entre sí y están conectados individualmente con una de dicha pluralidad de entradas de dicho
 multiplexor (11).
- 45 7. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 1, en el que dicha pluralidad de cilindros receptores
 (15) están conectados entre sí, y están conectados con dicha entrada de dicho voltímetro (8).
8. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 1, que comprende además:
- 50 un demultiplexor (17, 19) que tiene un canal de entrada y una pluralidad de canales de salida,
 en el que dicho canal de entrada está conectado a una salida de una fuente de señal (7) y dicha pluralidad de
 agujas dispensadoras están conectadas a dicha pluralidad de canales de salida de dicho demultiplexor (17,
 19).
- 55 9. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 8, en el que dichas agujas dispensadoras (2) están
 activadas eléctricamente en un modo en serie por dicho demultiplexor (17).
10. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 8, en el que dicho demultiplexor (17) comprende una
 pluralidad de canales de salida igual al número de agujas dispensadoras (2) en dicha matriz de agujas
 dispensadoras.
- 60 11. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 8, en el que dicho demultiplexor (17) comprende una
 pluralidad de canales de salida igual al número de agujas dispensadoras en una fila de dicha matriz de agujas
 dispensadoras.
- 65 12. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 1, que comprende además:

- 5 un demultiplexor (19) que tiene una entrada y una pluralidad de salidas,
en donde dicha entrada de dicho demultiplexor, está conectada a una salida de una fuente de señal (7) y
dicha pluralidad de agujas dispensadoras (2) está conectada a dicha pluralidad de salidas de dicho
demultiplexor; y
10 un multiplexor (20) que tiene una pluralidad de entradas y una salida,
en el que dicha pluralidad de cilindros receptores (15) están conectados a dicha pluralidad de entradas de
dicho multiplexor (20), y dicha salida de dicho multiplexor está conectada a una entrada de un voltímetro (8).
13. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 12, en el que dichas agujas dispensadoras (2) están
activadas eléctricamente en un modo en serie por dicho demultiplexor.
- 15 14. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 12, en el que dicho demultiplexor (20) comprende
una pluralidad de salidas iguales en número al de las agujas dispensadoras (2) en una fila de dicha matriz de agujas
dispensadoras (2).
- 20 15. El sensor de volumen de dispensación de la reivindicación 12, en el que dicho multiplexor (19) comprende una
pluralidad de entradas iguales en número al de cilindros receptores (15) en una columna de dicha matriz de agujas
dispensadoras (2).

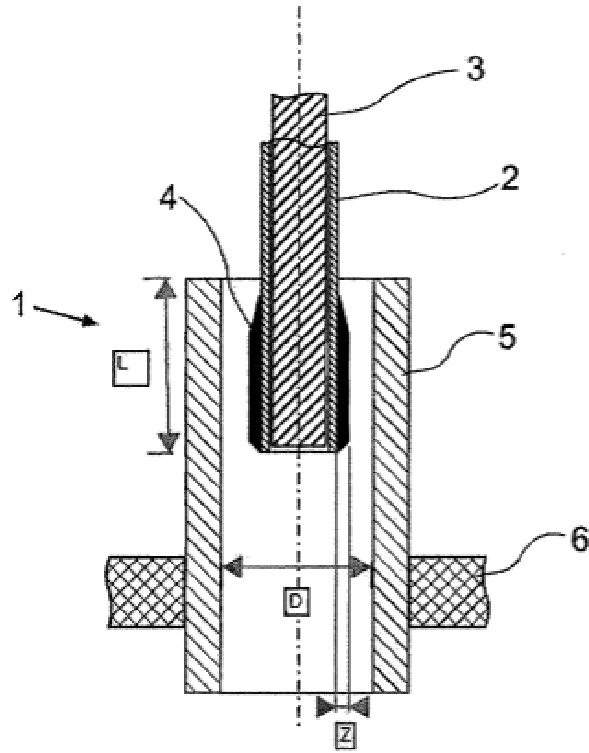


Fig. 1

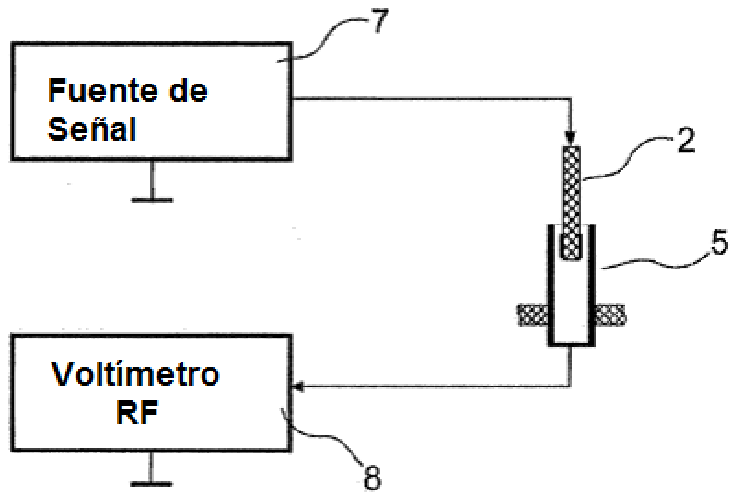


Fig. 2

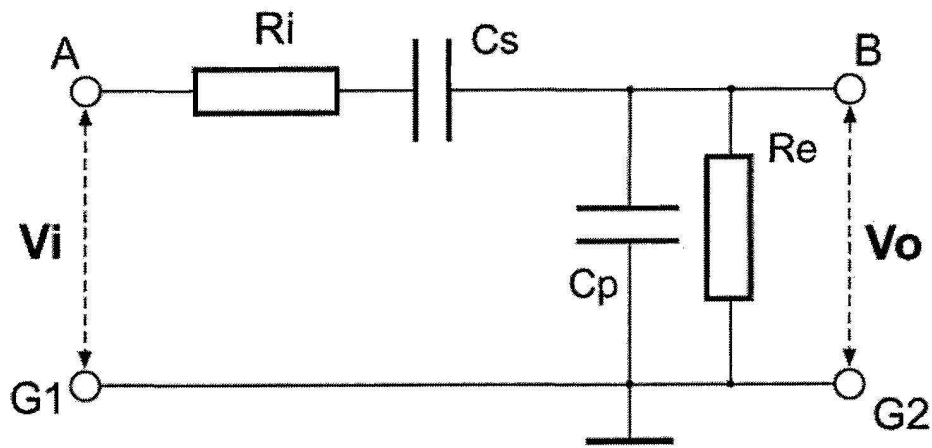


Fig. 3

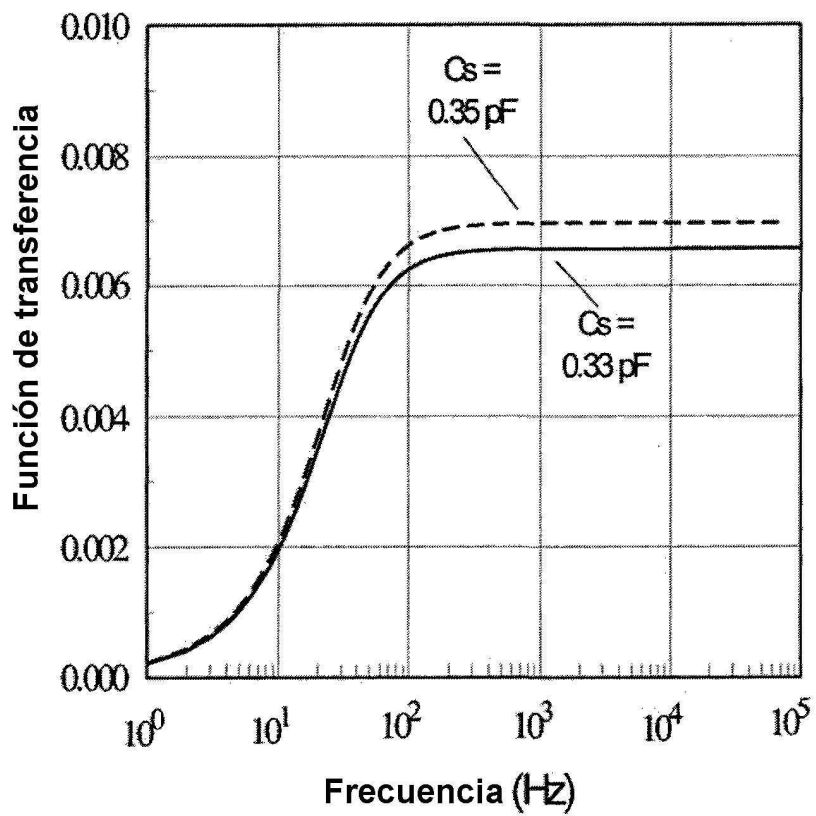


Fig. 4

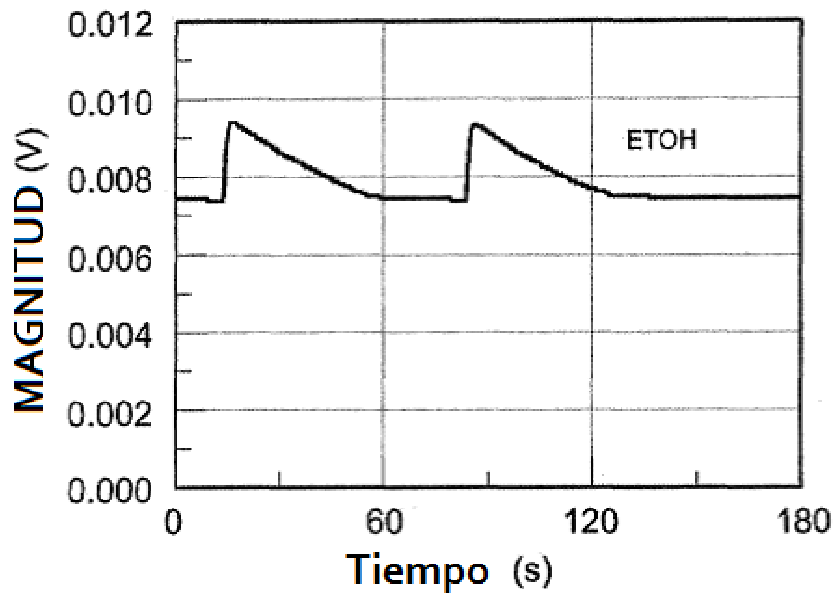


Fig. 5

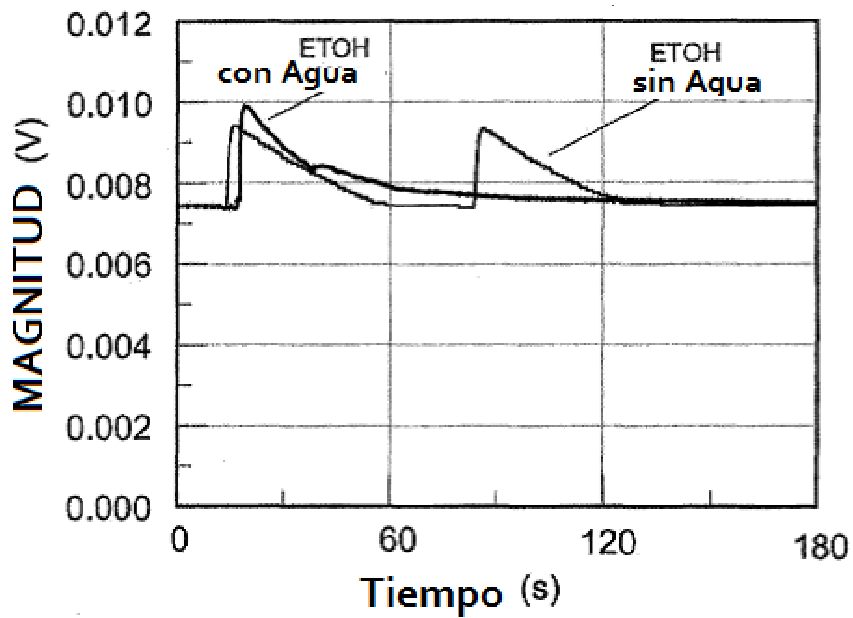


Fig. 6

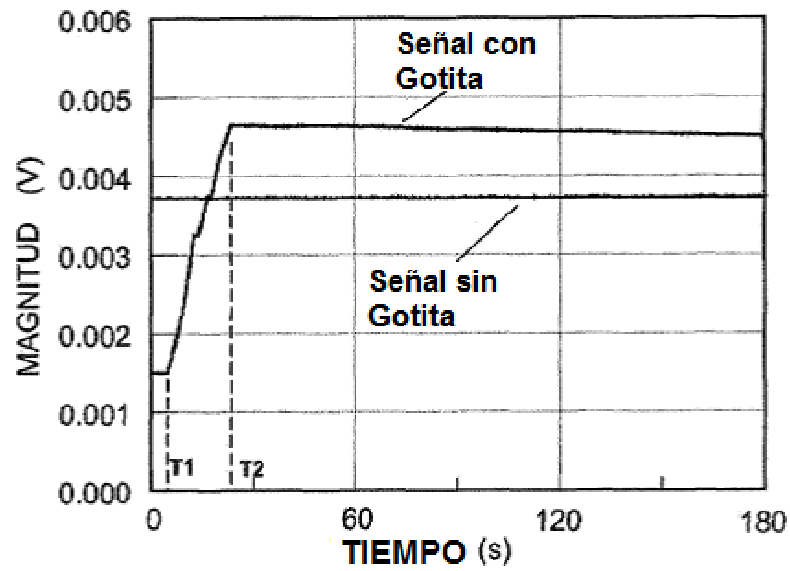


Fig. 7

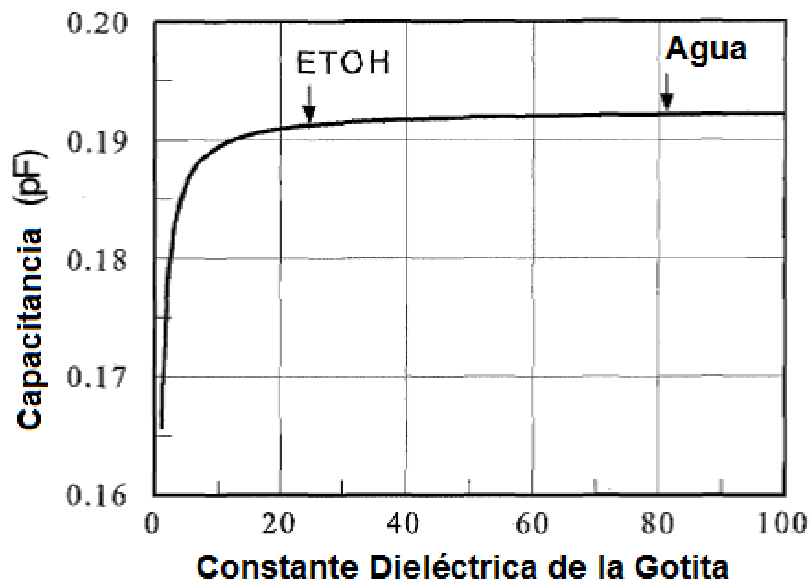


Fig. 8

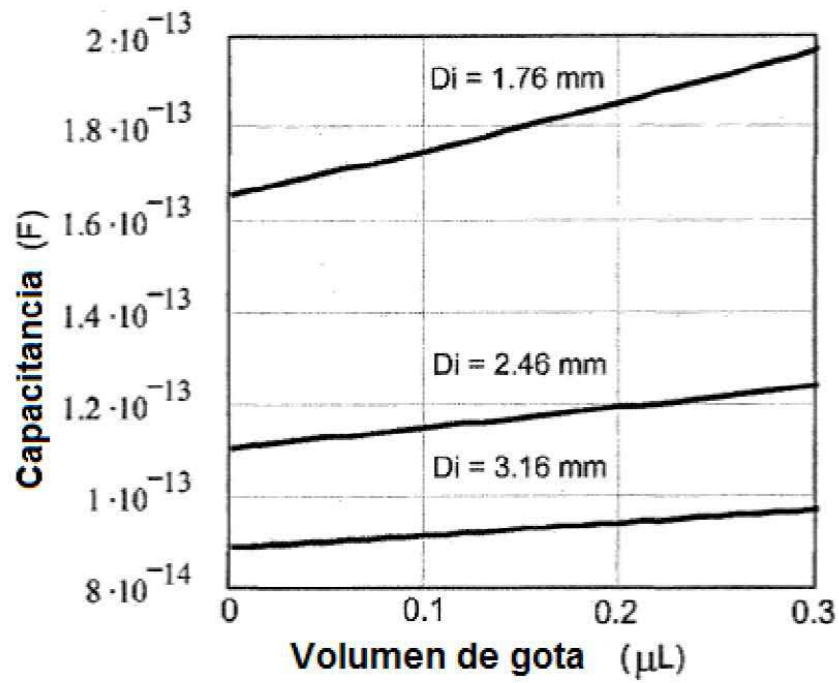


Fig. 9

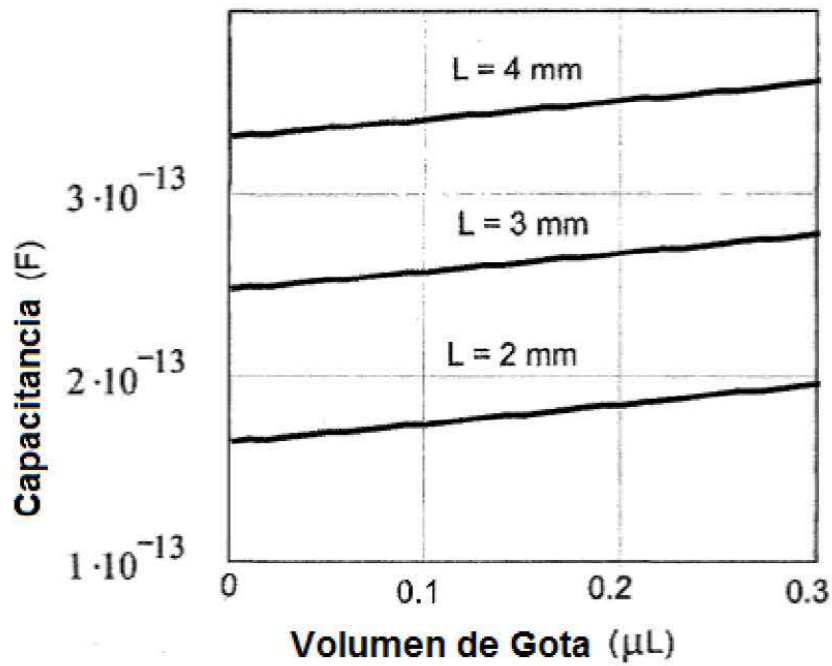


Fig. 10

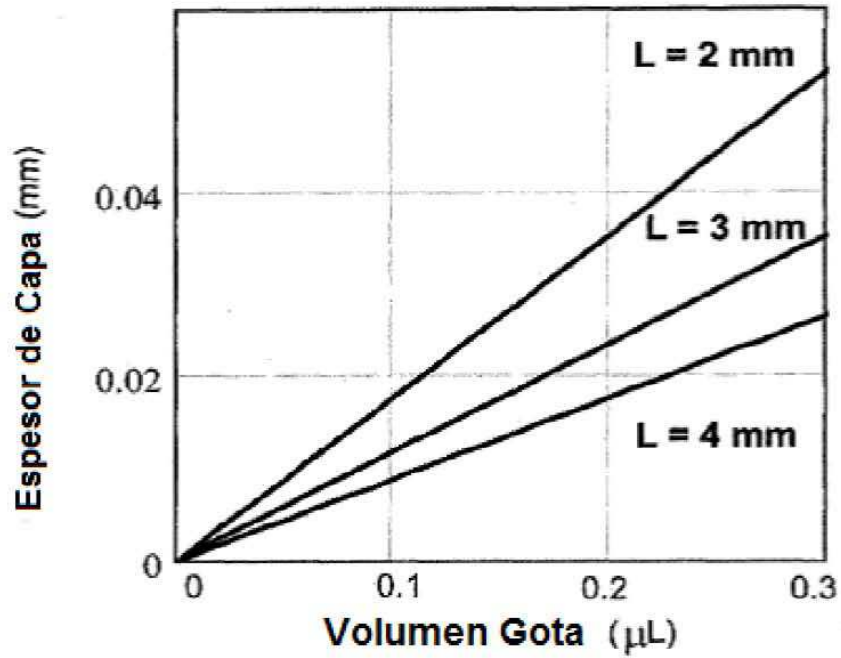


Fig. 11

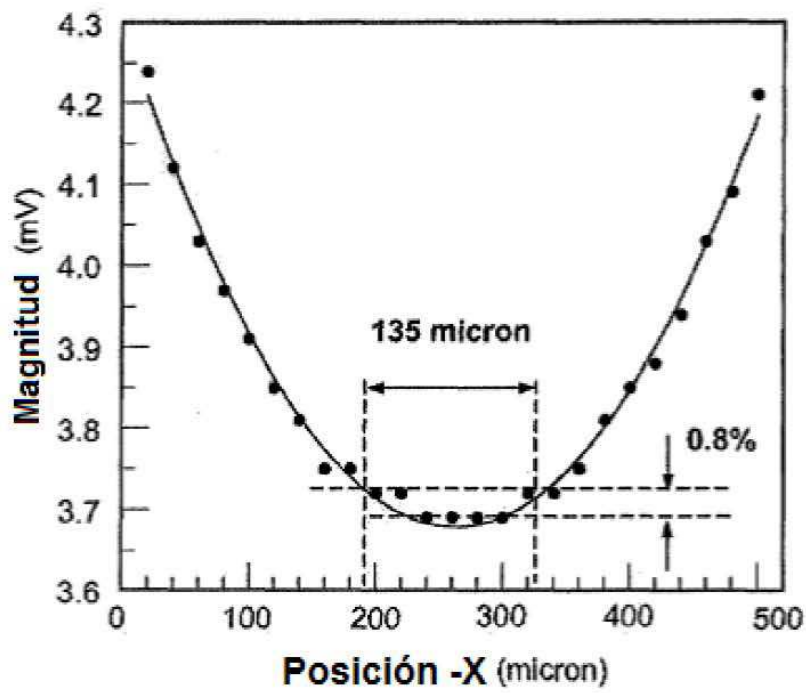


Fig. 12

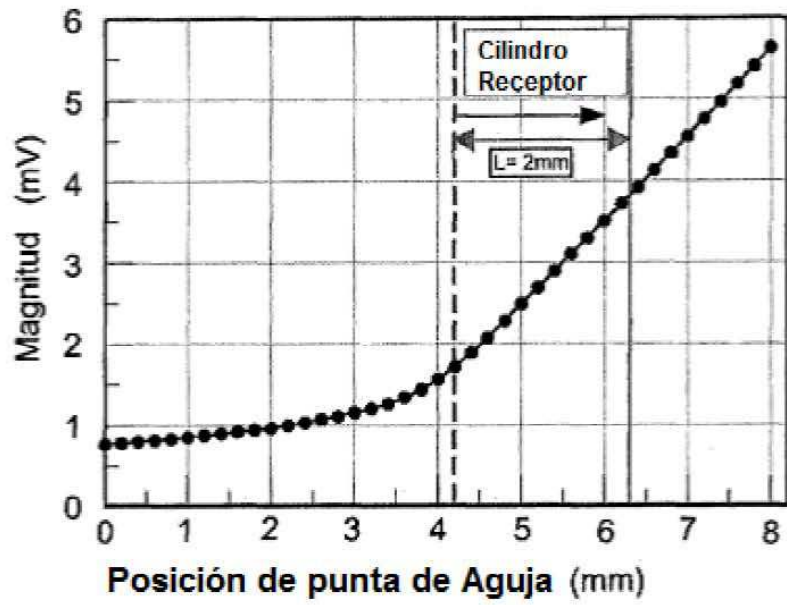


Fig. 13

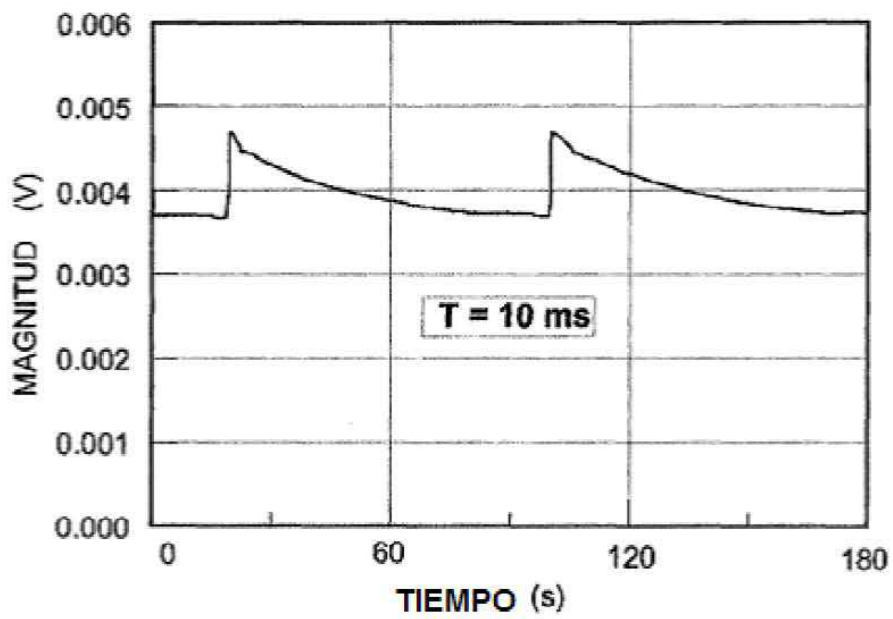


Fig. 14

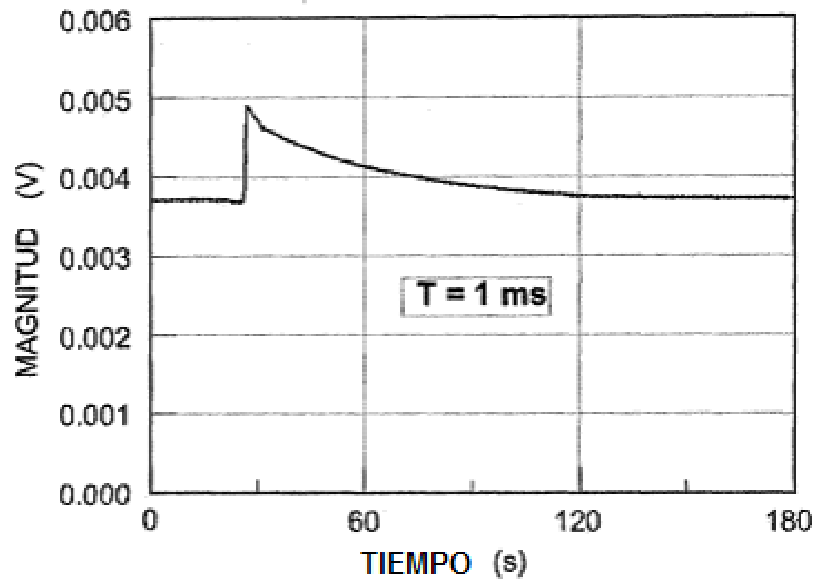


Fig. 15

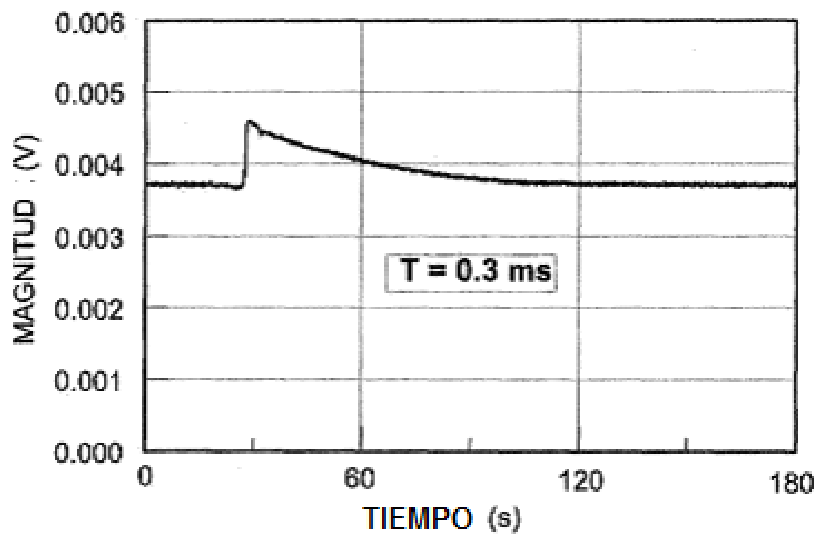


Fig. 16

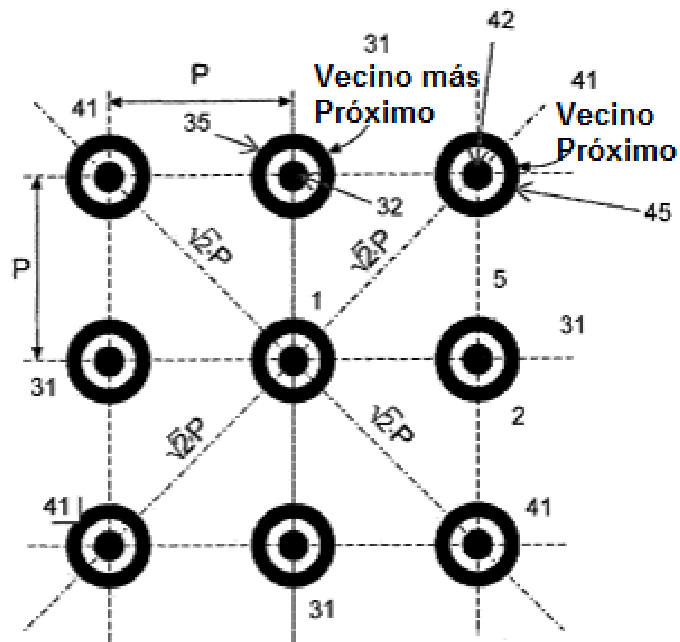


Fig. 17

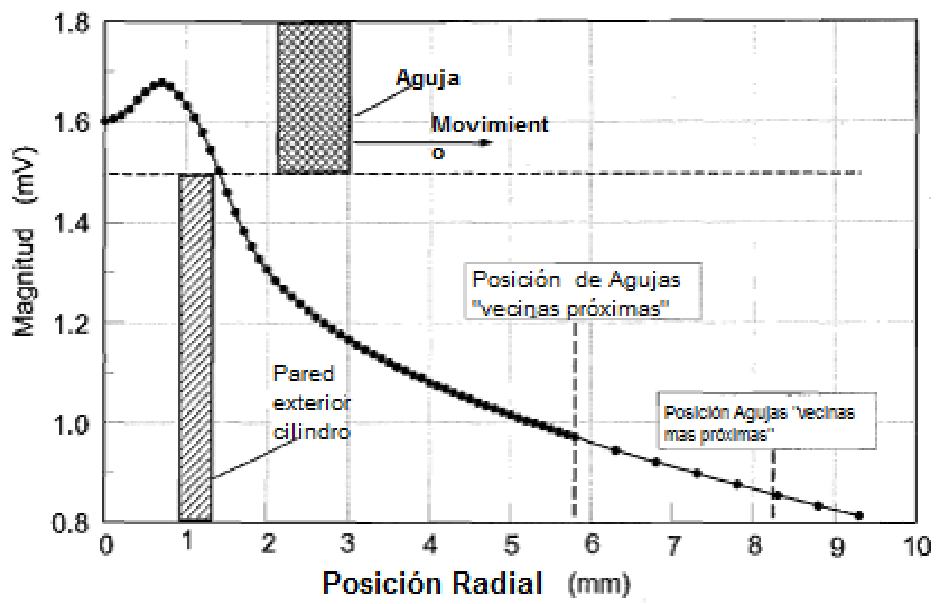


Fig. 18

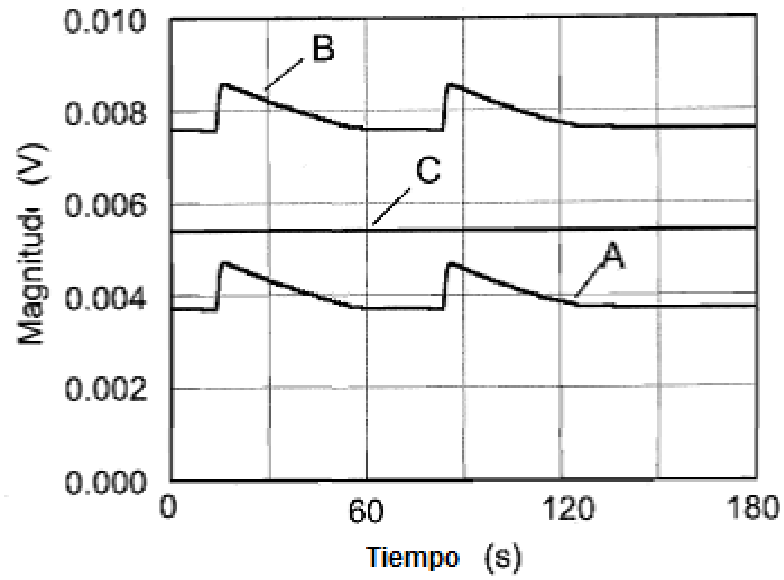


Fig. 19

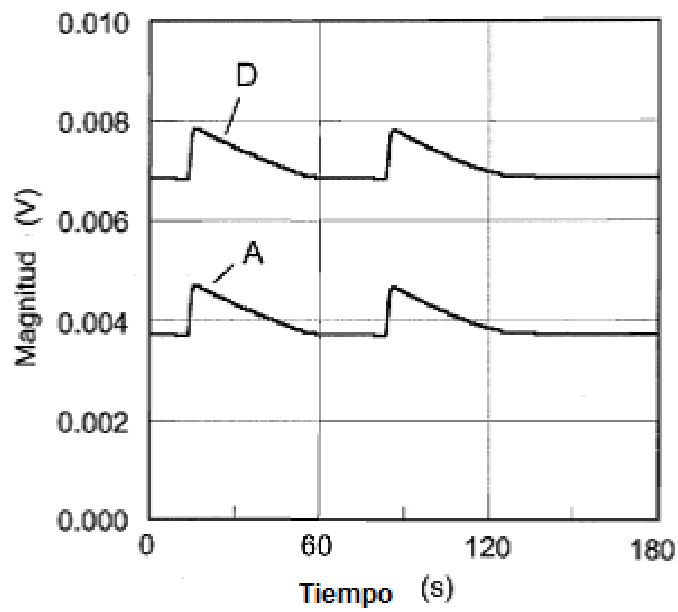


Fig. 20

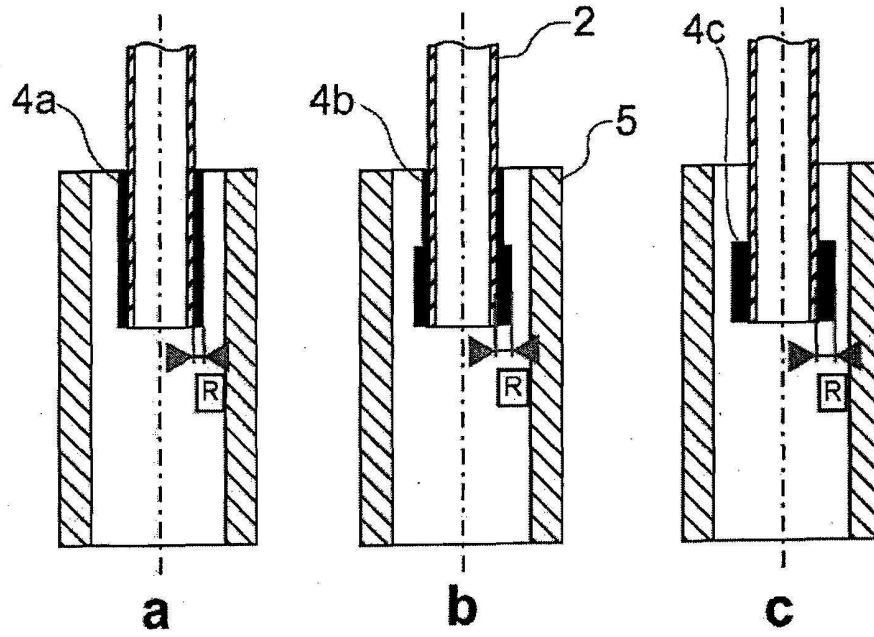


Fig. 21

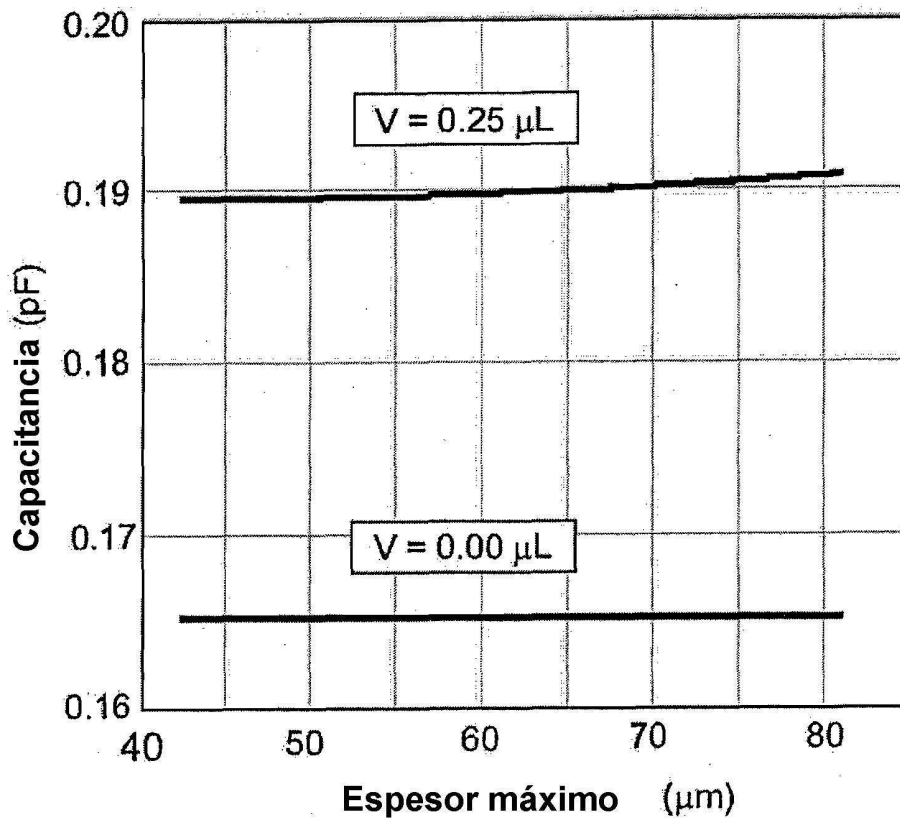


Fig. 22

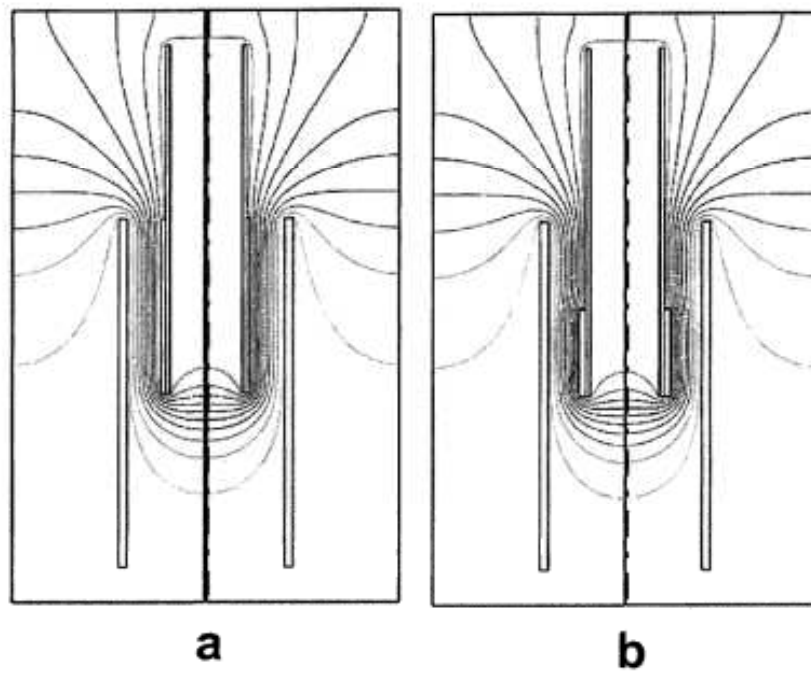


Fig. 23

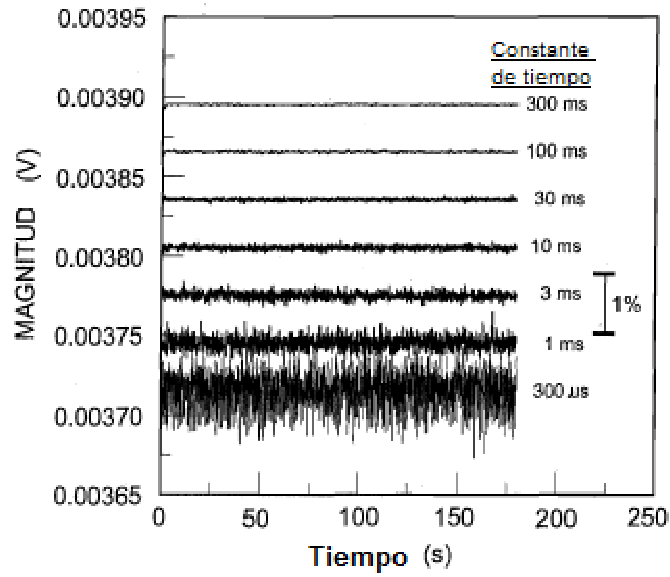


Fig. 24

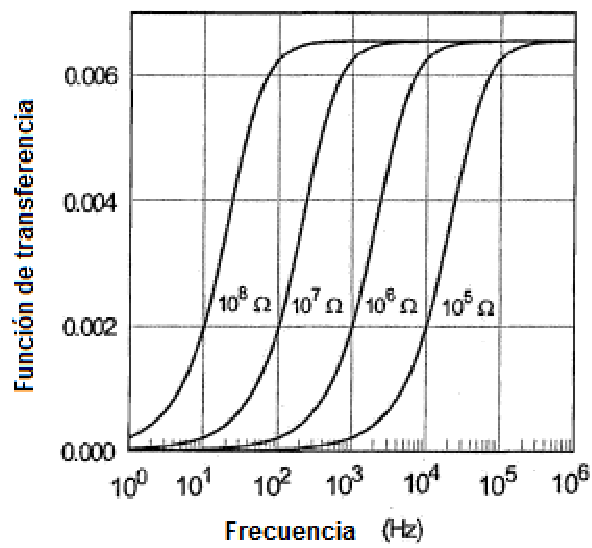


Fig. 25

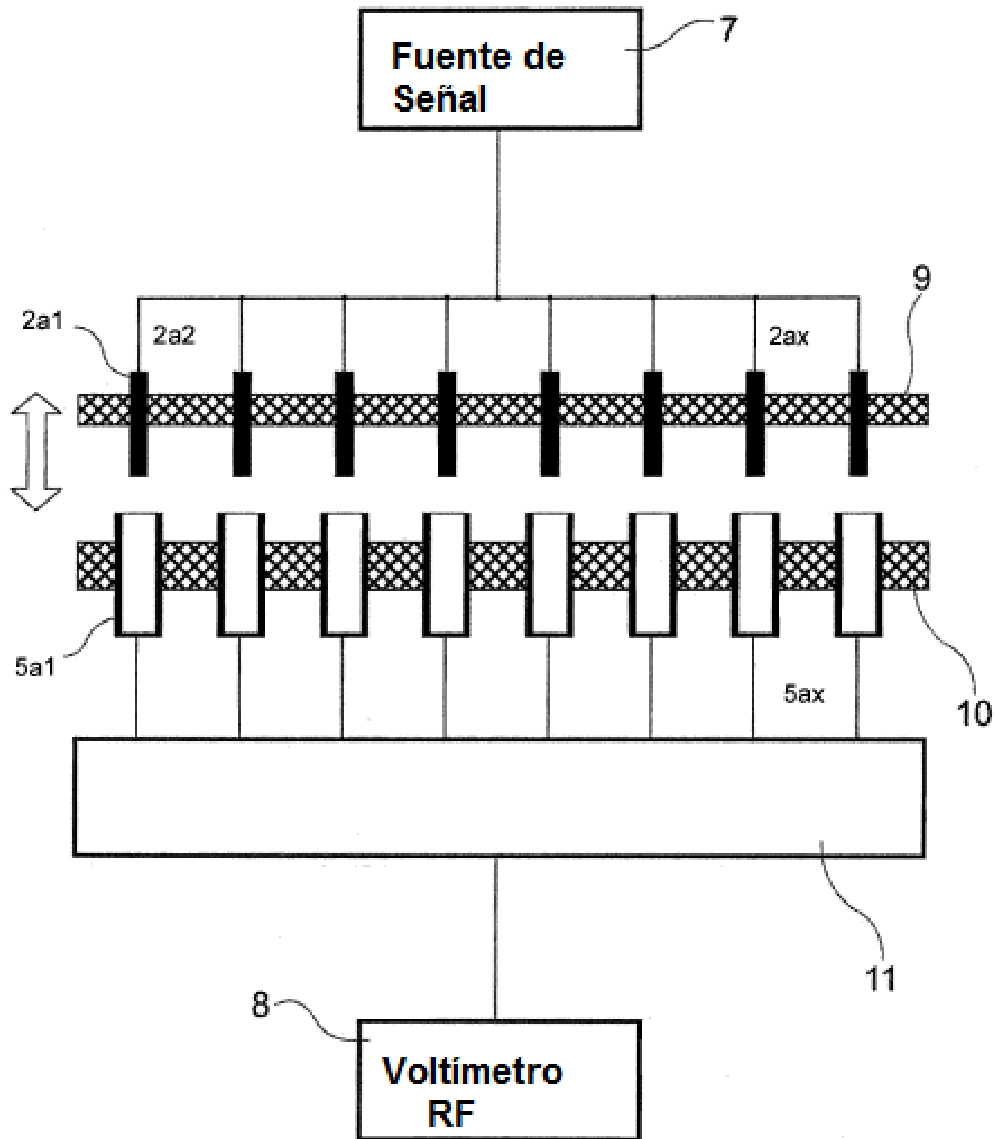


Fig. 26

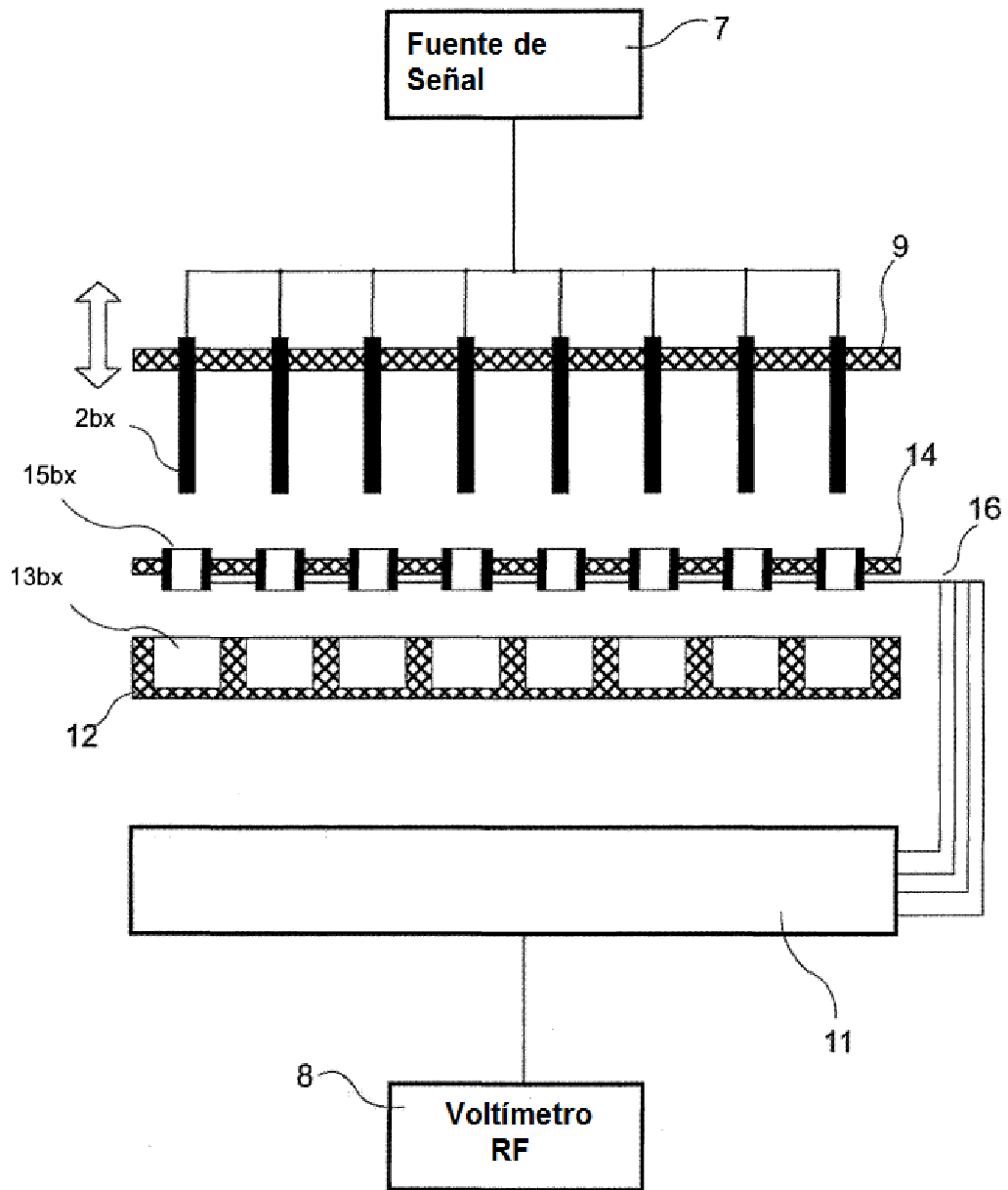


Fig. 27

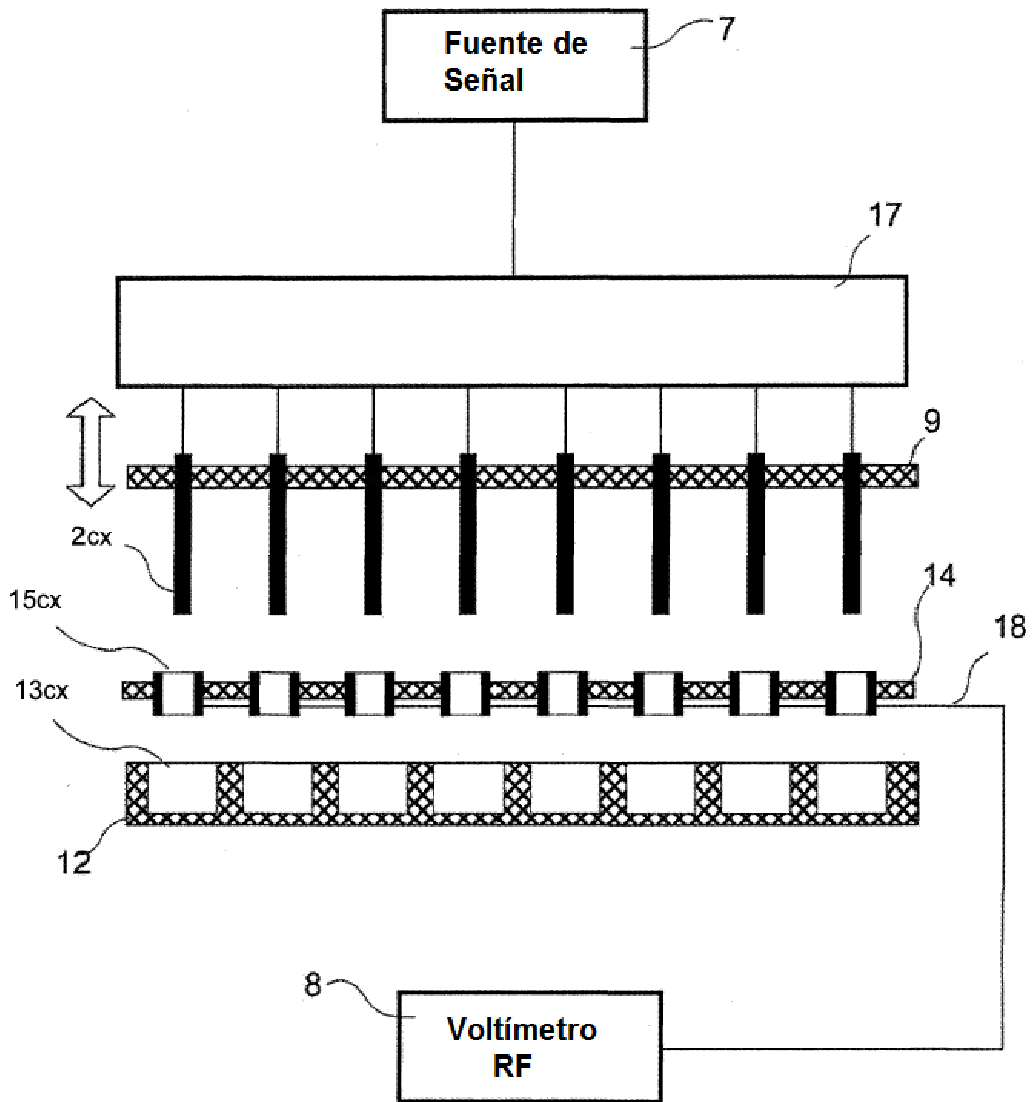


Fig. 28

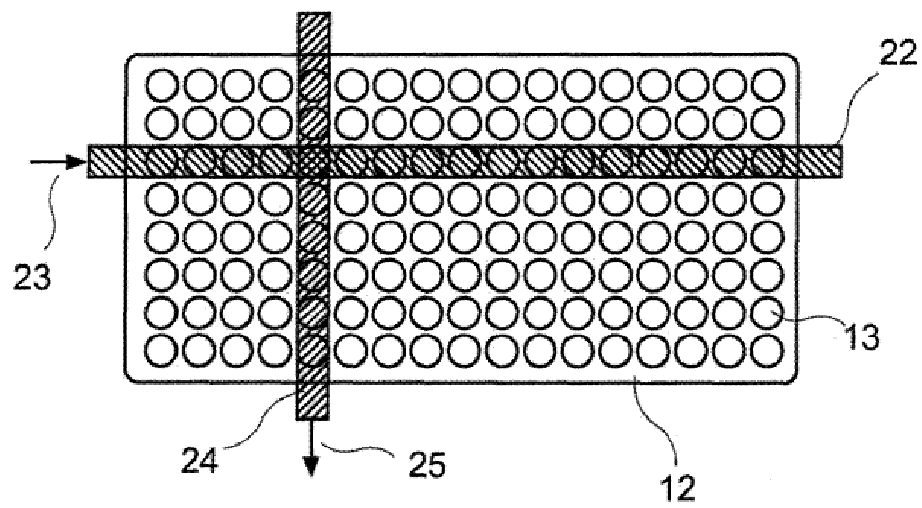


Fig. 29

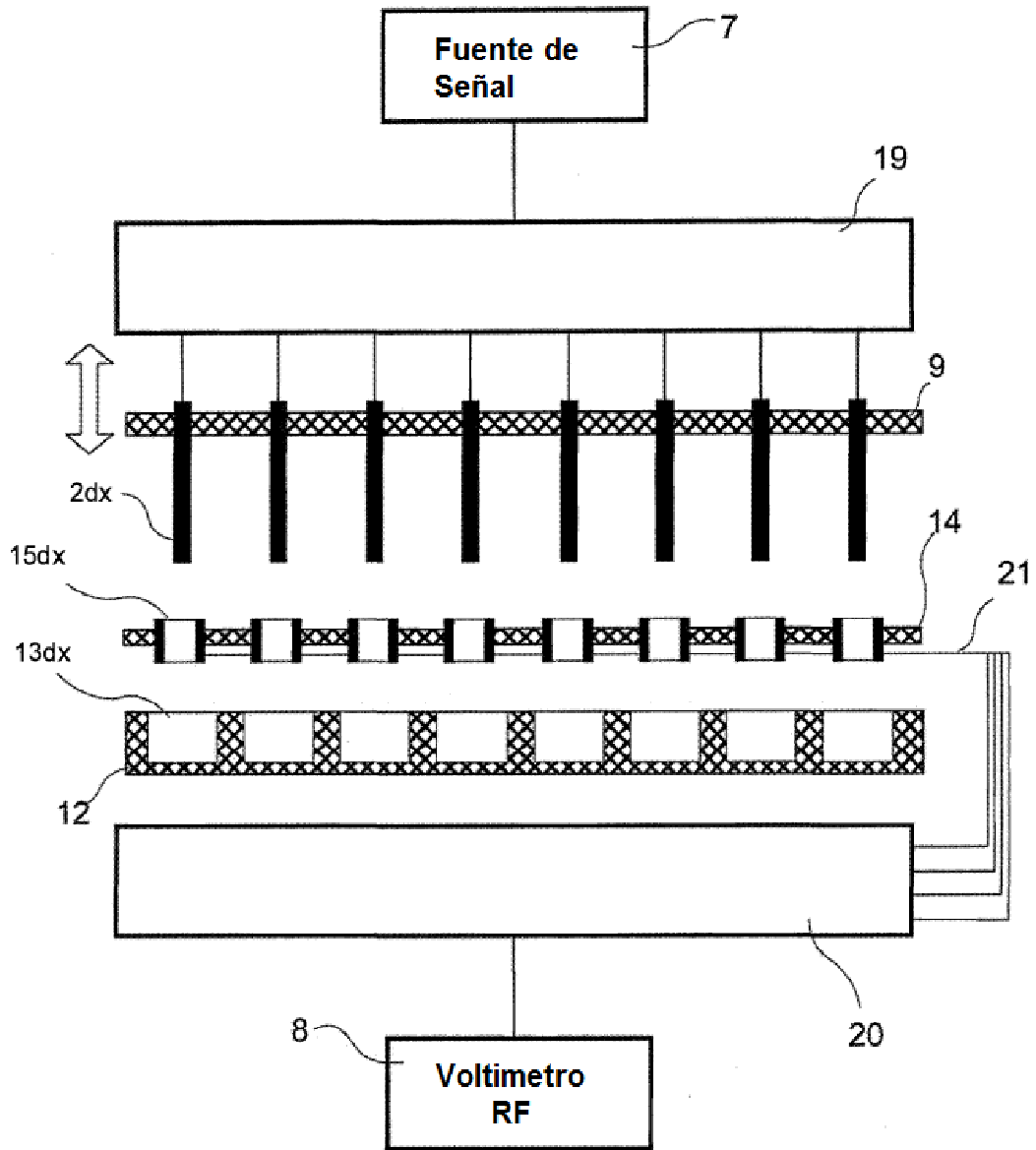


Fig. 30

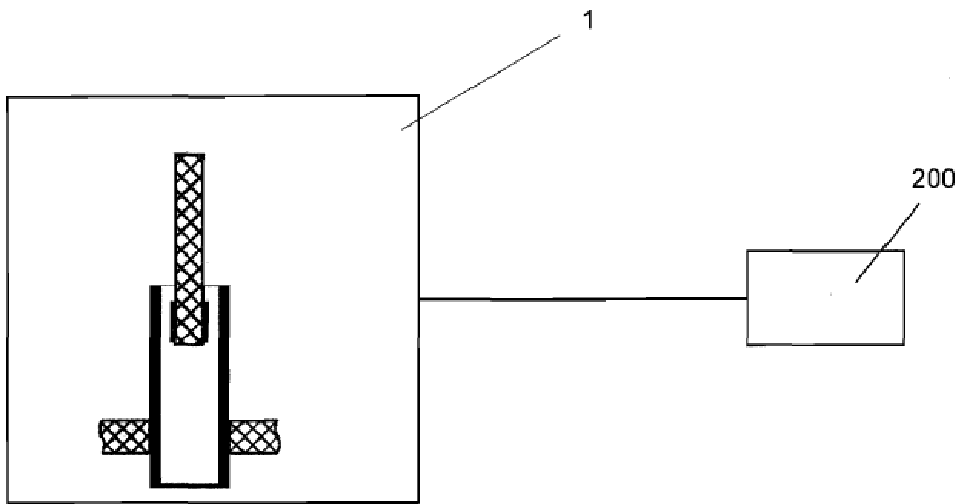


Fig. 31

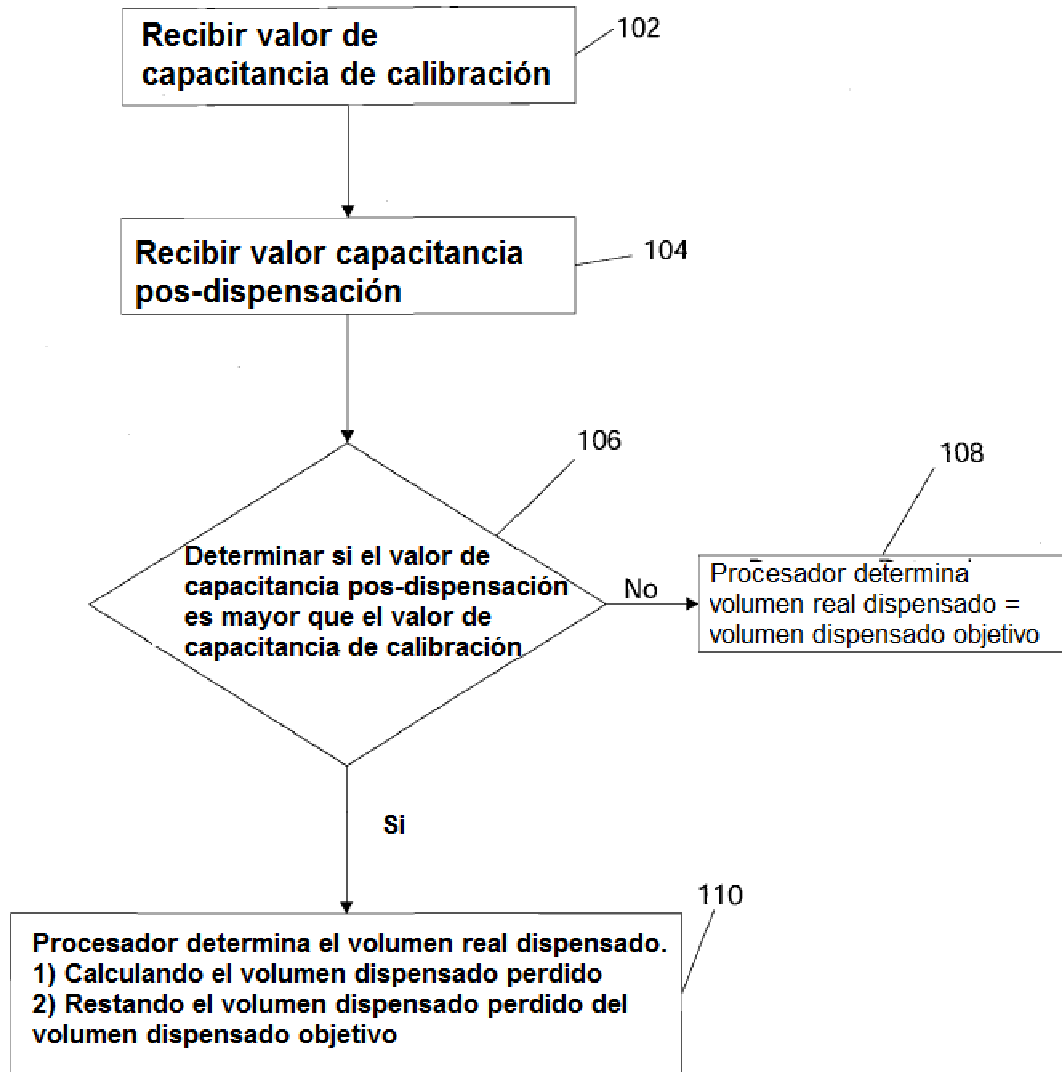


Fig. 32