

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 966**

51 Int. Cl.:

G01N 35/10 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2012 PCT/US2012/058102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13049706**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12775396 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2761305**

54 Título: **Tira reactiva unificada**

30 Prioridad:
30.09.2011 US 201161541991 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2017

73 Titular/es:
BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417, US

72 Inventor/es:
LENTZ, AMMON, DAVID;
LIVINGSTON, DWIGHT;
STEEL, ADAM, BRUCE y
ST. PIERRE, RICHARD

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 645 966 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

Tira reactiva unificada

5 ANTECEDENTES

Campo técnico

10 La tecnología descrita aquí se refiere generalmente a soportes para reactivos y residuos, tales como los que se pueden usar para transportar los reactivos y para llevar a cabo operaciones de proceso con los reactivos, por ejemplo, en dispositivos automáticos de preparación/procesado de muestras.

Antecedentes

15 La automatización de los ensayos de diagnóstico y el chequeo de alto rendimiento se han vuelto más prevalentes, y se han desarrollado varios dispositivos para satisfacer la creciente necesidad de un análisis rápido, sensible y consistente de múltiples muestras. Por ejemplo, en los últimos años, se han desarrollado dispositivos integrados en los que preparar y procesar muestras, por ejemplo, para ensayos de ácidos nucleicos.

20 Muchos ensayos importantes requieren el aislamiento de varios componentes, tales como ácidos nucleicos, proteínas o similares, de muestras clínicas y/o medioambientales. El aislamiento de ácidos nucleicos, proteínas u otros analitos de interés de muestras clínicas o medioambientales puede consumir mucho tiempo y requerir mucha mano de obra. La preparación manual de muestras también está sujeta a más variaciones debido a errores humanos e imprecisiones. Varias variables que afectan a la consistencia y precisión de la preparación de la muestra, que típicamente implica varios reactivos y la necesidad de múltiples operaciones de transferencia (por ejemplo, pipeteo). A menudo, los reactivos requeridos son de una variedad suficiente que típicamente requieren un manejo diferente los unos de los otros y están disponibles de diferentes proveedores. Como tal, la variación entre diferentes proveedores y lotes de un reactivo particular, y el manejo diferente de varios reactivos por uno o muchos individuos, puede conducir a la variabilidad del ensayo. En segundo lugar, las múltiples operaciones de pipeteo introducen la posibilidad de contaminación cruzada, por ejemplo, entre muestras e intramuestra (por ejemplo, Los reactivos usados durante diferentes etapas de preparación y/o procesado de una sola muestra).

30 Se necesitan métodos y dispositivos para llevar a cabo la preparación y el procesado de varias muestras en paralelo, y que minimicen la variabilidad entre ensayos. Deseablemente, los métodos y dispositivos minimizarían la manipulación por parte del usuario de los reactivos y/o residuos usados en los procedimientos de preparación y procesado, para permitir el procesado eficiente de la muestra y minimizar tanto la contaminación como la imprecisión, y eso mantendría la flexibilidad.

40 El documento US 6.143.250 A se refiere a un recipiente que es apropiado para una inspección de análisis que requiere una alta precisión cuantitativa. Más particularmente la presente invención se refiere al recipiente por el cual toda la cantidad de una muestra en el recipiente se puede aspira sustancial y completamente, estando dispuesta una porción del extremo frontal de una punta de pipeta en contacto con una superficie del fondo interior del recipiente.

45 El documento US 2009/130745 A1 se refiere a sistemas para extraer polinucleótidos de múltiples muestras, particularmente de muestras biológicas, y adicionalmente a sistemas que subsecuentemente amplifican y detectan los polinucleótidos extraídos.

El documento US 6.238.626 B1 se refiere a un aparato de distribución automática y a un método de distribuir muestras o reactivos usados en los campos biomédico y similares.

50 **SUMARIO DE LA INVENCION**

En un aspecto, se proporciona una tira reactiva unificada según la reivindicación 11. En otro aspecto, se proporciona aquí un método para determinar la longitud de una punta de pipeta dentro de una funda de pipeta de una tira reactiva unificada según la reivindicación 1.

55 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Una o más de varias realizaciones proporcionadas aquí se describen en detalle con referencia a las siguientes Figuras. Los dibujos se proporcionan solo con fines de ilustración y meramente representan realizaciones típicas o ejemplares de la invención. Estos dibujos se proporcionan para facilitar la comprensión del lector de la invención y no se deben considerar limitantes de la amplitud, el alcance o la aplicabilidad de la invención. Se debe tener en cuenta que, para claridad y facilidad de ilustración, estos dibujos no necesariamente están hechos a escala.

60 Algunas de las Figuras incluidas aquí ilustran varias realizaciones de la invención desde diferentes ángulos de visión. Aunque el texto descriptivo adjunto se puede referir a tales vistas como vistas "superior", "inferior" o "lateral", tales referencias son meramente descriptivas y no implican ni requieren que la invención se implemente o use en una orientación espacial particular a menos que se indique explícitamente de otra manera.

Estas y otras características y ventajas de las diversas realizaciones descritas aquí se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción y dibujos, en los que los números similares se refieren a partes similares en todas partes, y en los que:

- 5 La FIGURA 1A es una vista en perspectiva de una tira reactiva como se describe aquí.
 La FIGURA 1B es una vista en perspectiva de la tira reactiva como se describe aquí, con el tubo (160) de reactivo mostrado por separado e insertado en la tira.
 La FIGURA 1C es una vista en corte del tubo de proceso en la sección A-A de la FIGURA 1A.
 10 La FIGURA 1D es una vista en corte del tubo 140 de reactivo en la sección B-B de la FIGURA 1A.
 La FIGURA 1E es una vista en corte de la funda de pipeta en la sección C-C de la FIGURA 1A.
 La FIGURA F es una vista desde arriba de la tira reactiva de la FIGURA 1A.
 La FIGURA 1G es una vista desde abajo de la tira reactiva de la FIGURA 1A.
 La FIGURA 1H es una vista en corte de una realización de la tira reactiva de la FIGURA 1A.
 15 La FIGURA 2A es una vista en perspectiva de una tira reactiva como se describe aquí.
 La FIGURA 2B es una vista desde arriba de la tira reactiva de la FIGURA 2A.
 La FIGURA 2C es una vista desde abajo de la tira reactiva de la FIGURA 2A.
 La FIGURA 3 es una vista en planta de una tira reactiva como se describe aquí.
 Las FIGURAs 4A-4E muestran una secuencia de operaciones de pipeteo junto con una capa estratificada.
 20 Las FIGURAs 5A y 5B muestran realizaciones de una capa estratificada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

Las realizaciones descritas aquí proporcionan soportes de reactivos que están configurados para contener, transportar y almacenar una pluralidad de reactivos y materiales usados en la preparación y procesamiento de muestras, por ejemplo, muestras clínicas y/o medioambientales. Los soportes de reactivos proporcionados aquí proporcionan varias ventajas en la preparación y procesamiento de muestras, tales como muestras clínicas y/o medioambientales, y son apropiados para su uso con dispositivos de proceso de muestras automatizados. A modo de ejemplo, algunas de las ventajas proporcionadas por los soportes de reactivos descritos aquí incluyen, pero no están limitados a, un diseño que (1) minimiza la contaminación cruzada de reactivos y muestras; (2) facilita el control de calidad de las tiras/residuos; (3) simplifica la fabricación; y (4) proporciona versatilidad útil para diferentes plataformas moleculares y dispositivos automatizados.

Los presentes soportes también están configurados para su uso por un aparato que lleva a cabo la preparación automática de muestras, por ejemplo, en múltiples muestras simultáneamente. Una forma ejemplar de tal aparato se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional. No. WO 09/054870, incorporada aquí como referencia en su totalidad.

La preparación de una muestra para uso en ensayos, tales como el ensayo de ácido nucleico ("NAT"), por ejemplo, mediante PCR o similares, puede incluir una o más de las siguientes etapas: poner en contacto una muestra de polinucleótido con una mezcla de reactivo NAT de ensayo de ácido nucleico, por ejemplo, en el caso de PCR u otra amplificación, que comprende una enzima polimerasa y una pluralidad de nucleótidos. En algunas realizaciones, las mezclas reactivas pueden comprender además sondas de hibridación con restos detectables, en las que las sondas se hibridan específicamente con ácidos nucleicos diana (y/o secuencias de ácido nucleico diana de control positivo).

En algunas realizaciones, la mezcla reactiva puede estar en forma de uno o más pellets liofilizados, almacenados en un tubo de reactivo en el soporte, y el método puede incluir además la reconstitución del pellet reactivo con líquido para crear una disolución de mezcla reactiva de PCR. El soporte aquí proporciona de manera autónoma, todos los reactivos requeridos para preparar una muestra lista para el ensayo de ácido nucleico o, cuando se suministra a un usuario en forma de kit, contiene junto con otros paquetes todos los reactivos requeridos. Los reactivos apropiados, y los protocolos para usar los mismos en extracciones de ADN y ARN se pueden encontrar, respectivamente, en las Publicaciones de Solicitud de Patente de EE.UU. Nos. US 2010-0009351 y US 2009-0131650, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

Varias características de los soportes de reactivos descritos aquí se describen con referencia a los dibujos proporcionados aquí. Los soportes ejemplares mostrados en las FIGURAs 1A-H, 2A-C y 3 se pueden denominar cada uno una "tira desechable unificada", o una "tira unificada", debido a que están destinados a ser usados como una sola unidad que se configura para contener todos los reactivos y receptáculos necesarios para realizar una preparación de muestra, y debido a que están dispuestos en un formato de tira. Sin embargo, es consistente con la presente descripción, que se contemplan otras disposiciones geométricas de los diversos receptáculos, de modo que la descripción no está limitada a una disposición lineal, o de tira, sino que puede incluir una disposición circular o de rejilla.

Volviendo a las Figuras 1-3, se muestran tiras 100 reactivas ejemplares. La tira 100 reactiva comprende una tira 110, que tiene tanto un lado superior 310 como un lado inferior 320, y que aloja diversos componentes usados en la preparación y/o procesamiento de muestras, incluyendo una o más fundas 120 de pipeta, uno o más tubos 130 de

- proceso, y que también aloja uno o más tubos 140 de reactivo integrales que tienen aberturas 330 de tubo de reactivo. En algunas realizaciones, los tubos 140 de reactivo son parte integrante/unitaria de la tira 110. En algunas realizaciones, los tubos 130 de proceso son parte integrante de la tira 110. En algunas realizaciones, los tubos 130 de proceso están separados de la tira unificada. En algunas realizaciones, la tira reactiva comprende uno o más receptáculos 150 de tubo. Los receptáculos 150 de tubo pueden ser parte integrante/unitaria de la tira 110, y están conFiguraurados para recibir uno o más tubos 160 de reactivo que no son parte integrante/unitaria de la tira 110. En algunas realizaciones, los tubos 160 de reactivo pueden ser parte integrante de la tira, como se muestra en la FIGURAURA 2A.
- 5
- 10 A modo de ejemplo, las tiras reactivas unificadas como se describen aquí pueden incluir, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más fundas de pipeta, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más tubos de proceso, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más receptáculos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más tubos de reactivo integrados, 1, 2, 3, 4, 5 o más recipientes de residuos, o similares, organizados en cualquier conFigurauración en la tira.
- 15 En realizaciones preferidas, la tira reactiva comprende una o más fundas 120 de pipeta que están sustancialmente separadas de las fundas de pipeta adyacentes y/o tubos 140 de reactivo adyacentes, tubos 130 de proceso o receptáculos 150 de tubo. Preferentemente, las fundas 120 de pipeta son parte integrante de la tira 110, y de este modo no se requiere montaje manual sobre la tira 110. Las puntas de pipeta individuales se pueden insertar en fundas 120 de pipeta individuales, en virtud de aberturas 170 para punta de pipeta individuales que están presentes en la tira 110. Las fundas 120 de pipeta rodean sustancialmente los lados y fondos de las puntas de pipeta individuales. El término "sustancialmente circundante", cuando se usa en referencia a las fundas de pipeta, quiere decir que la funda rodea por lo menos el cuerpo principal de la punta de la pipeta. Es decir, la parte superior para la punta de pipeta puede comprender un borde, o similares, en la parte superior para la punta de pipeta (a través de la cual se inserta la pipeta), que sobrepasa (y posiblemente descansa encima de), la porción superior de la tira 110. En algunas realizaciones, la funda de pipeta rodea, por ejemplo, 70%, 80%, 85%, 80%, 90%, 95%, o más, de la longitud de una punta de pipeta. Al rodear sustancialmente las puntas de pipeta individuales, las fundas de pipeta evitan el contacto entre cada punta de pipeta y otras puntas de pipeta, tubos de reactivo, tubos de proceso, recipientes de residuos o similares, presentes en la tira. Específicamente, cada funda de pipeta está conFiguraurada para tener material que rodea, o forma una barrera o pared 290 que aísla el cuerpo de una punta de pipeta insertada en ella, de otros reactivos/soportes o residuos (por ejemplo, otras puntas de pipeta) dentro de la tira unificada. De este modo, las fundas de pipeta individuales evitan cualquier contaminación cruzada entre reactivos y/o muestras que se manipulan durante la preparación y/o procesado mediante pipeteo. Por ejemplo, las fundas de pipeta 120 evitan la contaminación entre las puntas de pipeta adyacentes en la misma tira, así como entre las puntas de pipeta alojadas en las puntas de reactivo mantenidas en una posición adyacente, por ejemplo, dentro de un dispositivo automático de preparación/procesado de muestras.
- 20
- 25
- 30
- 35
- En algunas realizaciones, las fundas de pipeta contienen una o más aberturas de funda, o agujeros 180 moldeados. En algunas realizaciones, los agujeros 180 moldeados están presentes en forma de pares de aberturas de funda, mientras que en otras realizaciones, los agujeros moldeados no son parte de un par de aberturas. En algunas realizaciones, las fundas de pipeta comprenden uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más agujeros 180 moldeados desparejados. En algunas realizaciones, las fundas de pipeta comprenden una pluralidad de pares de aberturas, en las que cada par de aberturas de funda de pipeta comprende dos agujeros 180 moldeados. Por ejemplo, una funda de pipeta puede incluir, por ejemplo, un par, dos pares, tres pares, cuatro pares, cinco pares, seis pares, siete pares, ocho pares, nueve pares, diez pares, o más, de pares de abertura de funda. Los pares de aberturas de la funda de pipeta comprenden un primer agujero 180a moldeado y un segundo agujero 180b moldeado, que están presentes en lados opuestos de, y equidistantes de la parte superior de, la funda 120 de pipeta, como se muestra, por ejemplo, en la FIGURAURA 1D. En algunas realizaciones, los agujeros 180 moldeados desparejados pueden estar presentes en lados opuestos de, y a varias distancias de la parte superior de, la funda 120 de pipeta.
- 40
- 45
- 50
- Los agujeros 180 moldeados, ya sea desparejados, o como un(os) par(es) de aberturas, se pueden usar ventajosamente para determinar la presencia o ausencia de una punta de pipeta dentro de una funda 120 de pipeta, ya sea manualmente (mediante inspección visual) o automáticamente (por ejemplo, mediante un sensor óptico). Los agujeros 180 moldeados proporcionan por ello un punto de control del control de calidad adicional antes del uso de la tira reactiva unificada. Por ejemplo, en el contexto de la detección automática de puntas de pipeta, cuando están presentes agujeros 180 moldeados en forma de un par de aberturas de funda de pipeta, se puede pasar luz a través del primer agujero moldeado del par. Cuando la funda 120 de pipeta no aloja una punta de pipeta, la luz puede pasar a través del primer y segundo agujero moldeado del par de aberturas alineadas en lados opuestos de la funda. Cuando la punta de la pipeta está presente dentro de la funda, la punta de la pipeta bloquea u obstruye el camino visible entre el primer y segundo agujeros moldeados de cada par de aberturas. De esta manera, los pares 180 de aberturas de funda se pueden usar fácilmente para determinar si una punta de pipeta está o no presente en cada funda 120. Cuando están presentes agujeros 180 moldeados, pero no forman parte de un par de aberturas de funda de pipeta, se puede determinar la presencia o la ausencia de una punta de pipeta dentro de la funda calculando, por ejemplo, el reflejo u obstrucción de la luz que pasa a través del agujero moldeado desparejado, ya que el reflejo u obstrucción será diferente dependiendo de si está presente una punta de pipeta dentro de la funda de pipeta o está
- 55
- 60
- 65

ausente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la detección de la reflexión de la luz se puede determinar usando medios y dispositivos reconocidos en la técnica, tales como detectores retrorreflectantes. En algunas realizaciones, la presencia o ausencia de una punta de pipeta en una funda se determina midiendo la obstrucción de la luz, por ejemplo, usando medios y dispositivos reconocidos en la técnica tales como sensores de haz pasante.

5 Como se mencionó anteriormente, en algunas realizaciones más de un par 180 de aberturas de funda de pipeta está presente dentro de la funda, como se muestra, por ejemplo, en la FIGURA 3. Cuando están presentes múltiples agujeros 180 moldeados dentro de la funda de pipeta (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más), cada agujero moldeado puede estar presente en una posición o distancia diferente a lo largo de la longitud de la funda de pipeta con relación al lado superior de la tira 110, que define la abertura para la punta de la pipeta. Por la misma razón, múltiples pares de aberturas 180 de funda pueden estar presentes a lo largo de la longitud de una sola funda de pipeta, en la que cada par 180 de aberturas de funda puede estar situado en una posición o distancia diferente a lo largo de la longitud de la funda 120 de pipeta, con respecto al lado superior de la tira 110, que define la abertura para la punta de la pipeta. La disposición de una pluralidad de agujeros 180 moldeados a lo largo de la longitud de la funda de pipeta (ya sea desemparejados o como parte de un par de aberturas de funda de pipeta) no solo permite determinar si una punta de pipeta está o no dentro de una funda, sino que proporciona la capacidad de determinar la longitud (tamaño) de la punta de la pipeta insertada dentro de la funda. Por ejemplo, cuando una punta de pipeta más corta está presente en la funda 120, la punta puede alterar la reflexión o la obstrucción de la luz dirigida a través del agujero 180a moldeado, pero puede ser demasiado corta para alterar la reflexión u obstrucción de la luz dirigida a través del agujero 180d moldeado. Por la misma razón, cuando están presentes múltiples pares de aberturas de funda, una punta presente en la funda de pipeta puede obstruir el paso de luz dirigida a través del agujero 180a moldeado cuando sale del agujero 180b moldeado, pero puede ser demasiado corta para obstruir la luz que pasa a través del par de aberturas de la funda 180c, 180d, o 180e, 180f. Los pares 180 de aberturas de la funda de pipeta de este modo ofrecen ventajas para el control de calidad de las tiras reactivas, permitiendo la determinación rápida de la presencia o ausencia de puntas, que se puede realizar manualmente (por ejemplo, inspección visible por un individuo) o que se puede automatizar fácilmente durante el procedimiento de fabricación o procedimiento de ensamblaje de las tiras reactivas. Por ejemplo, se pueden usar sensores ópticos para transmitir y detectar la luz que entra o sale del primer o segundo agujero moldeado de los pares 180 de aberturas, para detectar la presencia o ausencia (y, por ejemplo, la longitud) de puntas de pipeta dentro de cada funda 120 individual.

Además de proporcionar ventajas para el control de calidad, los agujeros 180 moldeados pueden facilitar la fabricación de las tiras 100 de reactivo. Específicamente, la fabricación de fundas largas y relativamente estrechas, tales como fundas 120 de pipeta mediante moldeo por inyección plantea desafíos significativos. Las fundas de pipeta son recipientes típicamente de forma alargada y estrecha con ángulos de inclinación bajos. Los pasadores de núcleo largo que se usan convencionalmente en el moldeo por inyección de estructuras tales como las fundas de punta de pipeta como se describe aquí, tenderían a desviarse bajo la alta presión de la inyección de, por ejemplo, material termoplástico o material termoendurecible a partir del cual se fabrican las tiras reactivas. La presencia de los agujeros 180 moldeados, ya sea desemparejados o como parte de los pares de aberturas de funda, permite el uso de pasadores estabilizantes, creados por acción de moldeo, a usar para estabilizar los pasadores centrales largos que se usan para el moldeo de las fundas 120 de pipeta. Por consiguiente, los agujeros 180 moldeados hacen factible la fabricación de fundas de pipeta contiguas mediante moldeo por inyección, simplificando y reduciendo por ello el coste de fabricación.

En algunas realizaciones, la tira reactiva comprende fundas de pipeta que tienen la misma longitud. En algunas realizaciones, la tira reactiva puede comprender fundas de pipeta que tienen diferentes longitudes. Por ejemplo, como se muestra en la FIGURA 2, la tira reactiva 100 puede comprender una o más fundas 140 de pipeta que tienen una primera longitud 230, y una o más fundas de pipeta que tienen una segunda longitud 240, como se muestra, por ejemplo en la FIGURA 2A. De este modo, las fundas de pipeta que tienen la primera, la longitud 230 más larga puede alojar puntas de pipeta más largas que las fundas de pipeta que tienen la segunda, longitud 240 más corta. Como se discutió anteriormente, en algunas realizaciones, las fundas de pipeta pueden comprender uno o más agujeros 180 moldeados no emparejados, u agujeros moldeados presentes en forma de pares de aberturas de funda de pipeta. Sin embargo, en algunas realizaciones, las fundas de pipeta no comprenden ningún agujero 180 moldeado. En algunas realizaciones, por ejemplo, se proporciona una tira reactiva, en las que la tira reactiva comprende una o más fundas de pipeta que tienen una primera longitud más larga y que tienen pares de aberturas de funda de pipeta a lo largo de la longitud más larga de la funda; y una o más fundas de pipeta que tienen una segunda longitud más corta y sin agujeros moldeados o pares de aberturas de funda de pipeta. Sin embargo, en algunas realizaciones, tanto las fundas de pipeta más largas como las más cortas pueden comprender por lo menos un agujero 180 moldeado desemparejado, o por lo menos un par de aberturas de funda de pipeta. En algunas realizaciones, la funda de pipeta más larga puede comprender más agujeros 180 moldeados desemparejados o pares de aberturas de funda de pipeta que la funda de pipeta más corta. A modo de ejemplo, una funda de pipeta más corta puede contener uno o dos agujeros 180 moldeados o uno o dos pares de aberturas de funda de pipeta, y una funda de pipeta más larga puede contener tres o cuatro agujeros 180 desemparejados, o tres o cuatro pares de aberturas de funda de pipeta.

Como se muestra en la FIGURA 3, las fundas 120 de pipeta están cerradas en su base, lo que proporciona espacio

para recoger cualquier líquido o goteo de las puntas de pipeta después del uso. Debido a que las fundas de pipeta individuales están sustancialmente separadas, por ejemplo, por una pared

5 Como se discutió anteriormente, las tiras reactivas descritas aquí comprenden preferentemente uno o más receptáculos 150. Los receptáculos 150 de la tira reactiva se pueden configurar para aceptar tubos de reactivos que contienen, respectivamente, cantidades suficientes de uno o más reactivos usados para preparar y/o procesar las muestras biológicas y/o medioambientales. En algunas realizaciones, los reactivos pueden estar en forma sólida, tal como en forma liofilizada, para llevar a cabo la preparación y/o procesado de muestras, por ejemplo, el aislamiento de ácidos nucleicos de una muestra para crear una muestra apropiada para el ensayo de ácido nucleico ("NAT") que está asociado al soporte. En algunas realizaciones, los reactivos pueden estar en forma líquida.

10 El uno o más receptáculos 150 pueden tener el mismo tamaño y forma, o pueden ser de diferentes tamaños y formas entre sí. Se muestra que los receptáculos 150 tienen fondos abiertos, pero no están limitados a tales topologías, y se puede cerrar aparte de la entrada 220 en el lado superior de la tira 110. Preferentemente, los receptáculos 150 están configurados para aceptar los recipientes, vasijas o tubos comúnmente usados en el campo del análisis de laboratorio, o recipientes configurados apropiadamente para su uso con el presente soporte. Los tubos 160 de reactivo que no están integrados en la tira 110 se pueden almacenar de este modo separadamente de las tiras de reactivo, y se pueden insertar justo antes de su uso. Esto es ventajoso ya que diferentes reactivos (por ejemplo, reactivos de extracción de ácido nucleico frente a PCR) pueden requerir diferentes condiciones de almacenamiento. Por ejemplo, los reactivos liofilizados pueden ser sensibles a la humedad y requieren diferentes condiciones de almacenamiento que, por ejemplo, un tampón de lisis. El diseño de inserción de los tubos de reactivo también ofrece versatilidad ya que los tubos que contienen diferentes reactivos se pueden cargar en la tira 100 de reactivo, dependiendo del diferente tipo de preparación/procesado que el usuario desee realizar en la muestra.

15 Las tiras descritas aquí pueden incluir un borde 190 delantero. El borde 190 delantero se puede configurar para facilitar el manejo por parte del usuario. El borde 190 delantero también se puede configurar para facilitar la inserción y/o posición apropiada de la tira 100 de reactivos, en, por ejemplo, un dispositivo automático de preparación y procesado. El borde 190 delantero puede comprender ciertas características de identificación, tales como un color, código de barras, RFID o similares para facilitar la identificación y/o el seguimiento de las tiras 100 reactivas individuales.

20 En algunas realizaciones, la tira 100 reactiva comprende un miembro de registro tal como una clave mecánica 250. Típicamente, tal clave es parte de la tira 110, por ejemplo, parte del borde 190 delantero o similares. Una clave mecánica asegura que el soporte sea aceptado por un miembro complementario en, por ejemplo, un estante de soporte o una plataforma de recepción de un aparato que controla las operaciones de pipeteo en los reactivos en el soporte. Una clave 250 mecánica es normalmente un recorte de forma particular que coincide con un recorte o saliente correspondiente en un aparato de recepción. De este modo, la tira 100 reactiva puede comprender una clave 250 mecánica que comprende un par de recortes rectangulares en un extremo de la tira 110. Esta característica, como se muestra, proporciona adicionalmente una pestaña mediante la cual un usuario puede conseguir una sujeción apropiada cuando inserta y retira el soporte en un estante u otro aparato. El experto en la técnica apreciará que la ubicación de la característica de la clave 250 mecánica puede ser diferente a la mostrada en las Figuras proporcionadas aquí. Por ejemplo, la clave 250 mecánica puede estar situada en el otro extremo de la tira 110 en lugar del borde 190 delantero. En algunas realizaciones, la clave 250 es un corte en ángulo que facilita la inserción del soporte en un estante, así como asegura un buen registro en la misma cuando se apoya en un recorte en ángulo complementario en un área empotrada configurada para recibir el soporte. Otras variaciones de una clave mecánica son, por supuesto, consistentes con la presente descripción: por ejemplo, recortes curvados, o varias combinaciones de muescas o salientes, todo facilitaría el registro seguro del soporte.

25 En algunas realizaciones, la tira reactiva puede comprender un identificador fijado a la tira 100. El identificador puede ser una etiqueta, tal como una etiqueta grabable, un código de barras, un código de barras bidimensional o una etiqueta RFID. El identificador puede ser, por ejemplo, con el fin de revelar rápidamente qué combinación de reactivos está presente en el soporte y, de este modo, para qué tipo de protocolo de preparación de muestra se pretende. El identificador también puede indicar el lote del que se fabricó el soporte, con fines de control de calidad o de mantenimiento de registros. El identificador también puede permitir que un usuario identifique un soporte particular con una muestra particular.

30 Como se discutió anteriormente, los tubos de reactivo 140, 160, tales como los que contienen los reactivos liofilizados, se pueden sellar por sus partes superiores mediante una lámina metálica, tal como una lámina de aluminio, sin una capa de revestimiento de plástico, como se describe adicionalmente aquí. Los tubos 160 de reactivo que contienen reactivos se pueden proporcionar en forma de tubos individuales o múltiples tubos que comprenden recipientes completamente separados, en los que los recipientes están unidos entre sí, por ejemplo, por medio de un conector. Por ejemplo, en algunas realizaciones, más de un tubo 160 de reactivo (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más), se pueden proporcionar conjuntamente, en las que los tubos de reactivo se insertan en su lugar juntos en receptáculos 150 adyacentes. A modo de ejemplo, una pluralidad de tubos

160 de reactivo que contienen reactivos específicos para un ensayo de NAT particular (por ejemplo, que contiene cebadores de amplificación y/o sondas y/o ácidos nucleicos de control específicos y liofilizados) se pueden unir conjuntamente, e insertar fácilmente en una tira 110 conFiguraurada para recibir la pluralidad de tubos de reactivo separados unidos conjuntamente. En otras realizaciones, los receptáculos están conFiguraurados tal que los tubos 160 de reactivo se pueden insertar individualmente en cada receptáculo 150.

Los tubos 140 de reactivo integrados, y/o los tubos 160 de reactivo de inserción que contienen diferentes reactivos pueden ser de diferentes colores, o estar codificados por colores para una fácil identificación por parte del usuario. Por ejemplo, los tubos 140 de reactivos integrados de codificación por colores pueden ser útiles para distinguir diferentes tipos de tiras reactivas unificadas, por ejemplo, que se pueden usar en diferentes preparaciones de muestra. En el caso de los tubos 160 de reactivo insertados, el color que codifica los tubos se puede usar para distinguir diferentes reactivos entre sí. A modo de ejemplo, en el caso de tiras reactivas unificadas usadas para aislamiento de ADN y la generación de una muestra preparada para PCR, se pueden usar diferentes tubos 160 de reactivo codificados por colores para distinguir los tubos usados con relación a diferentes NATs, por ejemplo, que contienen diferentes pares de cebadores, sondas y similares. Por ejemplo, pueden estar hechos de diferentes materiales de color, como plástico tintado, o pueden tener algún tipo de etiqueta de identificación, como una franja o punto de color. También pueden tener una etiqueta impresa en el costado y/o pueden tener un identificador tal como un código de barras en la capa de sellado en la parte superior. En algunas realizaciones, los tubos de proceso 130 y/o de reactivo 140, 160 pueden ser translúcidos.

Las tiras 100 reactivas se muestran conFigurauradas con una cámara 200 de residuos, que tiene una abertura 210 de entrada de residuos en el lado superior de la tira 110. La cámara 200 de residuos es opcional y, en realizaciones en las que está presente, está conFiguraurada para recibir reactivos líquidos usados. En otras realizaciones, cuando no está presente, los reactivos líquidos usados se pueden transferir y desechar en un lugar fuera del soporte, tal como, por ejemplo, un tubo de muestra que contenía la muestra original cuyos contenidos se están analizando. La cámara 200 de residuos se muestra como parte de un conjunto que comprende adicionalmente dos o más tubos 140 de reactivo. Se entenderá que dicha disposición se realiza por conveniencia, por ejemplo, de fabricación; son posibles otras ubicaciones de la cámara 200 de residuos, como lo son las realizaciones en las que la cámara 200 de residuos es adyacente a un tubo 140 de reactivo, pero no está conectado a ella de otra manera que vía la tira 110.

El soporte es típicamente tal que la tira 110, la(s) funda(s) 120 de pipeta, el tubo 130 de proceso, los dos o más tubos 140 de reactivo y la cámara de residuos (si está presente) están hechos de una sola pieza, hecha de un material tal como polipropileno. Como se discutió en otra parte anteriormente, el diseño de las realizaciones descritas aquí ventajosamente facilita la fabricación de una tira reactiva unificada a partir de, por ejemplo, un molde de inyección.

Las Figauras y 1G y 2C muestran el lado 320 inferior de la tira 100 reactiva. Como se muestra en la Figauras 2C, el lado inferior 320 puede comprender puntales 300, que proporcionan estabilidad y flexibilidad.

La Figauras 1H muestra una vista de un corte de una punta 360 de pipeta contenida en una de las fundas 120 de pipeta.

Aunque las Figauras proporcionadas aquí muestran una tira que está conFiguraurada de modo que la una o más fundas de pipeta, el uno o más receptáculos, y las respectivas aberturas del tubo de proceso, y los tubos de reactivo, están todos dispuestos linealmente con respecto unos de otros (es decir, sus puntos medios se encuentran en el mismo eje), el experto en la materia apreciará que los presentes soportes no están limitados a conFigurauraciones particulares de receptáculos, cámaras de residuos, tubos de proceso, fundas de pipeta y tubos de reactivo. Por ejemplo, algunas realizaciones proporcionan una tira reactiva más corta, por ejemplo, con aberturas escalonadas, en la que algunas aberturas para reactivo, tubo de proceso o aberturas para punta de pipeta ocupan posiciones "fuera del eje". Los diversos receptáculos, etc., tampoco necesitan ocupar las mismas posiciones unos respecto de los otros como se muestra en las Figauras 1-3, en las que el tubo de proceso está dispuesto aproximadamente cerca del medio del soporte, los reactivos líquidos se almacenan en receptáculos montados en un lado del tubo de proceso, y los receptáculos que contienen reactivos sólidos se montan en el otro lado del tubo de proceso. De este modo, en las Figauras 1-3, el tubo de proceso está en un extremo de la tira, y la(s) funda(s) de pipeta están en el otro extremo, adyacentes, en una posición interior, a una cámara de residuos y dos o más tubos de reactivo. También son posibles otras disposiciones, tales como montar el tubo de proceso en un extremo del soporte, montar el tubo de proceso adyacente a las puntas de pipeta y la funda de punta de pipeta (como se describe adicionalmente aquí) y montar el tubo de residuos adyacente al tubo de proceso. Se entenderá que las conFigurauraciones alternativas de las diversas partes de la tira reactiva dan lugar únicamente a variaciones de forma y se pueden acomodar dentro de otras variaciones del aparato como se describe, que incluyen, pero no están limitadas a, conjuntos de instrucciones alternativas para la preparación y procesado automático de las muestras.

El tubo 130 de proceso también puede ser un tubo de inserción, en lugar de ser parte de una pieza integrada. El tubo 130 de proceso se puede usar para diversos procesos de mezcla y reacción que se producen durante la preparación de la muestra. Por ejemplo, la lisis celular puede ocurrir en el tubo 130 de proceso, al igual que la

extracción de ácidos nucleicos. El tubo 130 de proceso se coloca a continuación ventajosamente en una ubicación que minimiza, en general, las operaciones de movimiento de la cabeza de la pipeta implicadas en la transferencia de líquidos al tubo de proceso 130.

5 Los tubos 140 de reactivo están conFigurados típicamente para contener diversos reactivos líquidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las tiras reactivas pueden comprender tres tubos de reactivo, en las que a los tubos de reactivo individuales se suministra un tampón de lavado de muestra, un tampón de liberación de ácido nucleico y un tampón de neutralización de ácido nucleico, por ejemplo, para purificar ácidos nucleicos para ensayos NAT.

10 Los tubos 140 de reactivo que contienen líquidos o reactivos líquidos se pueden sellar con una estructura 400 de estratificado. La estructura de estratificado puede comprender una capa de sellado térmico, una capa de plástico tal como una capa de polipropileno y una capa metálica tal como lámina de aluminio, en el que la capa de termosellado está adyacente a uno o más tubos 140 de reactivo. La película de plástico adicional que se usa en un estratificado para receptáculos que contienen reactivos líquidos es típicamente para prevenir que el líquido entre en contacto con el aluminio.

15 Se describen realizaciones ejemplares de una estructura 400 estratificada, que difieren en sus estructuras de capa, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2009/0129978, incorporada aquí como referencia. En algunas realizaciones, la capa de termosellado de la estructura 400 estratificada puede estar hecha, por ejemplo, de una laca u otro polímero con un bajo punto de fusión, y localizada en la parte superior de la tira 100 reactiva cuando se aplica, como se muestra en la FIGURA 5A. La estructura 400 de estratificado puede incluir una capa 420 de plástico en la parte superior de la capa 410 de termosellado hecha de polipropileno, que tiene un grosor en el intervalo de 10-50 micras. La estructura 400 de estratificado también puede incluir una capa metálica en la parte superior de la capa de plástico, que comprende una capa de lámina 440 de aluminio unida a la capa 420 de plástico con una capa de adhesivo 430. Alternativamente, la capa metálica puede ser una capa metálica que se evapora o deposita catódicamente en su lugar directamente sobre la capa de plástico, como se muestra en la FIGURA 5B.

20 Los estratificados utilizados aquí facilitan el almacenamiento a más largo plazo porque el soporte incluye la presencia de reactivos liofilizados sellados así como líquidos sellados en estrecha proximidad, que normalmente es difícil de conseguir.

25 En una realización, las partes superiores de los tubos de reactivo tienen bordes biselados de modo que cuando una lámina de aluminio se une por calor a la parte superior, la masa fundida de plástico no sobrepasa el borde del tubo. Esto es ventajoso porque, si la masa fundida de plástico reduce el diámetro interno del tubo, causará interferencia con la punta de la pipeta durante el funcionamiento. En otras realizaciones, una porción 260 plana elevada facilita la aplicación y retirada del estratificado 400. La superficie 260 elevada, en el lado superior del miembro de conexión, y que rodea las aberturas de entrada a los tubos de reactivo y, opcionalmente, a la cámara de residuos, es una característica opcional del soporte.

30 La manera en que el líquido se pipetea es tal que una punta de pipeta que atraviesa la lámina irrumpe sin crear un sello alrededor de la punta de la pipeta. Tal sellado alrededor de la punta durante el pipeteo sería desventajoso debido a que es deseable una cierta cantidad de flujo de aire para la operación de pipeteo. En este caso, no se crea un sello porque la estructura 400 estratificada hace que la lámina perforada permanezca en la posición adoptada inicialmente cuando se perfora. Los cinco paneles superiores en la FIGURA 4 ilustran el pipeteo de un reactivo desde un tubo de reactivo sellado con un estratificado como se describe adicionalmente aquí. En A, la punta de la pipeta está colocada aproximadamente centralmente por encima del tubo 140 de reactivo que contiene el reactivo 270. En B, se baja la punta de la pipeta, usualmente se baja controladamente, dentro del tubo de reactivo, y al hacerlo perfora la lámina 280. La vista en despiece de este área muestra el borde del estratificado perforado que va a estar en contacto con la punta de la pipeta en la parte más ancha en la que penetra el tubo de reactivo. En C, la punta de la pipeta se retira ligeramente, manteniendo la punta dentro del volumen del reactivo 270. La vista en despiece muestra que la lámina perforada ha conservado la conFiguración que adoptó cuando se perforó y la punta de la pipeta descendió a su posición más profunda dentro del tubo de reactivo. En D, la punta de la pipeta absorbe el reactivo 270, posiblemente alterando su altura. En E, la punta de la pipeta se retira por completo del tubo de reactivo.

35 Los materiales de los diversos tubos y cámaras pueden estar conFigurados para tener por lo menos una lisura de la superficie interior y revestimiento superficial para reducir la unión de ácidos nucleicos y otras macromoléculas a los mismos. La unión de ácidos nucleicos no es deseada debido a la sensibilidad reducida que es probable que dé como resultado la subsecuente detección y análisis de los ácidos nucleicos que no son atrapados en la superficie del soporte. El tubo de proceso también puede tener una superficie de unión baja, y permite que las perlas magnéticas se deslicen hacia arriba y hacia abajo por la pared interior fácilmente sin adherirse a ella. Además, tiene un revestimiento superficial hidrófobo que permite una baja fricción estática del fluido y, por consiguiente, una baja unión de ácidos nucleicos y otras moléculas. Las tiras reactivas descritas aquí se pueden fabricar a partir de muchos

5 polímeros diferentes, que incluyen todos los termoplásticos, algunos termoendurecibles y elastómeros. Preferentemente, el material es apropiado para el moldeo por inyección. Los ejemplos no limitantes de polímeros útiles en la fabricación de las tiras descritas aquí incluyen, por ejemplo, polímeros epoxídicos y fenólicos, nylon, polietileno y polímeros de poliestireno, y similares. Preferentemente, las tiras reactivas están hechas de un plástico tal como polipropileno, y son de dimensiones que son rígidas, de modo que las tiras reactivas no se pandearán o flexionarán significativamente por su propio peso y no se deformarán fácilmente durante la manipulación y transporte de rutina, y de este modo no permitirán que los reactivos se derramen.

10 También se debería considerar consistente con la presente descripción que un soporte se puede configurar adicionalmente para aceptar una muestra, tal como en un tubo de muestra. De este modo, en las realizaciones descritas en otra parte aquí, un estante acepta varios tubos de muestra y varios soportes correspondientes de tal manera que los tubos de muestra y soportes se pueden cargar de forma separada e independientemente unos de otros. Sin embargo, en otras realizaciones, un soporte se puede configurar para aceptar también una muestra, por ejemplo en un tubo de muestra. Y de este modo, un estante complementario se configura para aceptar 15 varios soportes, en el que cada soporte tiene una muestra así como reactivos y otros artículos. En tal realización, el soporte está configurado de manera que la muestra es accesible para un verificador de identificación de la muestra.

Kits

20 Las tiras reactivas descritas aquí se pueden proporcionar en forma de un kit. Por ejemplo, las tiras reactivas individuales se pueden empaquetarse juntas o individualmente en una bolsa sellada, para reducir la posibilidad de que el aire y la humedad entren en contacto con los reactivos en el soporte. Tal bolsa sellada puede contener uno o más de los soportes descritos aquí, tal como 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 soportes.

25 El soporte también se puede proporcionarse como parte de un kit para llevar a cabo la preparación de muestras, en el que el kit comprende una primera bolsa que contiene uno o más de los soportes descritos aquí, cada uno de los soportes configurado con reactivos líquidos para, por ejemplo, lisis, lavado y liberación, y una segunda bolsa, que tiene una atmósfera inerte en su interior, y uno o más tubos de reactivo que contienen reactivos de PCR 30 liofilizados. Tal kit también se puede configurar para proporcionar el análisis de múltiples muestras y contener suficientes reactivos de PCR (u otros reactivos de amplificación, tal como para RT-PCR, amplificación mediada por transcripción, amplificación de desplazamiento de cadena, NASBA, amplificación dependiente de helicasa y otras familiares para uno de experiencia media en la técnica, y otras descritas aquí) para procesar tales muestras, y varios soportes individuales tales como 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 soportes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar la longitud de una punta de pipeta dentro de una funda (120) de pipeta de una tira (100) reactiva unificada, que comprende:
- 5 proporcionar una tira (100) reactiva unificada que comprende:
- una tira (100) con un lado (310) superior y un lado (320) inferior, que comprende:
- 10 un tubo (130) de proceso;
un receptáculo (150), que comprende una abertura a través de la tira (100) reactiva, en la que dicho receptáculo (150) está configurado para recibir un tubo (140) de reactivo;
- 15 una primera y una segunda funda (120) de pipeta, que comprende:
- una primera y segunda abertura (170) para punta de pipeta, respectivamente, cada una de las cuales comprende una abertura separada en el lado (310) superior de la tira (110), y en la que dicha primera y segunda abertura (170) para punta de pipeta están configuradas para la inserción de una primera y segunda punta de pipeta dentro de dicha primera y segunda funda (120) de pipeta, respectivamente, y en la que cada una de dicha primera y segunda funda (120) de pipeta está configurada para rodear sustancialmente la longitud de la primera y segunda punta de pipeta, respectivamente, cuando está presente en la primera y segunda funda (120) de pipeta;
- 20 un agujero moldeado superior y un agujero moldeado inferior dentro de dicha primera funda (120) de pipeta, atravesando dichos agujeros moldeados superior e inferior una pared lateral de la primera funda (120) de pipeta, en la que dicho agujero moldeado superior está situado más próximo a la primera abertura (170) para punta de pipeta que dicho agujero moldeado inferior;
- 25 determinar si la primera punta de pipeta se extiende dentro de dicha primera funda (120) de pipeta desde la primera abertura (170) para la punta de pipeta hasta el agujero moldeado superior; y determinar si la primera punta de pipeta se extiende dentro de dicha primera funda (120) de pipeta desde la primera abertura (170) para la punta de la pipeta hasta el agujero moldeado inferior.
- 30
2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha determinación comprende la inspección visual del interior de la funda (120) de pipeta a través de dicho agujero moldeado superior y dicho agujero moldeado inferior.
- 35
3. El método de la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente un segundo agujero moldeado, en el que el agujero moldeado superior y el segundo agujero moldeado están presentes en lados opuestos, y equidistantes de la parte superior de la primera funda (120) de pipeta.
- 40
4. El método de la reivindicación 3, en el que determinar si una punta de pipeta se extiende dentro de dicha primera funda (120) de pipeta desde la primera abertura (170) para la punta de la pipeta hasta el agujero moldeado superior comprende:
- 45 hacer pasar luz a través del agujero moldeado superior; y detectar si la luz pasa a través del segundo agujero moldeado.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha determinación comprende:
- 50 proporcionar un haz óptico a través de dicho agujero moldeado superior;
proporcionar un haz óptico a través de dicho agujero moldeado inferior;
determinar la reflexión u obstrucción del primer y segundo haz óptico como indicativa de la presencia o ausencia de una punta de pipeta que se extiende dentro de dicha primera funda (120) de pipeta a la distancia desde la abertura (170) para la punta de pipeta hasta el primer agujero moldeado y el segundo agujero moldeado respectivamente.
- 55
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los agujeros moldeados están presentes en forma de pares de aberturas de funda, un par superior de aberturas de funda de pipeta y un par inferior de aberturas de funda de pipeta dentro de dicha primera funda (120) de pipeta, en el que dicho par superior de aberturas de funda de pipeta está situado más próximo a la primera abertura (170) para punta de pipeta que dicho par inferior de aberturas de funda de pipeta.
- 60
7. El método de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente un tercer par de aberturas de funda de pipeta situado a lo largo de la longitud de la primera funda de pipeta entre el par superior de aberturas de funda de pipeta y el par inferior de aberturas de funda de pipeta, comprendiendo el tercer par de aberturas de funda de pipeta un
- 65

primer y segundo agujero moldeado que atraviesan la pared lateral de la primera funda de pipeta, el primer y segundo agujero moldeado de dicho par de aberturas de funda de pipeta situados en lados opuestos de la primera funda de pipeta.

5 8. El método de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente
 proporcionar luz a través del agujero moldeado superior de dicho par superior de aberturas de funda de pipeta;
 proporcionar luz a través del agujero moldeado inferior de dicho par inferior de aberturas de funda de pipeta;
 detectar si se obstruye el paso de dicha luz a través de un segundo agujero moldeado de dicho par superior de
 10 aberturas de funda de pipeta, y
 detectar si se obstruye el paso de dicha luz a través de un segundo agujero moldeado de dicho par inferior de
 aberturas de funda de pipeta, en el que la obstrucción de dicha luz a través del segundo agujero moldeado del par
 superior de aberturas de funda de pipeta y el paso de dicha luz a través de dicho segundo agujero moldeado de
 dicho par inferior de aberturas de funda de pipeta
 15 indica que la primera punta de pipeta dentro de dicha primera funda (120) de pipeta tiene una longitud que no se
 extiende hacia abajo hasta el par inferior de aberturas de funda de pipeta cuando se inserta en la primera funda
 (120) de pipeta.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende adicionalmente transmitir y detectar luz que
 20 entra o sale de los agujeros moldeados de pares de aberturas usando sensores ópticos.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la primera punta de pipeta altera la reflexión o la
 obstrucción de luz dirigida a través de un agujero moldeado, indicativa de la presencia o ausencia de la primera
 punta de pipeta que se extiende dentro de dicha primera funda (120) de pipeta hasta la distancia de la abertura (170)
 para la punta de pipeta hasta el agujero moldeado.

25 11. Una tira (100) reactiva unificada, que comprende:

una tira (110) con un lado (310) superior y un lado (320) inferior, que comprende:

30 una primera y una segunda funda (120) de pipeta, que comprende:

lados opuestos, una primera y segunda abertura (170) para punta de pipeta, respectivamente,
 cada una de las cuales comprende una abertura separada en el lado (310) superior de la tira
 (110), y en la que dicha primera y segunda aberturas (170) para punta de pipeta están
 35 conFiguradas para la inserción de una primera y segunda punta de pipeta dentro de dichas
 primera y segunda fundas (120) de pipeta, respectivamente, y en la que cada una de dichas
 primera y segunda fundas (120) de pipeta está conFigurada para rodear sustancialmente la
 longitud de una primera y segunda punta de pipeta, respectivamente, cuando están presentes
 en la primera y segunda fundas (120) de pipeta, y
 40 un agujero moldeado superior y un agujero moldeado inferior dentro de dicha primera funda
 (120) de pipeta, atravesando dicho primer y segundo agujero moldeado una pared lateral de la
 primera funda (120) de pipeta, en la que dicho agujero moldeado superior está situado más
 próximo a la primera abertura (170) para punta de pipeta que dicho agujero moldeado inferior;

45 un tubo (130) de proceso; y
 un receptáculo (150), que comprende una abertura a través de la tira (100) reactiva,
 en la que dicho receptáculo (150) está conFigurado para recibir un tubo (140) de reactivo.

50 12. La tira reactiva unificada de la reivindicación 11, en la que dichas primera y segunda fundas de pipeta son de
 diferentes longitudes, que se extienden desde la primera y segunda aberturas para punta de pipeta,
 respectivamente.

13. La tira reactiva unificada de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en la que la primera funda de pipeta
 55 sustancialmente rodea los lados y fondo de la primera punta de pipeta, cuando está presente dentro de la primera
 funda de pipeta.

14. La tira reactiva unificada de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el agujero moldeado superior
 está situado a lo largo de la longitud de la primera funda de pipeta tal que cuando una primera pipeta se inserta
 dentro de la primera funda de pipeta, por lo menos una porción de la primera punta de pipeta sobrepasa y se solapa
 60 con el agujero moldeado superior dentro de la primera funda de pipeta.

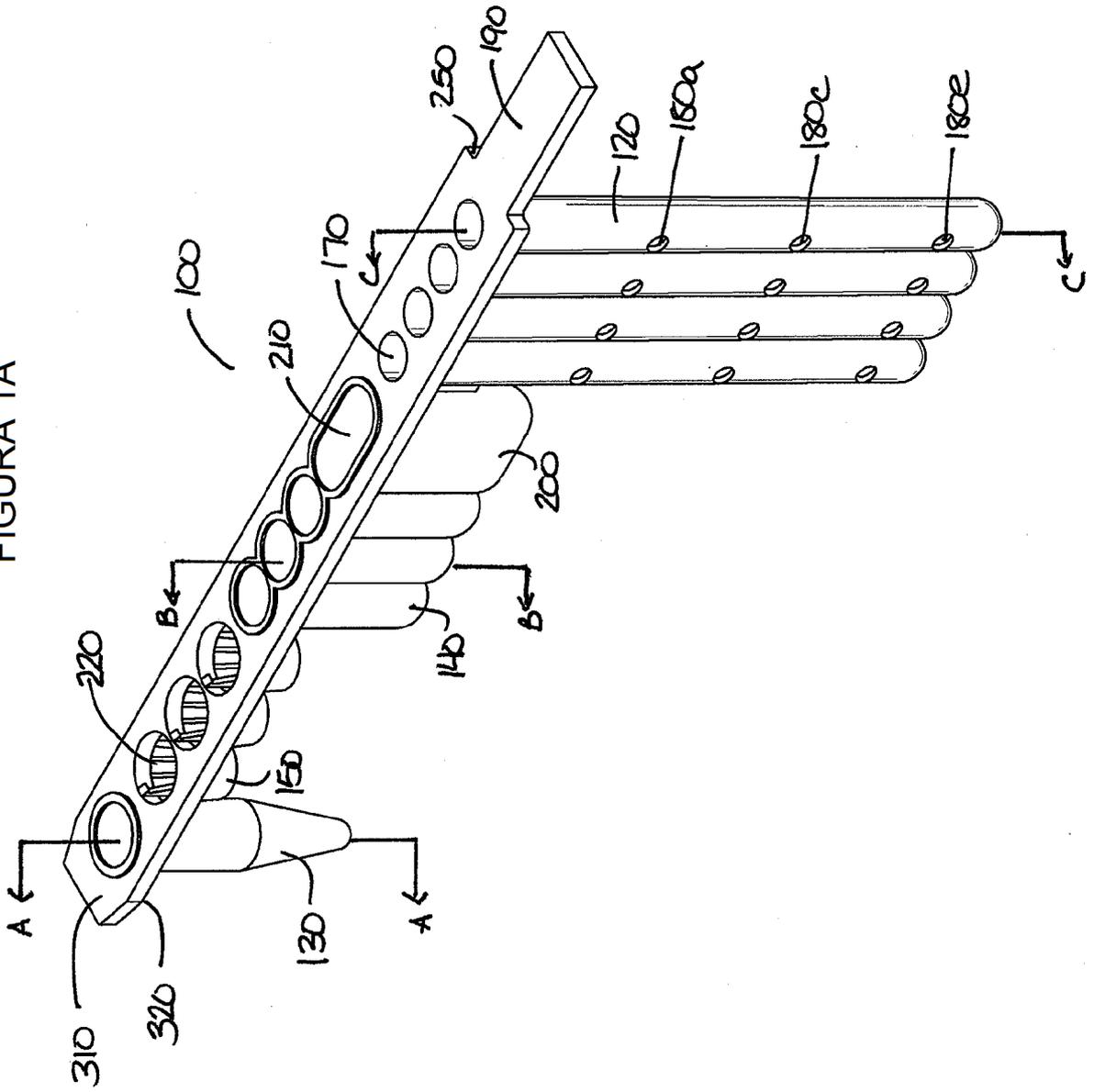
15. La tira (100) reactiva unificada de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en la que dichas primera y segunda
 aberturas (170) para punta de pipeta están situadas en posiciones adyacentes a lo largo del lado (310) superior de la
 tira (110).

65

5 16. La tira (100) reactiva unificada de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en la que los agujeros moldeados están presentes en forma de pares de aberturas de la funda, un par superior de aberturas de funda de pipeta y un par inferior de aberturas de funda de pipeta dentro de dicha primera funda (120) de pipeta, en la que dicho par superior de aberturas de funda de pipeta está situado más próximo a la primera abertura (170) para punta de pipeta que dicho par inferior de abertura de funda de pipeta.

10 17. La tira reactiva unificada de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente un tercer par de aberturas de funda de pipeta situadas a lo largo de la longitud de la primera funda de pipeta entre el par superior de aberturas de funda de pipeta y el par inferior de aberturas de funda de pipeta, comprendiendo el tercer par de aberturas de funda de pipeta un primer y un segundo agujero moldeado que atraviesan la pared lateral de la primera funda de pipeta, estando el primer y segundo agujero moldeado de dicho tercer par de aberturas de funda de pipeta situados en lados opuestos de la primera funda de pipeta.

FIGURA 1A



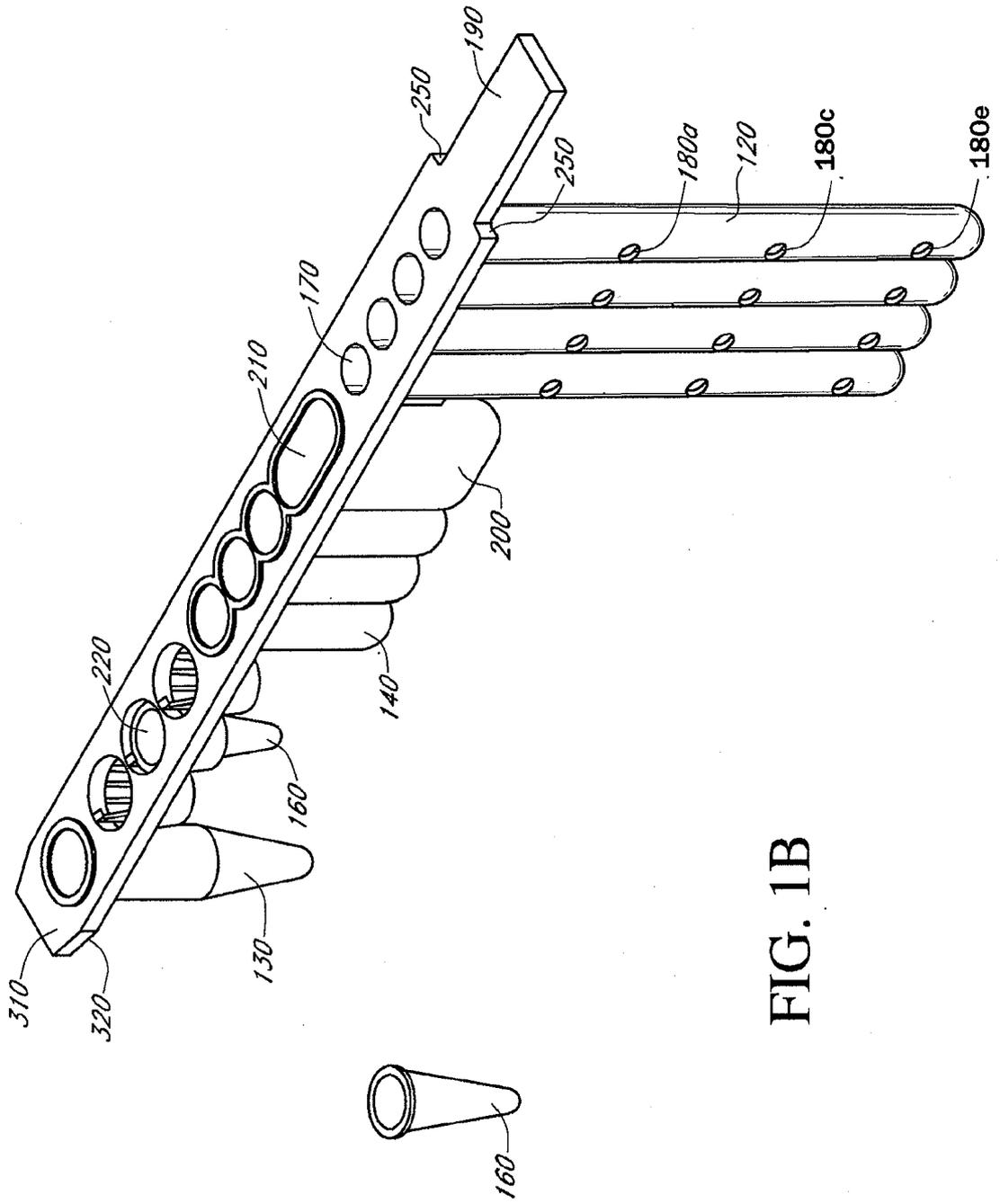


FIG. 1B

FIG 1E

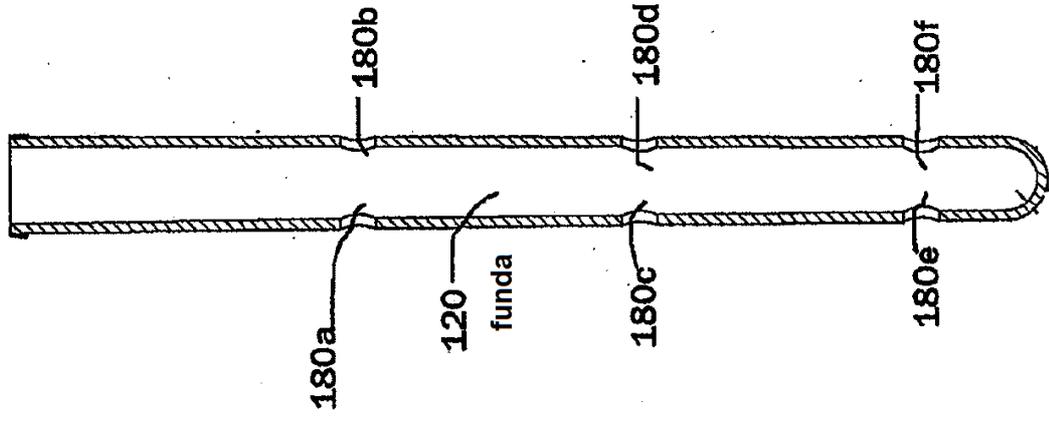


FIG 1D

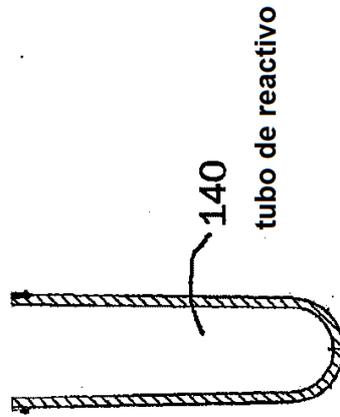


FIG 1C

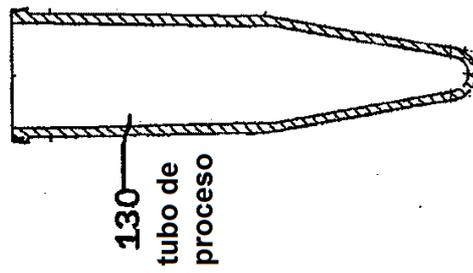
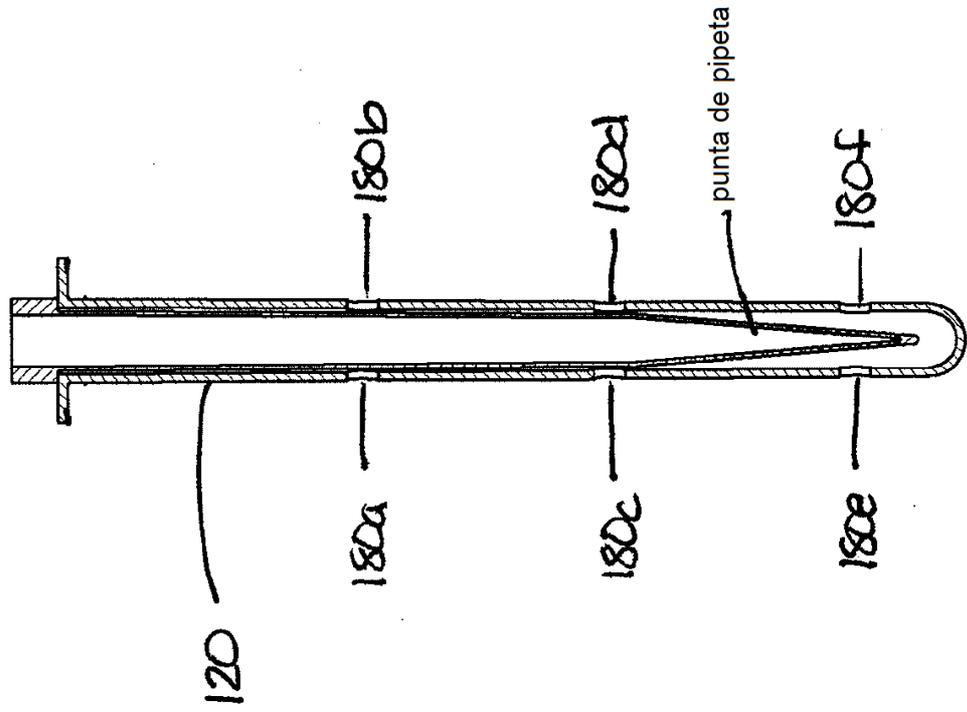


FIGURA 1H



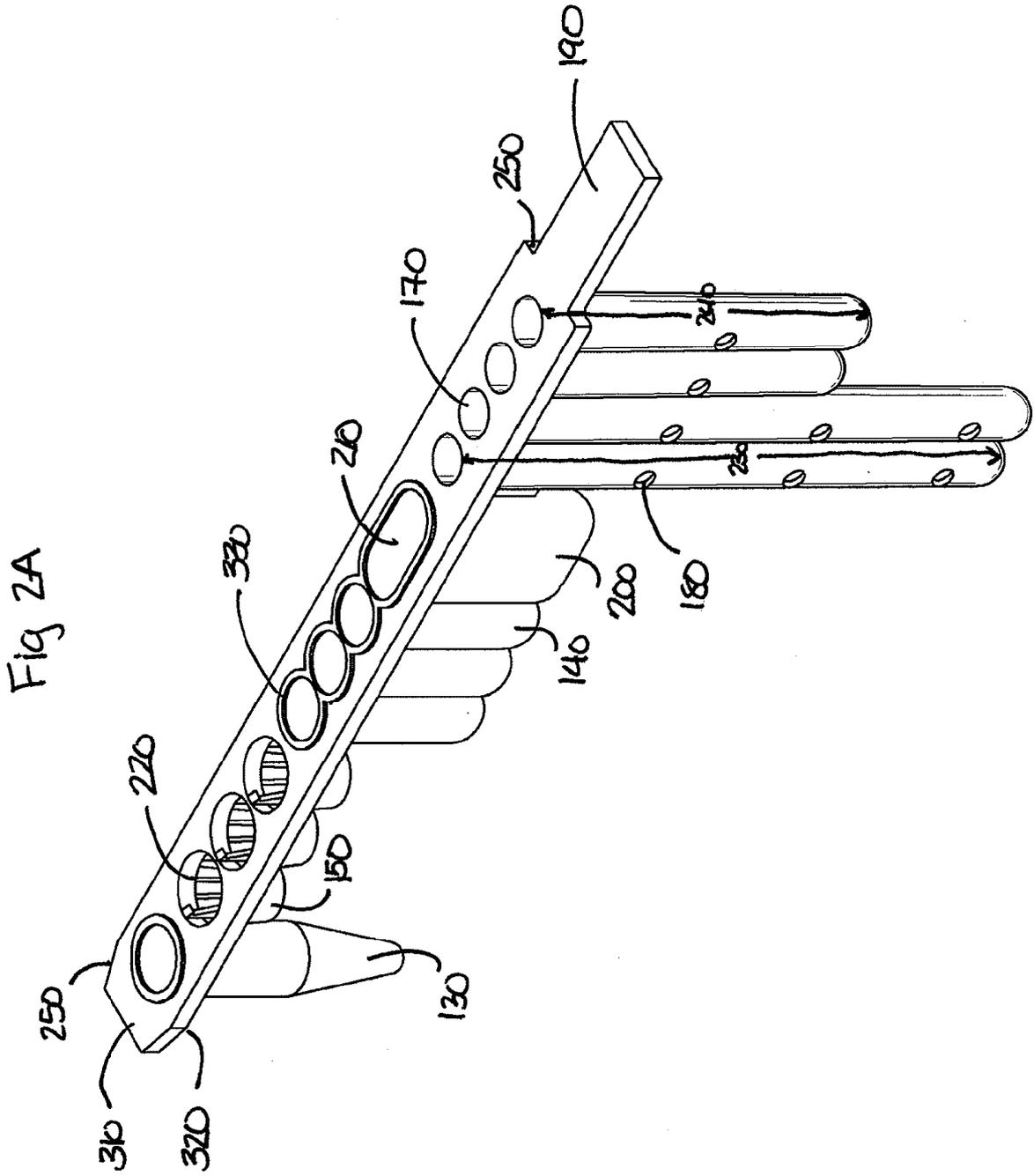


Fig 2B

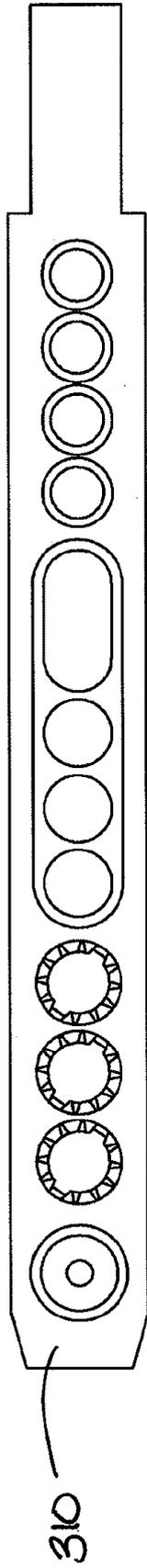


Fig 2C

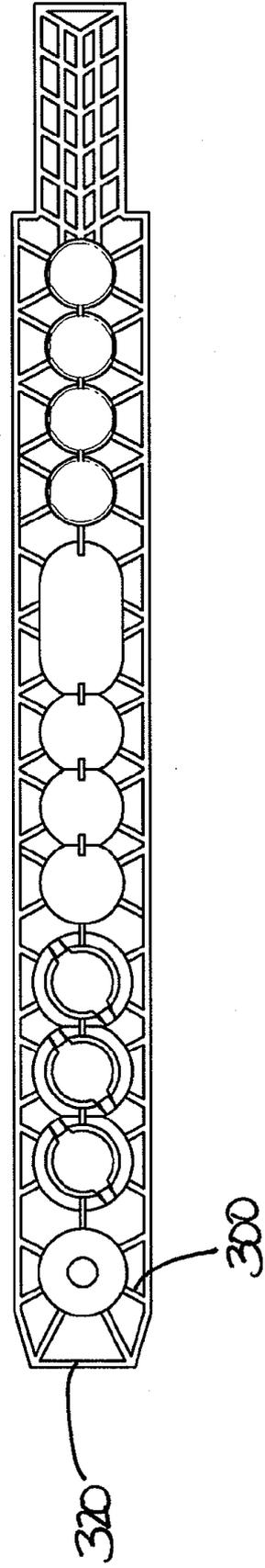


FIG 3

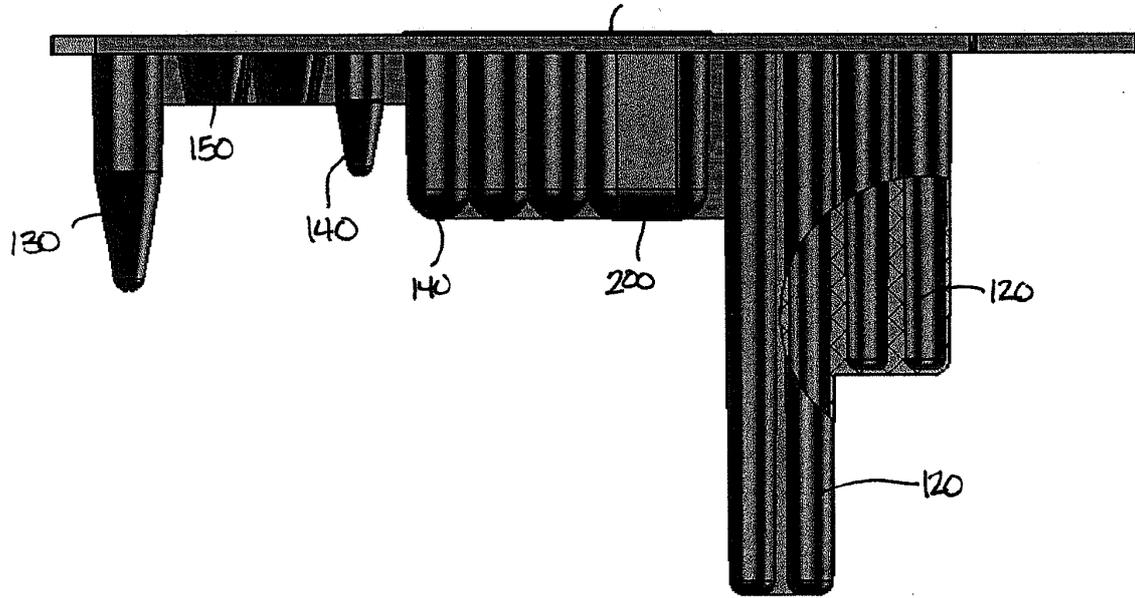


Fig 4

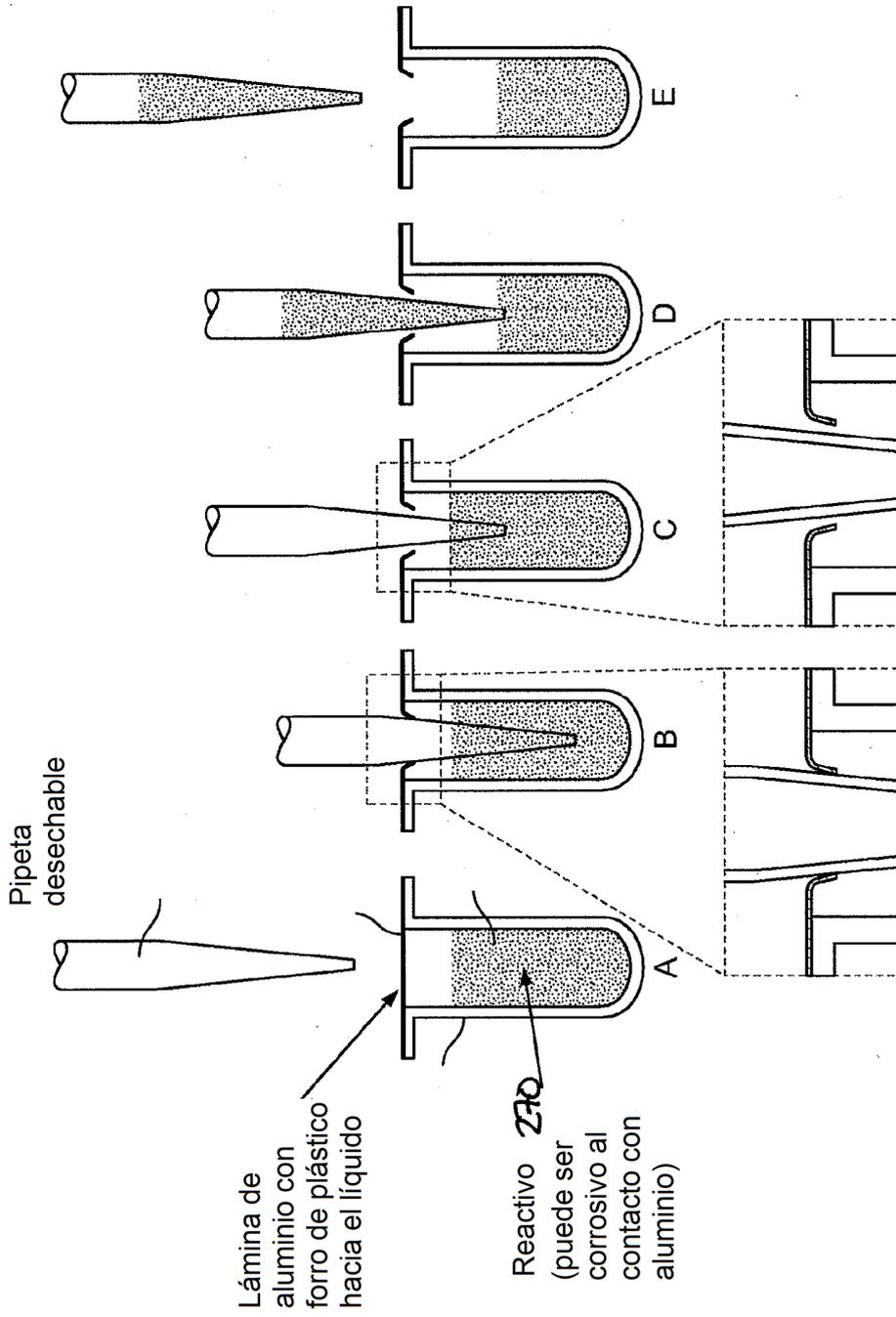


Fig 5A

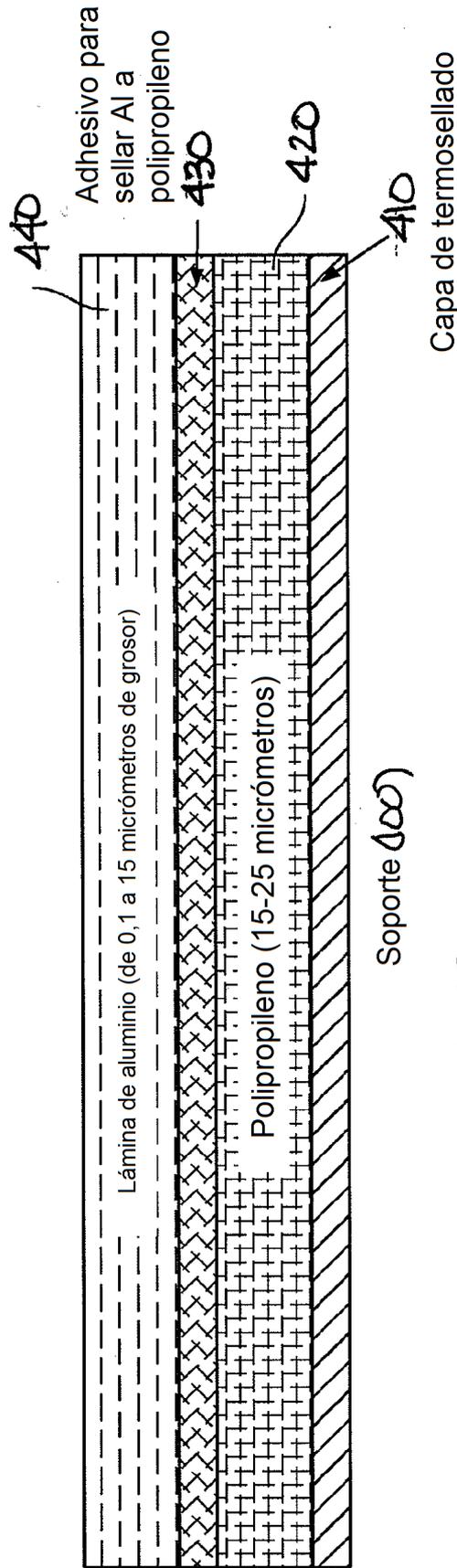


Fig 5B

