

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 250**

51 Int. Cl.:

G01F 23/26 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2008 PCT/US2008/067738**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2008 WO09002868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08771638 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2167924**

54 Título: **Monitor del volumen de dispensación para matrices**

30 Prioridad:

22.06.2007 US 945688 P

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**BERNDT, KLAUS W. y
JAUNZEMIS, ANDRIS J.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 770 250 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

Monitor del volumen de dispensación para matrices

Campo de la invención

5 La invención presente se refiere a métodos y aparatos para dispensar con precisión un pequeño volumen predeterminado de reactivos líquidos a recipientes abiertos. En una realización, la invención presente se refiere a métodos y aparatos para determinar el volumen de reactivos líquidos que se dispensan a matrices bidimensionales de pocillos abiertos.

Antecedentes de la invención

10 La dispensación de gotas de reactivo de pequeño volumen con alta precisión representa un paso importante en el proceso de la producción de ensayos de diagnóstico médico que frecuentemente se basan en el uso de matrices bidimensionales de pocillos abiertos, tales como placas de microtitración. Algunos ejemplos de tales sistemas de dispensación en uso se describen en las siguientes referencias de documentos de patente: 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, US 6,851,778, US 6,875,404, US 2001/0016177 A1, WO 98/09151, WO 00/51736, WO 15 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, JP 2006058188 A. El documento JP H11 14430, publicado el 22 de enero de 1999, describe un aparato dispensador que utiliza un sensor de nivel de líquido del tipo capacitivo para medir el nivel de líquido que tiene un electrodo de detección dispuesto sobre un recipiente con un orificio y en el que el electrodo inferior rodea la superficie inferior de un orificio del recipiente. El sensor mide la capacitancia total (es decir, la capacidad electrostática C2 del material líquido, la capacidad electrostática C3 del recipiente de reacción y la capacidad parásita CG1 del nivel de líquido del reactivo).

20

Sin embargo, la determinación precisa del volumen realmente dispensado a cada uno de los pocillos individuales de una matriz sigue siendo un problema.

25 En los sistemas de dispensación basados en agujas, la cantidad objeto de líquido que sale del espacio interior de la aguja está, en muchos casos, muy bien controlada, por ejemplo, por el movimiento específico de un pistón de dispensa, mediante la utilización de bombas especializadas con capacidad de dosificación precisa, o mediante la aplicación de dispositivos piezoeléctricos que producen un desplazamiento de volumen definido. Sin embargo, la cantidad de líquido que realmente llega al pocillo receptor puede variar, porque parte del líquido que sale del espacio interior de la aguja es arrastrada a lo largo del diámetro exterior de la aguja de dispensación, formando así una pequeña cantidad de líquido que se pierde por el acto de dispensación particular. Este mecanismo puede repetirse en uno o más actos de dispensación sucesivos y, en consecuencia, una cantidad sustancial de líquido puede acumularse en el diámetro exterior de la aguja. Una vez que se acumula una cantidad crítica de líquido, este líquido se une a una gota dispensada, generando un volumen dispensado real que excede significativamente el volumen dispensado objeto.

30

35 En ciertas disposiciones de dispensación, donde el mecanismo de dispensación no puede generar una fuerza de cizalla adecuada para escindir una gota, la gota dispensada no es eyectada libremente al entrehierro, sino que es puesta en contacto con el fondo del pocillo receptor, mientras todavía está en contacto con la aguja de dispensación. Este modo de dispensación, que se llama modo de contacto ("touch-off"), ofrece la posibilidad de obtener una distribución muy uniforme del líquido dispensado sobre el fondo del pocillo, en particular para volúmenes de gotas por debajo de 10 [mu]L. El modo de dispensación de contacto puede además causar que una cierta cantidad de líquido se acumule y sea arrastrado hacia arriba sobre el diámetro exterior de la aguja de dispensación si no se mantienen las condiciones óptimas de contacto.

40

45 Cuando el líquido de muestra es aspirado en una aguja de dispensación, la aguja tiene que hacer contacto con el líquido en el depósito de suministro. Cuando la aguja es retirada del depósito después del paso de aspiración, el líquido residual del depósito de suministro puede permanecer en el exterior de la aguja de dispensación. También es probable que dicho líquido pueda unirse al líquido dispensado en el paso de dispensación que sigue al paso de aspiración, creando una gota de volumen incorrecto.

Por tanto, se requiere un aparato y un método para una determinación precisa del volumen de reactivo líquido realmente dispensado a cada pocillo individual de una matriz de pocillos abiertos bidimensional.

50 La patente de los EE. UU. Nº 5,314,825 describe un analizador químico que usa la capacitancia y una pipeta móvil para determinar el nivel de líquido. La publicación de patente de los EE. UU. Nº 2005/001900 describe un dispositivo de detección de capacitancia para controlar el volumen de líquido en las cámaras de una tarjeta de análisis. La patente de los EE. UU. Nº 5,254,311 describe un medidor de nivel de líquido que detecta el nivel de líquido mediante la detección de la capacitancia electrostática.

Compendio de la invención

Las diversas realizaciones de la invención presente superan los problemas mencionados anteriormente al proporcionar un método y un aparato que monitoriza el volumen dispensado para determinar con precisión el volumen de líquido reactivo dispensado, por ejemplo, a cada pocillo individual de una placa de ensayo. La invención está definida por el monitor del volumen de dispensación que tiene las características descritas en la reivindicación 1 y por un método para determinar un volumen de líquido dispensado según se define en la reivindicación independiente 14. Se describen realizaciones adicionales en las reivindicaciones dependientes. Según se usa en la memoria presente, la expresión placa de ensayo significa una matriz bidimensional de pocillos abiertos dentro de una bandeja eléctricamente no conductora, por ejemplo, una placa de microtitración, una placa de cultivo de tejidos, desechable o similares, aunque otras configuraciones pueden estar disponibles.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 es una vista en sección transversal de una configuración de electrodo cilíndrico según una realización de la invención.

La Figura 2 muestra una configuración eléctrica básica para determinar el volumen dispensado, según una realización de la invención presente.

La Figura 3 representa un diagrama de un circuito eléctrico para determinar el volumen dispensado, según una realización de la invención presente.

La Figura 4 muestra una función de transferencia teórica del diagrama de circuito de la Figura 3.

La Figura 5 muestra un gráfico que refleja los valores de la capacitancia estimada de los cuatro elementos capacitivos de la configuración del electrodo cilíndrico según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 6 muestra un gráfico que refleja la capacitancia total (curva E) de la configuración del electrodo cilíndrico según se muestra en la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 7 muestra un gráfico que refleja la capacitancia total de una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 8 muestra un gráfico que refleja la capacitancia total de una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 9 muestra un gráfico que refleja el voltaje registrado usando el circuito eléctrico que se muestra en la Figura 2 en una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 10 muestra un gráfico de señales registradas para pocillos abiertos de un dispositivo de placa de ensayo de plástico, según una realización de la invención.

La Figura 11 muestra un gráfico de la magnitud de señal media de las ocho filas de la medición ilustrada en la Figura 10, según una realización de la invención.

La Figura 12 muestra un gráfico de las magnitudes de señal registradas a partir de la configuración del electrodo cilíndrico según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 13 muestra un gráfico de señales registradas frente al tiempo, según una realización de la invención.

La Figura 14 son gráficos de contorno de la distribución del campo eléctrico alrededor de la configuración del electrodo cilíndrico según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 15 muestra un gráfico de los valores de capacitancia estimados frente al volumen de líquido dispensado para las posiciones superiores del electrodo a varias alturas de un pocillo según la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 16 muestra un gráfico que representa la primera derivada de las curvas mostradas en la Figura 15, según una realización de la invención.

La Figura 17 son gráficos de contorno del campo eléctrico distribuido alrededor de un electrodo cilíndrico configurado según la Figura 1 de un volumen de líquido dispensado relativamente alto, según una realización de la invención.

La Figura 18 son gráficos de contorno del campo eléctrico distribuido alrededor de una configuración de electrodo cilíndrico donde el electrodo superior está biselado, usando un volumen dispensado relativamente alto, según una realización de la invención.

La Figura 19 muestra un gráfico de los valores de capacitancia estimados frente al volumen dispensado de un electrodo superior biselado según se muestra en la Figura 18, cuando está situado a varias alturas de un pocillo contra el electrodo superior según se muestra en la Figura 1, según una realización de la invención.

5 La Figura 20 muestra un gráfico que representa la primera derivada de los valores estimados de capacitancia frente al volumen de líquido dispensado para un electrodo superior biselado representado en la Figura 18, contra el electrodo superior según se representa en la Figura 1, según una realización de la invención.

La Figura 21 muestra un gráfico de la altura del líquido frente a la posición radial del pocillo para representar dos formas de menisco diferentes para un volumen de líquido dispensado a un pocillo abierto según la Figura 18, según una realización de la invención.

10 La Figura 22 muestra un gráfico de los valores estimados de capacitancia frente al volumen de líquido dispensado de un electrodo superior biselado según la Figura 18 según una realización de la invención.

La Figura 23 muestra gráficos de contorno de la distribución del campo eléctrico alrededor de una configuración de electrodo cilíndrico de un volumen de dispensación de líquido relativamente alto, según una realización de la invención.

15 La Figura 24 muestra un gráfico de los valores de capacitancia estimados frente al volumen dispensado de un electrodo superior biselado según se muestra en la Figura 18, contra un electrodo redondo superior según se muestra en la Figura 23, según una realización de la invención.

La Figura 25 muestra un monitor del volumen de dispensación que comprende una disposición de electrodos multiplexados para la interrogación de matrices de pocillos bidimensionales, según una realización de la invención.

20 La Figura 26 muestra una realización del monitor del volumen de dispensación multiplexado, similar a la disposición mostrada en la Figura 25, pero con los electrodos superiores activados eléctricamente en serie, y todos los electrodos inferiores planos conectados en paralelo con un voltímetro de RF.

La Figura 27 ilustra una secuencia de operación del monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención.

25 La Figura 28 muestra un monitor del volumen de dispensación que comprende una disposición de electrodos multiplexados/desmultiplexados para la interrogación de matrices de pocillos bidimensionales, según una realización de la invención.

La Figura 29 ilustra un esquema funcional que representa la disposición de condensador cilíndrico de la Figura 1 en comunicación con un procesador, según una realización de la invención.

30 La Figura 30 ilustra un diagrama de flujo que representa una secuencia de operación de un procesador, según una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

En los sistemas de dispensación basados en agujas, la cantidad objeto de líquido que sale del espacio interior de la aguja está, en muchos casos, muy bien controlada, por ejemplo, por el movimiento específico de un pistón de dispensación, utilizando bombas especializadas con capacidad de dosificación precisa, o mediante la aplicación de dispositivos piezoeléctricos que producen un desplazamiento de volumen definido. Sin embargo, la cantidad de líquido que realmente llega al pocillo receptor puede variar, porque parte del líquido que sale del espacio interior de la aguja es arrastrada a lo largo del diámetro exterior de la aguja de dispensación, formando así una pequeña cantidad de líquido que se pierde por el acto de dispensación particular. Esta ocurrencia puede repetirse en uno o más actos de dispensación sucesivos y, en consecuencia, una cantidad sustancial de líquido puede acumularse en el diámetro exterior de la aguja. Una vez que se acumula una cantidad crítica de líquido, este líquido se une a una gota dispensada, generando un volumen dispensado real que excede significativamente el volumen dispensado objeto.

En ciertas disposiciones de dispensación, donde el mecanismo de dispensación no puede generar una fuerza de cizalla adecuada para escindir una gota, la gota dispensada no es eyectada al entrehierro, sino que es puesta en contacto con el fondo del pocillo receptor, mientras aún está en contacto con la aguja de dispensación. Este modo de dispensación, que es llamado modo de contacto, ofrece la posibilidad de obtener una distribución muy uniforme del líquido dispensado en el fondo del pocillo, en particular para volúmenes de gotas por debajo de 10 μL . El modo de dispensación de contacto puede causar también que una cierta cantidad de líquido se acumule y sea arrastrada hacia arriba a lo largo del diámetro exterior de la aguja de dispensación si no se mantienen las condiciones óptimas de contacto.

50 Cuando el líquido de muestra es aspirado dentro de una aguja de dispensación, la aguja tiene que ponerse en contacto con el líquido del depósito de suministro. Cuando la aguja es retirada del depósito después de la etapa de aspiración, el líquido residual del depósito de suministro puede permanecer en el exterior de la aguja de dispensación. Es probable además que dicho líquido pueda unirse al líquido dispensado en un paso de dispensación que sigue al paso de aspiración, creando una gota de volumen incorrecto.

Este comportamiento es aplicable a la mayoría de los tipos de líquidos, incluidos 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 basada en el agua/suspensión o una solución/suspensión basada en hidrocarburos (por ejemplo, etanol). Un intervalo típico del volumen de dispensación objeto es de 0,5 μm a 100 μm . El tipo de recipiente en el que es dispensado el líquido es típicamente una matriz bidimensional de pocillos abiertos, tales como placas de microtitración o placas de ensayo, sin embargo, es aplicable cualquier recipiente de pequeño volumen.

A continuación se describen un aparato y métodos para una cuantificación precisa del volumen de reactivo líquido realmente dispensado a cada pocillo individual de una matriz bidimensional de pocillos abiertos según ciertas realizaciones de la invención.

Una porción de un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención está ilustrada en la Figura 1. El sensor, en este caso, es una configuración de electrodo cilíndrico. La configuración de electrodo cilíndrico 1 contiene un primer electrodo superior 5 dispuesto en el pocillo 3 de la matriz bidimensional de pocillos abiertos dentro de una bandeja eléctricamente no conductora, es decir, una placa de ensayo 2. El pocillo 3 contiene un volumen de líquido dispensado 4, que en el contexto de la invención presente puede ocupar solamente un porcentaje relativamente pequeño del volumen total del pocillo 3. La configuración del electrodo cilíndrico 1 comprende un segundo electrodo plano inferior 6 dispuesto adyacente a la superficie inferior exterior 11 de la placa de ensayo 2, debajo del pocillo 3. Debe tenerse en cuenta que el segundo electrodo 6 no tiene que estar conectado permanentemente a la placa de ensayo 2, por ejemplo, usando un adhesivo, pero debe estar dispuesto cerca de la superficie inferior exterior 11 de la placa de ensayo 2 debajo del pocillo 3. En otras palabras, esto significa que un monitor del volumen de dispensación, según una realización de la invención presente, puede tolerar espacios de aire pequeños e impredecibles en el intervalo de decenas de μm entre la superficie inferior exterior 11 de la placa de ensayo 2 y el segundo electrodo inferior 6. Este aspecto de tolerancia permite disponer una gran cantidad de placas de ensayo en serie en una estación de detección que comprende una matriz de electrodos inferiores 6, e insertar una matriz de electrodos superiores 5 en la matriz de los pocillos abiertos 3 para realizar mediciones de volumen de dispensación en todos los pocillos 3 de la placa de ensayo 2.

Según una realización de la invención presente, el volumen del líquido dispensado 4 en la Figura 1 se mide determinando el valor de la capacitancia de la configuración 1 del electrodo cilíndrico, y comparando el valor de la capacitancia medida con los valores de la capacitancia de referencia determinados anteriormente para volúmenes de reactivos líquidos dispensados conocidos. La comparación de los valores de capacitancia se puede conseguir, por ejemplo, mediante un procesador o un comparador 200. La Figura 29 ilustra un esquema funcional que representa la disposición del condensador cilíndrico de la Figura 1 en comunicación con un procesador 200, según una realización de la invención.

Según las realizaciones de la invención presente, se proporciona una configuración de electrodo 1 que produce un valor de capacitancia derivado principalmente de la magnitud del volumen de líquido dispensado 4 dentro de un pocillo, y que reduce el efecto de la constante dieléctrica del líquido dispensado y la forma de la superficie superior del volumen de líquido dispensado sobre el valor de capacitancia de la configuración de electrodo 1.

Las soluciones de reactivos líquidos 18 se basan frecuentemente en solventes como el agua o el etanol (ETOH). Estos solventes pueden tener constantes dieléctricas muy diferentes. Sin embargo, las realizaciones de la invención presente proporcionan una configuración de electrodo 1 cuyo valor de capacitancia depende solo en menor grado de la constante dieléctrica del volumen de líquido dispensado 4 a un pocillo. Esto puede ser conseguido insertando dicho electrodo superior cilíndrico 5 de perfil específico coaxialmente en cada pocillo en una posición definida por encima del fondo del pocillo, de manera que el valor de capacitancia global esté determinado predominantemente por el entrehierro entre el electrodo superior 5 y la superficie del líquido dispensado 4 a un pocillo, y solo en un grado mucho menor por la constante dieléctrica del componente líquido 4.

Se espera que el volumen de líquido dispensado 4 de la Figura 1 desarrolle una zona superficial superior curva, que es denominada menisco. La forma exacta del menisco depende de los parámetros característicos del material tanto del volumen de líquido dispensado 4 (por ejemplo, viscosidad) como de la placa de ensayo 2 (por ejemplo, energía superficial). Se conoce dentro de la técnica exponer la pared interior y el fondo del pocillo 3 a un tratamiento corona, que promueve la adhesión del líquido 4 a las paredes y al fondo del pocillo, y conseguir una distribución simétrica de la muestra líquida 4 dentro del pocillo 3.

El efecto de la forma del menisco del volumen de líquido dispensado 4 dentro de un pocillo sobre el valor de la capacitancia, puede ser mitigado seleccionando un electrodo superior 5 que tenga un diámetro que sea menor que el diámetro del pocillo 3, y seleccionando una sección de perfil inferior optimizada para el electrodo superior 5 que se asemeja a la forma de un menisco medio para los líquidos a dispensar. Es ventajoso un diámetro para el electrodo superior 5 correspondiente al 80% o menos del diámetro del pocillo. Los electrodos con un diámetro del 60% o incluso menos son típicamente adecuados y proporcionan valores de capacitancia determinados con la precisión adecuada en un corto período de tiempo.

Un pocillo según se muestra en la Figura 1 puede tener, por ejemplo, un diámetro de 3,66 mm y una altura de 2,8 mm, de manera que el volumen total del pocillo sea 29,4 μL . El volumen objeto a dispensar puede ser de 5 μL , lo que corresponde a solo el 17% del volumen global del pocillo. Una muestra de líquido dispensado con una forma de menisco totalmente plana, en este caso, llena el pocillo hasta una altura de 0,476 mm. Según una realización de la invención presente, el extremo inferior 30 del electrodo superior 5 puede ser dispuesto a una altura por encima del fondo del pocillo entre el 50% y el 30% de la altura del pocillo, es decir, a 1,4 mm o 0,84 mm, respectivamente. A una altura del 50%, el entrehierro es convenientemente grande para evitar cualquier peligro de que la muestra líquida 4 entre en contacto con el electrodo superior 5. A una altura del 30%, este riesgo puede ser ligeramente mayor, pero la sensibilidad del monitor de dispensación de volumen es mayor. La configuración de la sección del perfil inferior del electrodo superior 5 de una manera similar a la forma media de un menisco hace que no solo el valor de capacitancia sea menos dependiente de la forma particular del menisco, sino que es ventajosa también para evitar el contacto entre el electrodo superior 5 y el líquido 4. Estos aspectos de las diversas realizaciones de la invención presente son tratados con más detalle a continuación.

La Figura 2 muestra una configuración eléctrica para un monitor del volumen de dispensación, según una realización de la invención presente. Una fuente de señal 7, tal como un generador de onda sinusoidal, está conectada al electrodo superior 5 según se introdujo en la Figura 1, que está situado en un pocillo 3 de la placa de ensayo 2. El electrodo plano inferior 6, que forma el segundo electrodo de configuración del condensador cilíndrico 1, está conectado a la entrada de un voltímetro de RF 8. Debe tenerse en cuenta que un sensor según una realización de la invención presente no está restringido al uso de excitación sinusoidal. Sin embargo, aunque también pueden ser usadas otras señales periódicas dependientes del tiempo, la siguiente descripción detallada de la invención supone el uso de señales sinusoidales.

La Figura 3 muestra el diagrama del circuito de un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención presente con una configuración según se muestra en la Figura 2. El monitor del volumen de dispensación está recibiendo una señal de entrada de voltaje V_i desde 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, generalmente un valor relativamente bajo entre 50 Ω y 500 Ω . C_s es la capacitancia de la configuración 1 del condensador cilíndrico y representa el condensador de detección. Según se muestra a continuación, el valor de C_s es típicamente muy inferior a 1 pF. C_p y R_e representan la capacitancia de entrada y la impedancia de entrada del voltímetro de RF 8, incluida la capacitancia del cable que conecta la configuración 1 del condensador cilíndrico con el voltímetro de RF 8. La configuración del monitor del volumen de dispensación está generando una señal de salida de voltaje 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 del circuito según la Figura 3 para valores de capacitancia de 0,207 pF y 0,217 pF para C_s , respectivamente, suponiendo una impedancia de entrada de 1 M Ω para el voltímetro de RF y un valor $C_p = 50$ pF para el voltímetro de RF y el cable de conexión. Resulta evidente de los gráficos de la función de transferencia de la Figura 4, $T(f)$ y, en consecuencia, la señal de salida del sensor de volumen de dispensación, Voltaje V_o , que se hacen independientes de la frecuencia f , pero dependientes del valor de C_s para frecuencias superiores a 10 kHz. Esto significa que no se requiere estabilización de frecuencia cuando se trabaja a frecuencias suficientemente altas.

Una configuración de electrodo cilíndrico según una realización de la invención según se muestra en la Figura 1 puede ser descrita en términos eléctricos como cuatro elementos capacitivos conectados en serie. El primer elemento capacitivo está representado por el entrehierro entre el electrodo superior 5 y la superficie de la muestra líquida 4. El segundo elemento capacitivo está formado por la muestra líquida 4, cuyo volumen debe ser determinado. El tercer elemento capacitivo está formado por la sección transversal de la bandeja eléctricamente no conductora de la placa de ensayo 2 entre el fondo del pocillo 3 y la superficie inferior exterior 11. Un cuarto y último elemento capacitivo a tener en cuenta está formado, posiblemente, por un entrehierro muy pequeño entre la parte inferior de la placa de ensayo 2 y el electrodo inferior plano 6.

La Figura 5 muestra los valores estimados de capacitancia para una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, por lo que la curva A representa la capacitancia de la muestra líquida, la curva B representa la capacitancia de un posible entrehierro de 50 μm entre el electrodo inferior y el exterior inferior de la base de la placa de ensayo, la curva C es la capacitancia de la base de la placa de ensayo, y la curva D es la capacitancia del entrehierro entre el electrodo superior y la superficie del líquido dispensado. Todos los valores de capacitancia se dan para un volumen de líquido dispensado entre 4 μL y 6 μL . La Figura 6 representa la capacitancia global total (curva E) para una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, nuevamente para un volumen de líquido dispensado entre 4 μL y 6 μL .

La capacitancia total de los condensadores, o elementos capacitivos, en serie es siempre menor que la capacitancia del condensador más pequeño de la serie. ($1/C_T = 1/C_1 + 1/C_2 + 1/C_3 + 1/C_4$). En una configuración en serie, un elemento capacitivo más grande tiene un impacto menor en el C_T de capacitancia total. Esto también se hace evidente a partir de las Figuras 5 y 6, respectivamente, donde la capacitancia del líquido de muestra dispensado (curva A) es el elemento capacitivo más grande. Como resultará evidente, a pesar del hecho de que la curva de la capacitancia A disminuye al aumentar el volumen de dispensación/llenado de muestra, la capacitancia total C_T (curva E) aumenta al aumentar el volumen de dispensación/llenado de muestra. Este aumento puede ser explicado porque la altura media, H, del entrehierro se hace más pequeña al aumentar el volumen de distribución de la muestra, y la capacitancia del

entrehierro, C_{air} , es inversamente proporcional a la altura media H según la ecuación $C_{air} = \epsilon_0 A / H$, donde A es el área efectiva que interviene en la formación de la configuración del condensador cilíndrico de la Figura 1.

La Figura 7 muestra la capacitancia total de una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1 para un volumen de líquido dispensado de $5 \mu\text{L}$, por lo que la constante dieléctrica del líquido varía entre los valores 1 y 100. La gráfica que se muestra en la Figura 7 indica que se puede usar un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención presente para medir líquidos dispensados con constantes dieléctricas muy variables sin necesidad de recalibración. Esta característica es un resultado directo de la relación entre los diferentes valores de elementos capacitivos que se muestran en la Figura 5.

La Figura 8 muestra la capacitancia global para una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, nuevamente para un volumen de líquido dispensado/llenado entre $4 \mu\text{L}$ y $6 \mu\text{L}$, por lo que el borde inferior 30 del electrodo superior está dispuesto al 25%, 30%, 40% o 50% de la altura total de $2,8 \text{ mm}$ de un pocillo. Según se ha tratado anteriormente, se consigue una mayor sensibilidad de medición si el electrodo superior está dispuesto más profundo en el pocillo.

La Figura 9 muestra un registro de voltaje del circuito eléctrico según se muestra en la Figura 2, usando una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, en función de la altura del electrodo superior sobre el fondo del pocillo, sin líquidos presentes en el pocillo. El inserto en la esquina superior derecha de la Figura 9 muestra que se consigue una excelente relación señal/ruido. También se muestra la pendiente de la señal de voltaje, que permite una primera estimación de la sensibilidad del monitor del volumen de dispensación. La sensibilidad estimada es de $0,28 \text{ mV}/\mu\text{L}$, si el electrodo superior está dispuesto al 50% de la altura de un pocillo de $2,8 \text{ mm}$ de altura. A partir de la ausencia de ruido en la curva que se muestra en la Figura 9, se puede concluir que un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención presente permite una resolución del volumen de fluido muy por debajo de $1 \mu\text{L}$.

La Figura 10 muestra señales de voltaje registradas para cada uno de los 136 pocillos de una placa de ensayo de plástico que comprende pocillos abiertos dispuestos en ocho filas y diecisiete columnas con el electrodo superior a una posición de altura de $0,6 \text{ mm}$ desde el fondo del pocillo, que corresponde al 25% de la altura del pocillo de $2,8 \text{ mm}$. En este caso, los pocillos tenían un diámetro de $3,66 \text{ mm}$ y no había reactivos líquidos en los pocillos. Los datos proporcionados en la Figura 10 permiten una estimación del error máximo en la determinación del volumen dispensado en una matriz bidimensional completa a ser calculada. La magnitud media para todas las mediciones de voltaje de 136 pocillos en la Figura 10 es $17,1405 \text{ mV}$. Las desviaciones máximas del valor medio son $+0,18 \text{ mV}$ y $-0,14 \text{ mV}$, respectivamente. A continuación se calcula una sensibilidad de $5,88 \text{ mV}/\text{mm}$ o $0,54 \text{ mV}/\mu\text{L}$ a una altura de $0,6 \text{ mm}$ utilizando el valor de la sensibilidad de la pendiente de la curva de la Figura 9, que produce errores máximos del volumen dispensado medio de líquido de $+0,33 \mu\text{L}$ y $-0,26 \mu\text{L}$, respectivamente.

Las placas de ensayo de plástico moldeado muestran típicamente diferencias geométricas sistemáticas entre las filas situadas cerca del centro y las filas situadas más cerca de los bordes. La Figura 11 representa la magnitud de la señal de voltaje medio registrado en cada una de las ocho filas para la misma medición ilustrada en la Figura 10. Las desviaciones máximas en cada fila son $+0,08 \text{ mV}$ y $-0,08 \text{ mV}$, respectivamente, que corresponden a un error de medición máximo en cada una. fila de solo $\pm 0,15 \mu\text{L}$. En consecuencia, se puede obtener una precisión mejorada con un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención presente estableciendo una matriz de magnitud media bidimensional para la parte de placa de ensayo fabricada. Esta matriz de magnitud media es típicamente el valor medio de las señales de voltaje registradas para cada pocillo individual después de medir una muestra grande de placas de ensayo. Por tanto, si, por ejemplo, las señales de voltaje de 136 pocillos son medidas para 100 placas de ensayo, una matriz de magnitud media bidimensional será el resultado medio de las 100 mediciones para cada uno de los 136 pocillos. En operación, las magnitudes recientemente registradas para cada pocillo son comparadas entonces con los elementos correspondientes de la matriz de magnitud media que se registraron anteriormente. Considerando el error máximo de $\pm 0,15 \mu\text{L}$ como se determinó anteriormente, un monitor del volumen de dispensación según esta realización de la invención presente permite una precisión del 3% para un volumen dispensado objeto de $5 \mu\text{L}$, en este caso.

La Figura 12 muestra las magnitudes de señal medidas inicialmente de una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1, con un volumen de líquido dispensado que varía entre 0 y $8 \mu\text{L}$. En este experimento, los pocillos de una placa de ensayo de plástico no fueron expuestos al tratamiento corona, lo que da como resultado una distribución muy irregular del líquido dispensado dentro del pocillo. El líquido mostró una distribución fuertemente no simétrica particularmente alrededor del eje de los pocillos circulares.

Si los reactivos líquidos son dispensados en matrices de pocillos abiertos bidimensionales en condiciones de producción, el período de tiempo disponible para monitorizar el volumen dispensado en un solo pocillo es corto. Los valores de la capacitancia efectiva de una configuración de condensador cilíndrico según se ilustra en la Figura 1 son relativamente pequeños, típicamente inferiores a 1 pF . La configuración eléctrica para un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención, que se muestra en la Figura 2, permite determinar dichos pequeños valores de capacitancia aproximadamente al cabo de 1 ms , de manera que una placa de ensayo completa que contenga 136 pocillos puede ser monitorizada dentro, por ejemplo, de un segundo.

La Figura 13 muestra las magnitudes de señal registradas frente al tiempo para una constante de tiempo de detección que varía entre 300 μ s y 300 ms.

La Figura 14 representa un diagrama de contorno de la distribución del campo eléctrico alrededor de una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 1. Las curvas 10 de la Figura 14 representan líneas de potencial eléctrico constante. El pocillo 3 de la Figura 14 tiene una altura de 2,8 mm y un diámetro de 3,66 mm. El electrodo superior 5 está situado al 50% de la altura del pocillo y tiene un diámetro de 3,2 mm. El electrodo plano inferior 6 tiene un diámetro de 4 mm, y la base de la placa de ensayo 2 tiene un espesor de 1,3 mm. El reactivo líquido dispensado 4 está caracterizado por un menisco fuertemente curvado que tiene un impacto pronunciado sobre la distribución del campo eléctrico dentro y fuera del entrehierro entre el electrodo superior 5 y la muestra de líquido 4. La distribución del campo eléctrico alrededor del eje de simetría 9 ha sido calculada usando el programa de modelado Multiphysics® V3.3 de COMSOL, vendido por COMSOL, Inc., Burlington, MA. A pesar de que el modelo que se muestra en la Figura 14 es una configuración de electrodo cilíndrico único, en este caso, los valores de la capacitancia calculados difieren de los valores de la capacitancia medidos experimentalmente (usando una pluralidad de electrodos en una matriz) solamente en un 12%.

La Figura 15 muestra los valores calculados de la capacitancia frente al volumen de líquido dispensado para las posiciones de los electrodos superiores al 30% y al 50% de la altura de 2,8 mm de un pozo en una configuración según se muestra en la Figura 14. La estimación está basada en distribuciones de campo eléctrico según se muestra en la Figura 14. La Figura 16 representa la primera derivada de las curvas de la Figura 15 que representan la sensibilidad en pF/ μ L. Las gráficas en las Figuras 15 y 16 indican, como se ha descrito anteriormente, que una posición inferior del electrodo superior 5 da como resultado una mayor sensibilidad. Sin embargo, estas gráficas también muestran que el sistema se acerca a condiciones no lineales para volúmenes dispensados más altos, según lo indican los valores trazados cerca de 5,75 μ L. La Figura 17 representa un diagrama de contorno de la distribución del campo eléctrico alrededor de una configuración de electrodo cilíndrico según la Figura 14 para un volumen de líquido dispensado relativamente alto de 5,75 μ L. Como resultará evidente, las líneas de potencial eléctrico constante son extremadamente densas cerca del borde del electrodo superior, y existe la posibilidad de que la muestra de reactivo líquido dispensado 4 pueda hacer contacto directo con el electrodo superior 5.

La Figura 18 muestra un diagrama de contorno de la distribución del campo eléctrico alrededor de una configuración de electrodo cilíndrico de una realización de la invención presente donde el electrodo superior 11 está biselado en su sección inferior, nuevamente para un volumen de líquido dispensado relativamente alto de 5,75 μ L. Según se muestra, las líneas de potencial eléctrico constante son algo menos densas cerca de la sección inferior del electrodo superior, y la distancia mínima entre la muestra líquida 4 y el electrodo superior 11 es significativamente mayor en comparación con el caso ilustrado en la Figura 17. Esto da como resultado una posibilidad de contacto directo reducido entre el líquido y el electrodo superior. El efecto de usar una sección inferior biselada en el electrodo superior 11 está ilustrado en las Figuras 19 y 20. La Figura 19 muestra las mismas curvas que se muestran en la Figura 15, pero también muestra los valores estimados de la capacitancia frente al volumen de líquido dispensado para un electrodo superior biselado según se muestra en la Figura 18, situado al 30% de la altura de 2,8 mm de un pocillo según se muestra en la Figura 1. La presencia de un bisel da como resultado un valor de la capacitancia algo menor, pero también reduce el comportamiento no lineal de la curva de la capacitancia frente al volumen. La sensibilidad es también algo menor para el electrodo superior biselado.

La Figura 21 ilustra dos formas de menisco diferentes para un volumen dispensado constante de 5 μ L a un pocillo según la Figura 18 con una altura de 2,8 mm y un diámetro interior de 3,66 mm. La Figura 22 muestra los valores estimados de capacitancia frente al volumen de líquido dispensado para un electrodo superior biselado situado al 30% de la altura de 2,8 mm de un pocillo según se muestra en la Figura 18. La estimación está basada en distribuciones del campo eléctrico según se muestra en la Figura 18. La curva superior de la Figura 22 corresponde al perfil del menisco H1(r) de la Figura 21, y la curva inferior de la Figura 22 corresponde al perfil del menisco H2(r) de la Figura 21. En el caso de volúmenes de líquido dispensados variables, los perfiles H1(r) y H2(r) son desplazados hacia arriba y hacia abajo, pero mantienen su forma constante. Las dos gráficas de la Figura 22 muestran que un cambio en la forma del menisco puede tener un impacto negativo en la precisión de un monitor del volumen de dispensación. Si, por ejemplo, se determina que el valor de la capacitancia es 0,2545 pF, este valor puede ser producido por un volumen de líquido dispensado de 4,5 μ L, si la forma del menisco coincide con la curva de línea continua H1(r) de la Figura 21. El mismo valor de capacitancia, sin embargo, puede ser causado también por un volumen de líquido dispensado de 5,5 μ L, si la forma del menisco coincide con la curva discontinua H2(r) en la Figura 21. Los inventores han descubierto que este problema puede reducirse en gran medida utilizando un electrodo superior de un diámetro más pequeño y diseñando el electrodo superior de tal manera que la sección de perfil inferior del electrodo superior se asemeje a la forma de un menisco medio para los líquidos dispensados. La Figura 23 representa un diagrama de contorno del campo eléctrico distribuido alrededor de una configuración de electrodo cilíndrico de una realización de la invención presente para un volumen dispensado relativamente alto de 5,75 μ L, por lo que el electrodo superior tiene un diámetro menor y la sección de perfil inferior del electrodo superior se asemeja a la forma de un menisco medio.

La Figura 24 se corresponde con la Figura 22, pero además muestra valores estimados de capacitancia frente al volumen dispensado al electrodo superior 12 según la Figura 23 con un diámetro más pequeño y una sección de perfil inferior que se asemeja a la forma de un menisco medio para los líquidos a ser dispensados. Aquí, las dos curvas de

capacitancia frente al volumen para los perfiles de menisco H1(r) y H2(r), respectivamente, están situadas mucho más juntas, y el problema tratado respecto a las gráficas de la Figura 22 se reduce significativamente.

La Figura 25 es una ilustración que representa un monitor del volumen de dispensación según una realización de la invención presente, que comprende una disposición multiplexada para la interrogación de matrices de pocillos bidimensionales. Un multiplexor o mux (ocasionalmente también se encuentra la expresión muldex, para una combinación multiplexor-demultiplexor) es un dispositivo que realiza multiplexación; selecciona una de las muchas señales de entrada analógicas o digitales y emite esa señal en una sola línea. Una fuente de señal 7 está conectada en paralelo a todos los electrodos superiores $12a_{(x)}$ de la matriz (donde x es igual al número total de pocillos de la matriz). Los electrodos superiores $12a_{(x)}$ están fijados mecánicamente y son mantenidos en su sitio mediante el elemento de aislamiento eléctrico 13. Los electrodos planos inferiores $6a_{(x)}$ (donde x es igual al número total de pocillos de la matriz) están dispuestos en una matriz correspondiente debajo de la placa de ensayo de aislamiento eléctrico 14 que contiene la matriz de pocillos bidimensional 15. Todos los electrodos inferiores planos $6a_{(x)}$ están conectados a las entradas del multiplexor 16, que tiene valores de impedancia de entrada relativamente bajos que permiten una conmutación rápida entre canales de medición. La salida del multiplexor 16 está conectada a la entrada del voltímetro de RF 8. Por tanto, un multiplexor puede considerarse como un interruptor de entrada única y salida múltiple, y un demultiplexor como un interruptor de entrada única y salida múltiple. Para realizar una medición en todos los pocillos de la matriz 15, el miembro 13 es bajado hasta que los electrodos superiores $12a_{(x)}$ están situados a la altura deseada dentro de la matriz de pocillos 15. Se utiliza un ordenador común (no mostrado) para controlar el multiplexor 16 de manera que los electrodos inferiores $6a_{(x)}$ sean escaneados en serie. Las magnitudes de señal registradas son usadas para calcular el volumen de líquido dispensado a cada pocillo de la matriz.

En otra realización de la invención presente, la precisión de un monitor del volumen de dispensación puede ser mejorada aún más mediante el establecimiento de una matriz de magnitud media bidimensional para un tipo de placa de ensayo fabricada sin líquidos dispensados. En operación, las magnitudes registradas después de que el líquido es dispensado a los pocillos son comparadas con los elementos correspondientes de la matriz de magnitud media que se ha registrado anteriormente para este tipo de placa de ensayo.

En una realización adicional de la invención presente, la precisión de un monitor del volumen de dispensación puede ser mejorada aún más usando las magnitudes de señal para cada pocillo de una placa de ensayo (en lugar de una magnitud de señal media para la placa de ensayo) antes y después de la dispensación de reactivos líquidos, y usando ambos valores registrados para el cálculo del volumen de líquido dispensado a cada pocillo. En este caso, las irregularidades de un producto de la placa de ensayo moldeada pueden ser canceladas al calcular el volumen de líquido dispensado. Esta realización adicional comprende los pasos siguientes de proporcionar una placa de ensayo eléctricamente aislante que comprende una matriz bidimensional de pocillos abiertos; insertar coaxialmente un electrodo superior cilíndrico, que tiene un diámetro que es más pequeño que el diámetro del pocillo y tiene un perfil inferior optimizado, en cada pocillo; situar el electrodo superior en una posición definida por encima del fondo del pocillo; determinar un valor de la capacitancia de referencia del condensador formado por el electrodo superior en cada pocillo y un electrodo plano inferior dispuesto adyacente al exterior inferior de la placa de ensayo debajo de cada pocillo; retirar el electrodo superior en cada pocillo; distribuir un volumen objeto de un reactivo líquido en cada pocillo; insertar coaxialmente el electrodo superior cilíndrico, con un diámetro que es menor que el diámetro del pocillo y con un perfil inferior optimizado, en cada pocillo; disponer el electrodo superior en la misma posición definida sobre el fondo del pocillo como se usa para leer la capacitancia de referencia; determinar un segundo valor de la capacitancia del condensador formado por el electrodo superior en cada pocillo y un electrodo plano inferior dispuesto adyacente al exterior inferior de la placa de ensayo debajo de cada pocillo; determinar un valor de la capacitancia relacionado con el volumen de líquido para cada pocillo sustrayendo dicho valor de la capacitancia de referencia de dicho segundo valor de la capacitancia en cada pocillo; y determinar el volumen real de reactivo líquido dispensado a cada pocillo individual comparando el valor de capacitancia relacionada con el volumen de líquido en cada pocillo con los valores de la capacitancia de calibración relacionados con el volumen de líquido determinados anteriormente para volúmenes de reactivos líquidos dispensados conocidos.

Debe tenerse en cuenta que la primera parte del proceso de la realización adicional descrita anteriormente puede ser usada ventajosamente también para realizar mediciones de control de calidad en relación con la producción de placas de ensayo de plástico que contienen matrices bidimensionales de pocillos abiertos. Si los valores de la capacidad de referencia dentro de una matriz de pocillos son todos iguales, el proceso de moldeo puede ser considerado perfecto. Si los valores de la capacidad de referencia presentan variaciones, el proceso de moldeo debe ser considerado como imperfecto, o la matriz de pocillos puede contener impurezas no adecuadas para el uso previsto para el dispositivo. Para esta aplicación de la realización adicional de la invención presente, el electrodo superior debe ser situado de preferencia aproximadamente del 30% al 50% de la altura del pocillo.

La Figura 26 muestra un monitor del volumen de dispensación según otra realización de la invención presente, que es similar a la disposición mostrada en la Figura 25, pero con los electrodos superiores 12 activados eléctricamente en serie por un demultiplexor 17 controlado por ordenador (no se muestra el ordenador), que tienen valores de impedancia de salida relativamente bajos que permiten una conmutación rápida entre los canales. Todos los electrodos planos inferiores 6 están configurados en paralelo y conectados a la entrada del voltímetro de RF 8. La ventaja adicional de esta configuración respecto a la configuración que se muestra en la Figura 25 es que el demultiplexor 17 puede tener valores de impedancia de salida extremadamente bajos de 50Ω o incluso menos, lo que permite una operación

extremadamente rápida sin una función de transferencia extremadamente pequeña. Según un aspecto de la configuración de la Figura 26, solo un electrodo superior 12 está eléctricamente activo en un momento dado, y solo un electrodo inferior 6 recibe un campo eléctrico de RF. Todos los demás electrodos inferiores están encarados a un electrodo superior inactivo con potencial de tierra eléctrica constante. Por tanto, todos los demás electrodos inferiores actúan como un condensador C_p' en paralelo con el condensador C_p en el diagrama de circuito mostrado en la Figura 3. Si, por ejemplo, la matriz tiene 136 pocillos o elementos con la forma de una configuración de condensador cilíndrico de 0,20 pF por pocillo (véase la Figura 24), entonces las otras 135 configuraciones de condensadores cilíndricos representan un condensador $C_p' = 135 * 0,20 \text{ pF} = 27 \text{ pF}$. En comparación con la configuración de la Figura 25, la función de transferencia en la región de meseta de una configuración según la Figura 26 disminuye en un 35%, teniendo en cuenta el valor original $C_p = 50 \text{ pF}$.

Las disposiciones de sensores multiplexados según se muestra en las Figuras 25 y 26 utilizan multiplexores con una cantidad de canales idéntica a la cantidad de electrodos superiores o inferiores. Los multiplexores de cantidades reducidas de canales pueden ser usados con una disposición de sensores que está ilustrada simbólicamente en la Figura 27. Aquí, se supone que una placa de pocillos múltiples tiene 136 pocillos o elementos, dispuestos en una matriz de diecisiete columnas y ocho filas. Se usa un demultiplexor con solo ocho canales de salida para excitar una fila completa de electrodos superiores a la vez, según se indica en la Figura 27 mediante la flecha entrante 19 y la banda 18. La excitación simultánea de todos los electrodos superiores de una fila se consigue al conectarlos en paralelo eléctricamente. Se usa un multiplexor con diecisiete canales de entrada en el lado de detección para conectar todos los electrodos planos inferiores en una columna con la entrada del voltímetro de RF, según se indica en la Figura 27 mediante la flecha saliente 21 y la banda 20. Todos los electrodos inferiores de una columna son hechos disponibles para la entrada del multiplexor conectándolos en paralelo eléctricamente. En cualquier momento dado, solo un electrodo inferior de una columna recibe un campo de RF, mientras que los siete electrodos restantes representan una capacitancia paralela de valor $C_p'' = 7 * 0,20 \text{ pF} = 1,4 \text{ pF}$. En operación, se escanea una fila 18 a través de todas las columnas de izquierda a derecha. Esta acción da como resultado la lectura de esta fila. La siguiente fila se escanea de nuevo a través de todas las columnas de izquierda a derecha, lo que da como resultado la lectura de la siguiente fila, y así sucesivamente hasta que haya sido leída toda la matriz.

La Figura 28 representa una disposición de sensor multiplexado correspondiente según la realización descrita en la Figura 27, que muestra un demultiplexor 22 y un multiplexor 23. Los electrodos inferiores 6 están aislados entre sí y conectados a las entradas del multiplexor 23. Tanto el demultiplexor 22 como el multiplexor 23 están controlados y sincronizados por un ordenador común, que no se muestra. La configuración de la Figura 28 tiene las ventajas respecto a las configuraciones representadas en las Figuras 25 y 26 de que, por ejemplo, pueden usarse demultiplexores y multiplexores de un número significativamente menor de canales.

La Figura 30 muestra una secuencia de operación de un procesador 200 según una realización de la invención. El valor de la capacitancia de referencia es recibido por el procesador 200 (paso 102). El procesador 200 accede a este valor predeterminado desde la memoria o desde el dispositivo de almacenamiento (no mostrado). El valor de la capacitancia posterior a la dispensación es recibido a continuación por el procesador 200 desde la disposición de condensador cilíndrico 1 (paso 104) después de que haya sido dispensado el líquido. El procesador 200 determina entonces si el valor de la capacitancia posterior a la dispensación es mayor que el valor de la capacitancia de referencia (paso 106). Si el valor de la capacitancia posterior a la dispensación es igual al valor de la capacitancia de referencia, el procesador 200 determina entonces que el volumen dispensado real de líquido es cero (paso 108). Sin embargo, si el valor de la capacitancia posterior a la dispensación es mayor que el valor de la capacitancia de referencia, el procesador 200 calcula entonces el valor de la capacitancia del volumen dispensado de líquido, por ejemplo, sustrayendo el valor de la capacitancia de referencia del valor de la capacitancia posterior a la dispensación (paso 110). El procesador 200 determina entonces el volumen de líquido dispensado comparando el valor de la capacitancia asociado al volumen de líquido dispensado con los valores de capacitancia de calibración para volúmenes de líquido dispensado conocidos (paso 112).

Las modificaciones y otras realizaciones de las invenciones establecidas en esta memoria resultarán evidentes para un experto en la materia a la que pertenecen estas invenciones que tienen el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores y en los dibujos asociados. Por tanto, se ha de entender que las invenciones no están limitadas a las realizaciones específicas descritas y que están definidas por las reivindicaciones adjuntas. Aunque en este documento se emplean términos específicos, se usan solamente en un sentido genérico y descriptivo y no con fines limitadores.

REIVINDICACIONES

1. Un monitor del volumen de dispensación comprendiendo:
un condensador que comprende:
al menos un electrodo superior (5);
5 al menos un electrodo inferior (6); y
una placa de ensayo (2,14) que comprende al menos un pocillo (3) adaptado para contener un volumen de líquido dispensado (4);
en donde dicho al menos un electrodo superior es cilíndrico, con un extremo superior y un extremo inferior y un diámetro exterior que es menor que el diámetro interior de dicho al menos un pocillo; y
10 dicho al menos un electrodo superior puede estar situado en dicho al menos un pocillo (3) de dicha placa de ensayo (2,14) y dicho al menos un electrodo inferior (16) está adyacente a una superficie inferior exterior de dicha placa de ensayo (2, 14), debajo de dicho al menos un pocillo (3)
en donde dicho al menos un electrodo superior no entra en contacto con el volumen de líquido dispensado;
15 **caracterizado por que** dicho extremo inferior de dicho al menos un electrodo superior (5) está situado al 50% o menos de la altura total de dicho al menos un pocillo (3).
2. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1, en donde dicho extremo inferior de dicho al menos un electrodo superior (5) está situado al 30% o menos de la altura total de dicho al menos un pocillo (3).
3. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1, en donde dicho diámetro exterior de al menos un electrodo superior (5) es el 80% o menos, preferiblemente el 60% o menos de dicho diámetro interior de dicho al menos un pocillo (3).
20 4. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1, en donde dicho extremo inferior de dicho al menos un electrodo superior (5) tiene la forma de un menisco medio de un volumen de líquido (4) en dicho al menos un pocillo (3).
5. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1, en donde dicha placa de ensayo (2, 14) está hecha de materiales eléctricamente no conductores.
25 6. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1, comprendiendo además un procesador (200) configurado para: medir la capacitancia de dicho condensador (104), y determinar un volumen de dicho líquido dispensado en dicho al menos un pocillo comparando dicho valor de la capacitancia medida con un valor de capacitancia de referencia (112), en donde la capacitancia medida de dicho condensador es de preferencia sustancialmente independiente de la constante dieléctrica de un material que está presente en dicho al menos un pocillo.
30 7. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1 que comprende una pluralidad de electrodos superiores (12) dispuestos en una matriz de al menos una fila y al menos una columna mantenida en su sitio por un primer miembro aislante eléctrico;
35 una pluralidad de electrodos inferiores (6) dispuestos en una matriz de al menos una fila y al menos una columna;
en donde la placa de ensayo (14) comprende además una pluralidad de pocillos (15) dispuestos en una matriz coincidente de al menos una fila y al menos una columna;
en donde dicha pluralidad de electrodos inferiores (6) está adyacente a una superficie de fondo exterior de dicha placa de ensayo (14), debajo de dicha pluralidad de pocillos (15), de manera que al insertar dicha pluralidad de electrodos superiores (12) en dicha pluralidad de pocillos (15) se forma una pluralidad de condensadores; y que comprende además un multiplexor (16, 23) que tiene una pluralidad de canales de entrada y un canal de salida, en donde dicha pluralidad de electrodos inferiores (6) están conectados a dicha pluralidad de canales de entrada de dicho multiplexor (16, 23) y dicho un canal de salida está conectado a una entrada de un voltímetro (8), o en donde dicha pluralidad de electrodos inferiores (6) están conectados entre sí, y conectados a una entrada de un voltímetro (8).
40 8. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 7, comprendiendo dicho multiplexor (16) que tiene una pluralidad de canales de entrada y un canal de salida, en donde dicha pluralidad de electrodos inferiores (6) están conectados a dicha pluralidad de canales de entrada de dicho multiplexor (16) y dicho canal de salida está conectado a dicha entrada de dicho voltímetro (8) y comprende además una fuente de señal (7) conectada en paralelo a cada uno de dicha pluralidad de electrodos superiores (12).
45

9. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 8, en donde dicha pluralidad de electrodos inferiores (6) están aislados entre sí y conectados individualmente a uno de dicha pluralidad de canales de entrada de dicho multiplexor (16).
- 5 10. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 7, comprendiendo dicho multiplexor (23) una pluralidad de canales de entrada y un canal de salida, en donde dicha pluralidad de electrodos inferiores (6) están conectados a dicha pluralidad de canales de entrada de dicho multiplexor (23) y dicho canal de salida está conectado a dicha entrada de dicho voltímetro (8) y comprendiendo además un demultiplexor (22) que tiene un canal de entrada y una pluralidad de canales de salida, en donde dicho canal de entrada está conectado a una salida de una fuente de señal (7) y dicha pluralidad de electrodos superiores (12) están conectados a dicha pluralidad de canales de salida de dicho demultiplexor (22).
- 10 11. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 10, en donde dicha pluralidad de electrodos superiores (5) son eléctricamente activados en un modo en serie por dicho demultiplexor (22).
12. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 10, en donde dicho demultiplexor (22) comprende una pluralidad de canales de salida igual al número de electrodos superiores (12) de dicha matriz de electrodos superiores o de una fila de dicha matriz de electrodos superiores.
- 15 13. El monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 10, en donde dicho demultiplexor (22) comprende una pluralidad de canales de salida igual a un número de agujas de dispensación de una fila de una matriz de agujas de dispensación o en donde dicho multiplexor (23) comprende una pluralidad de canales de entrada igual a un número de cilindros receptores de una columna de dicha matriz de agujas de dispensación.
- 20 14. Un método para determinar un volumen de líquido dispensado usando el monitor del volumen de dispensación de la reivindicación 1 comprendiendo:
- insertar dicho al menos un electrodo superior (5) en dicho al menos un pocillo (3), en donde el extremo inferior de dicho al menos un electrodo superior (5) está situado al 50% o menos de la altura total de dicho al menos un pocillo (3) en donde dicho al menos un pocillo comprende un volumen de muestra de líquido dispensado (4), en donde dicho al menos un electrodo superior no entra en contacto con el volumen de líquido dispensado (4) y en donde dicho al menos un electrodo inferior (6)) está dispuesto adyacente al exterior inferior de dicho al menos un pocillo (3), formando de esta manera un condensador,
- 25 medir la capacitancia de dicho condensador,
- determinar el valor de la capacitancia de dicho volumen de muestra de líquido dispensado (4), y determinar el volumen de dicha muestra de líquido dispensado comparando dicho valor de la capacitancia de dicho volumen de muestra de líquido dispensado con un valor de la capacitancia de calibración. **Caracterizado por que** dicho valor de la capacitancia de dicho volumen de muestra de líquido dispensado (4) es calculado sustrayendo un valor de la capacitancia de referencia a dicho valor de la capacitancia medida.
- 30 15. El método de la reivindicación 14, en donde dicho valor de la capacitancia de referencia es preferiblemente el valor de la capacitancia de dicho condensador sin muestra de líquido presente en dicho al menos un pocillo.
- 35 16. El método de la reivindicación 15, en donde un valor mayor de dicha capacitancia medida en comparación con dicho valor de la capacitancia de referencia indica el volumen de dicho líquido dispensado (4).
17. El método de la reivindicación 15, en donde es usado un procesador para calcular dicho valor de la capacitancia de dicho volumen de muestra de líquido dispensado (4).
- 40 18. El método de la reivindicación 14, en donde es usado un procesador para calcular el volumen de dicho líquido dispensado y/o en donde dicho valor de la capacitancia de calibración es un valor de capacitancia de un volumen de muestra de líquido dispensado conocido.
19. El método de la reivindicación 14, en donde dicho paso de medir la capacitancia de dicho condensador comprende además los pasos de:
- 45 aplicar una señal de entrada a dicho al menos un electrodo superior desde una fuente de señal (7), y medir la señal de salida de dicho al menos un electrodo inferior (6) usando un voltímetro (8).
20. El método de la reivindicación 19, en donde dicha señal de entrada es una señal eléctrica dependiente del tiempo, preferiblemente una señal de onda sinusoidal.
- 50 21. El método de la reivindicación 20, en donde la frecuencia de dicha señal de onda sinusoidal es seleccionada de manera que la función de transferencia del circuito eléctrico se hace independiente de la frecuencia y/o en donde dicha señal de onda sinusoidal está libre de estabilización de frecuencia.

22. El método de la reivindicación 14, en donde dicho valor de capacitancia medido es sustancialmente independiente de una constante dieléctrica de dicha muestra líquida y/o en donde dicho condensador es un condensador cilíndrico concéntrico (5) y/o en donde dicha comparación de dicho valor de capacitancia de dicho volumen de muestra de líquido dispensado con un valor de capacitancia de calibración es realizada por un procesador (200).
- 5 23. El método de la reivindicación 14, en donde dicho al menos un pocillo está en una placa de ensayo y en donde dicho al menos un pocillo es preferiblemente uno de una pluralidad de pocillos (15) dispuestos en una matriz bidimensional en dicha placa de ensayo (14).
- 10 24. El método de la reivindicación 23, en donde dicho valor de la capacitancia de referencia es preferiblemente un valor de la capacitancia media de dicho al menos un pocillo sin muestra de líquido presente, según se determina a partir de mediciones en dicho al menos un pocillo para una pluralidad de placas de ensayo sin muestra de líquido presente.

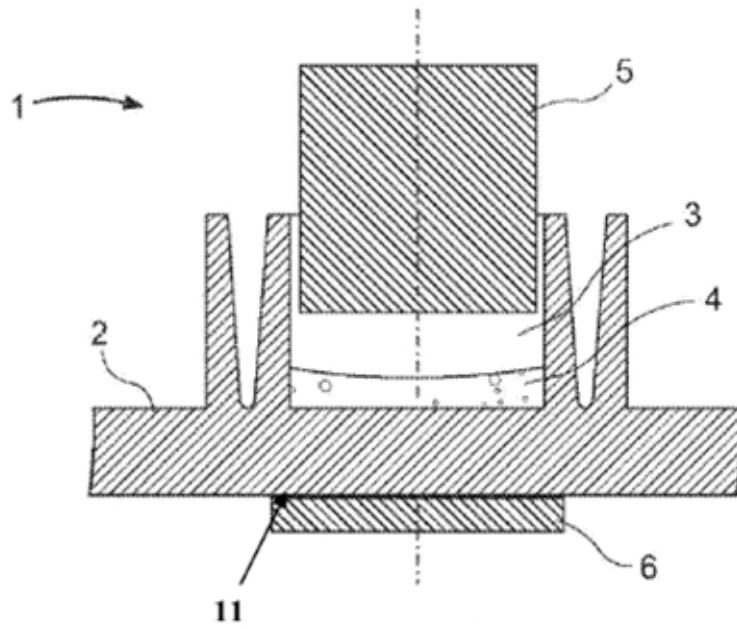


Fig. 1

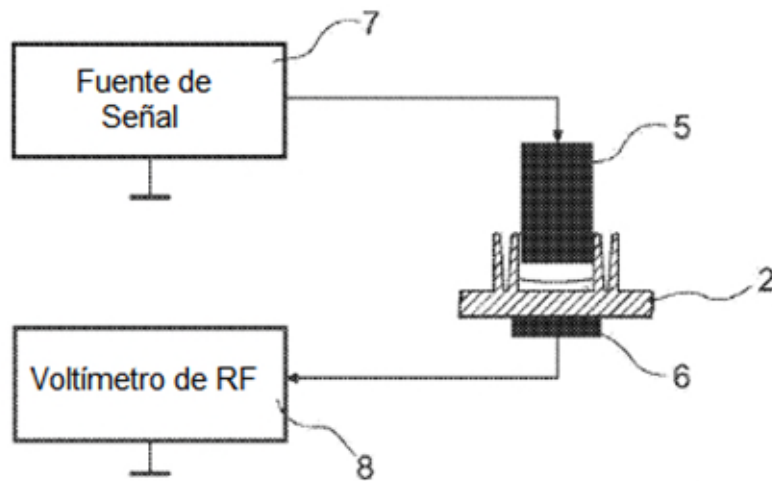


Fig. 2

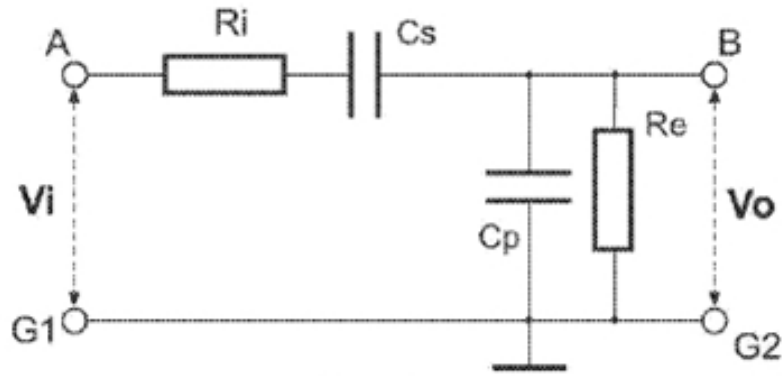


Fig. 3

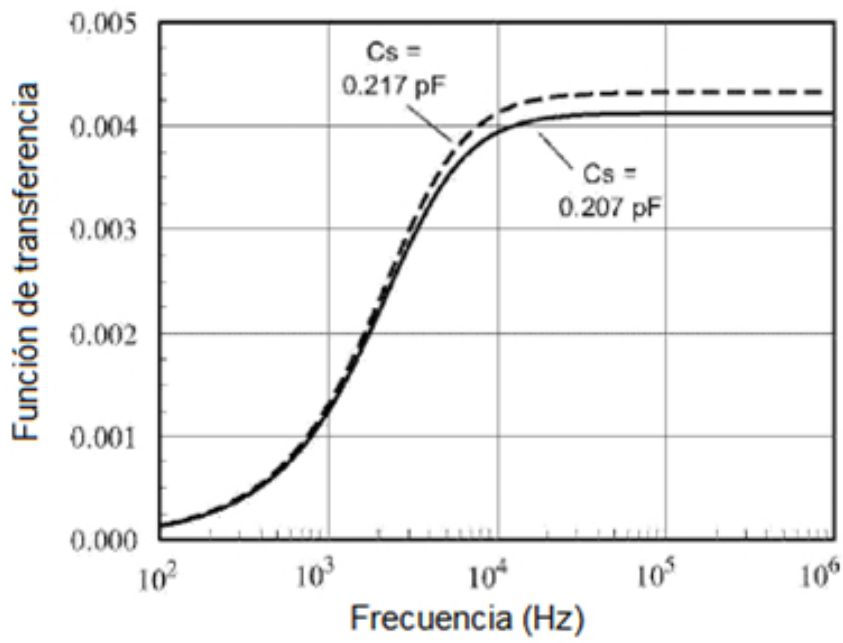


Fig. 4

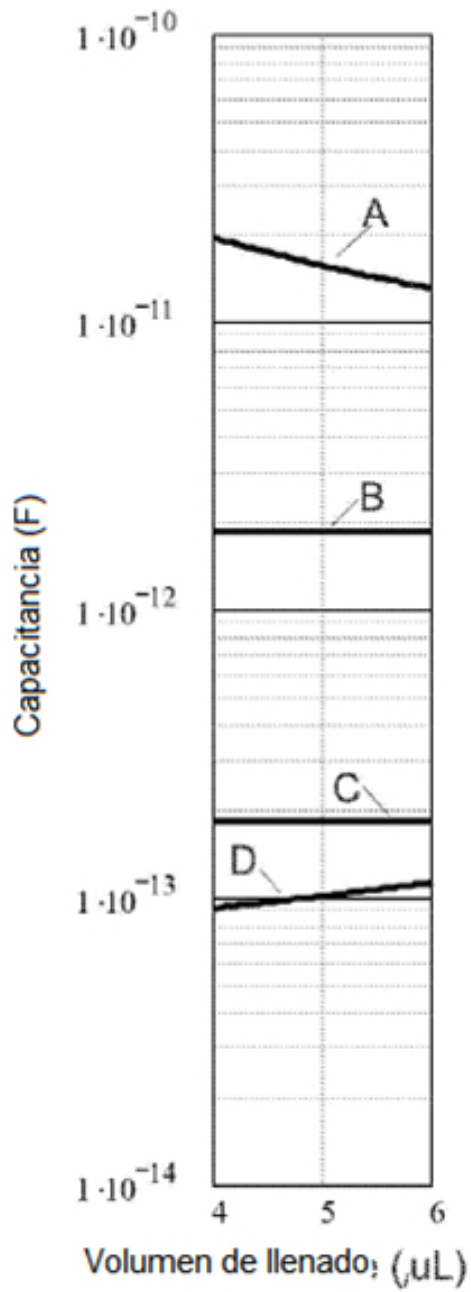


Fig. 5

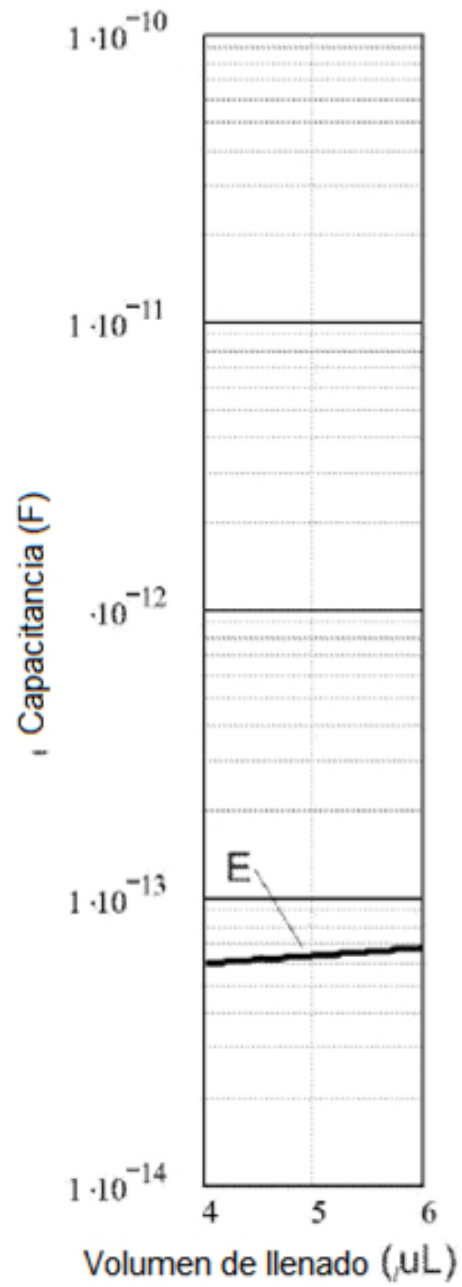


Fig. 6

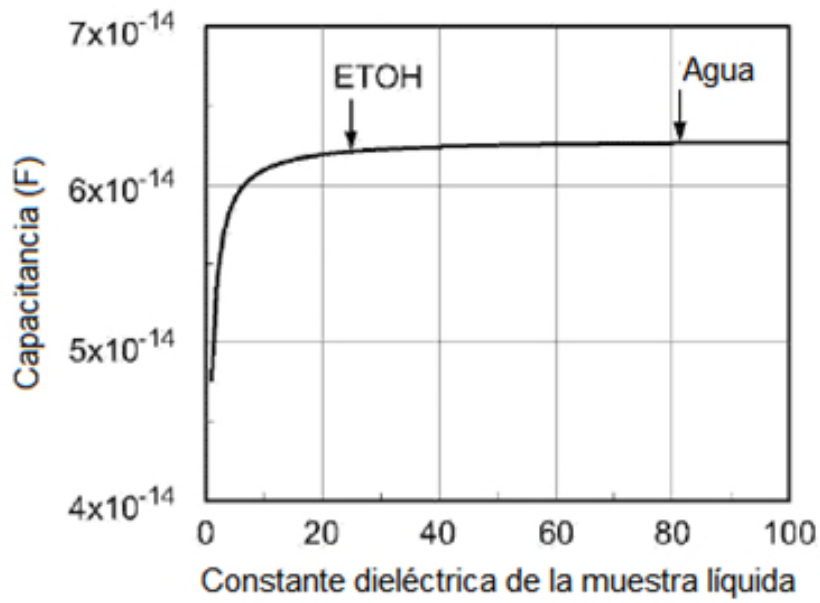


Fig. 7

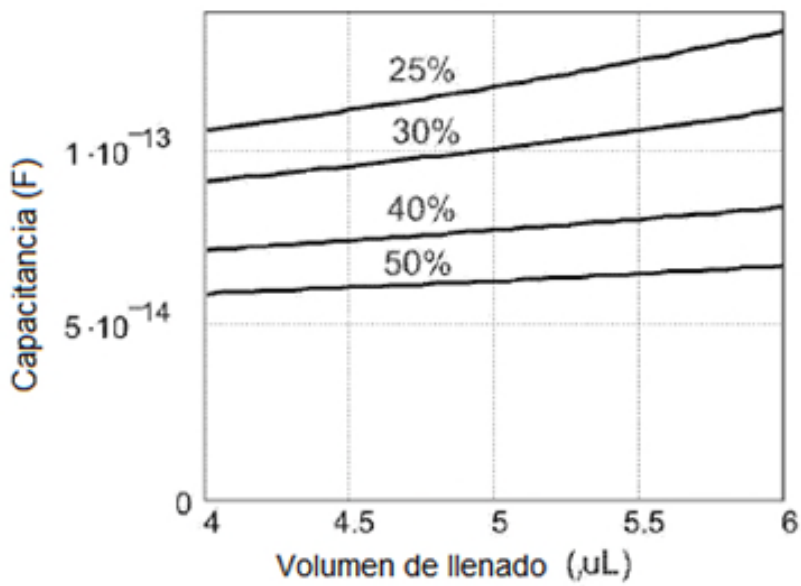


Fig. 8

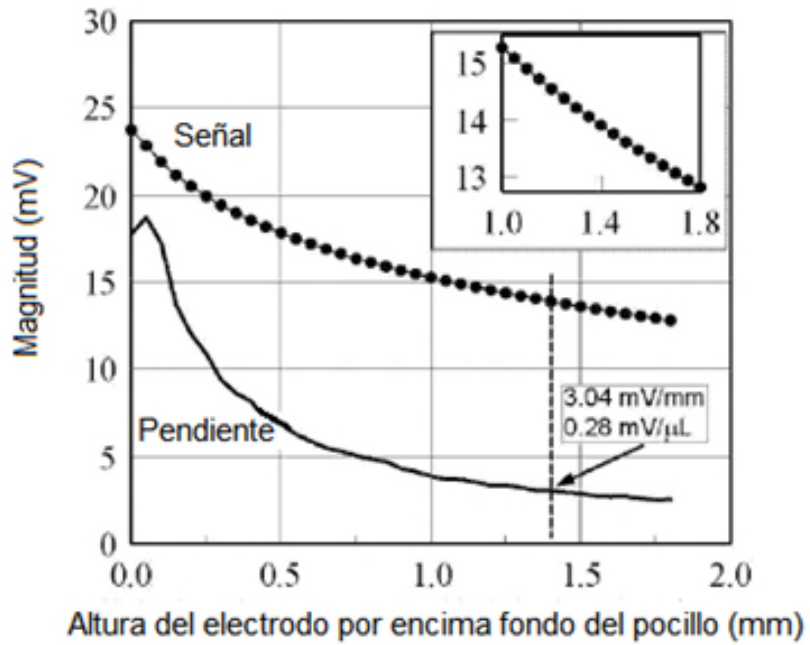


Fig. 9

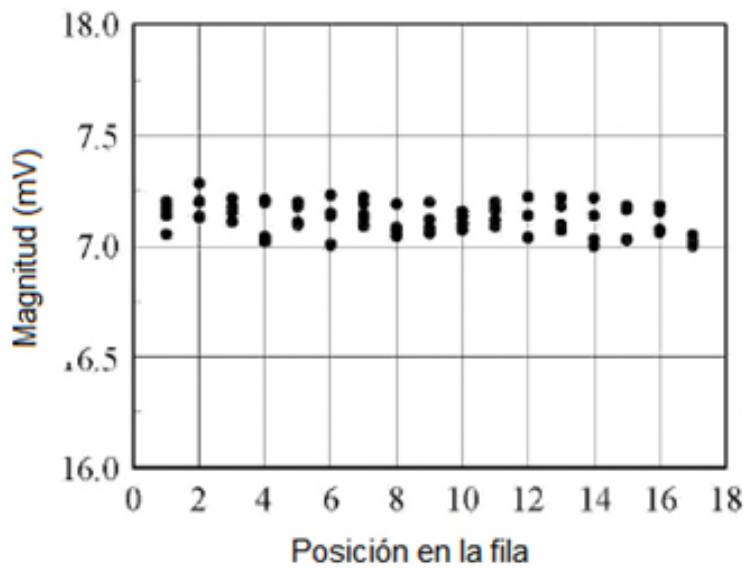


Fig. 10

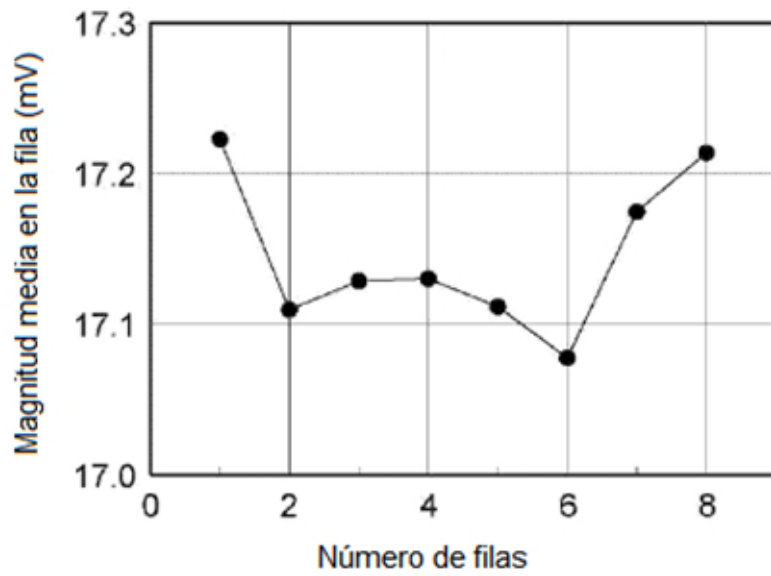


Fig. 11

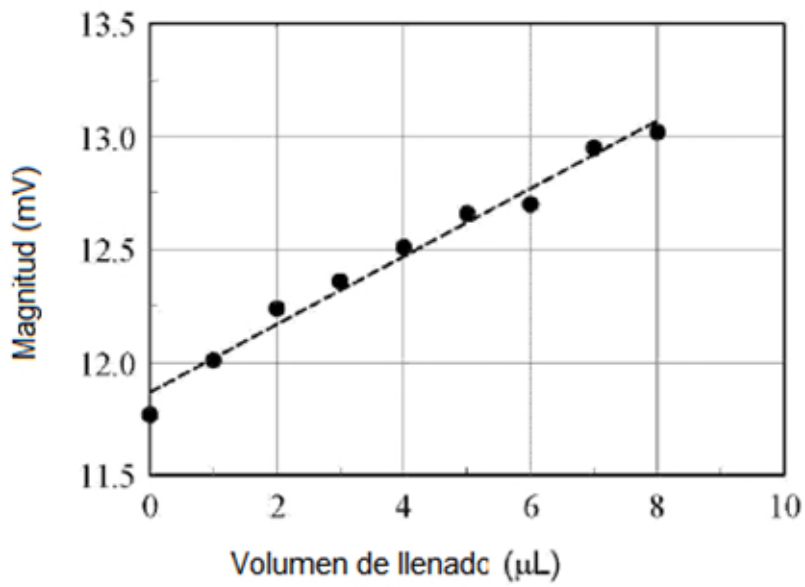


Fig. 12

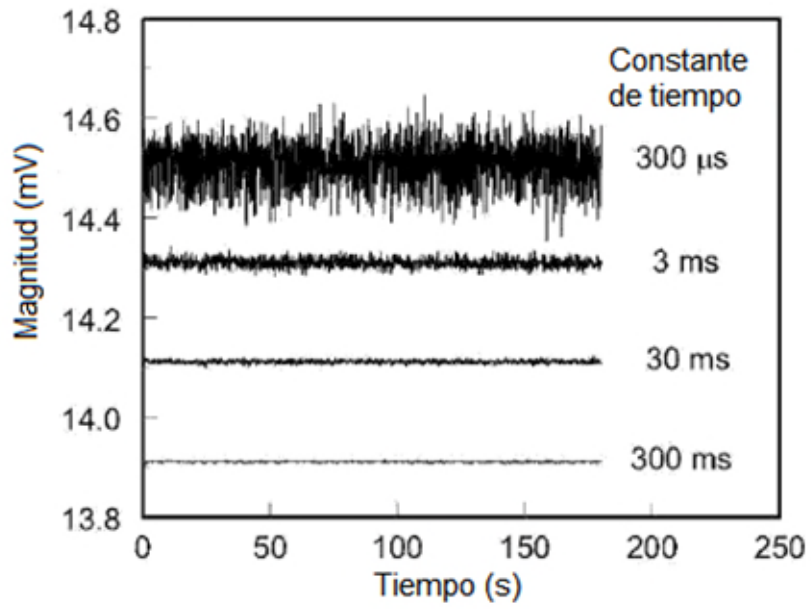


Fig. 13

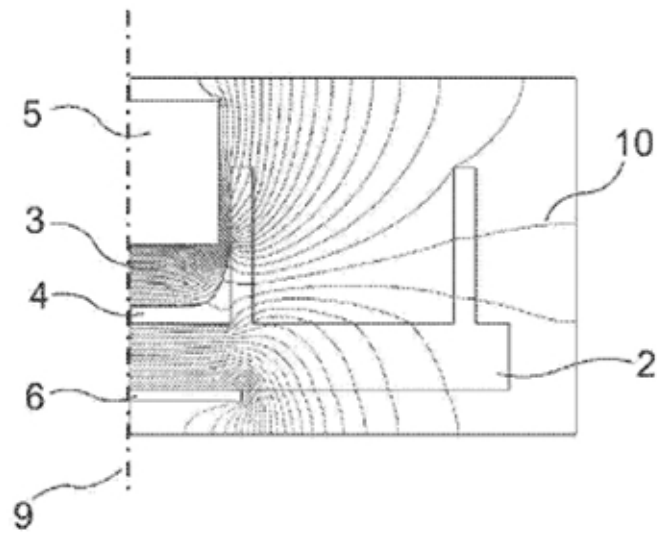


Fig. 14

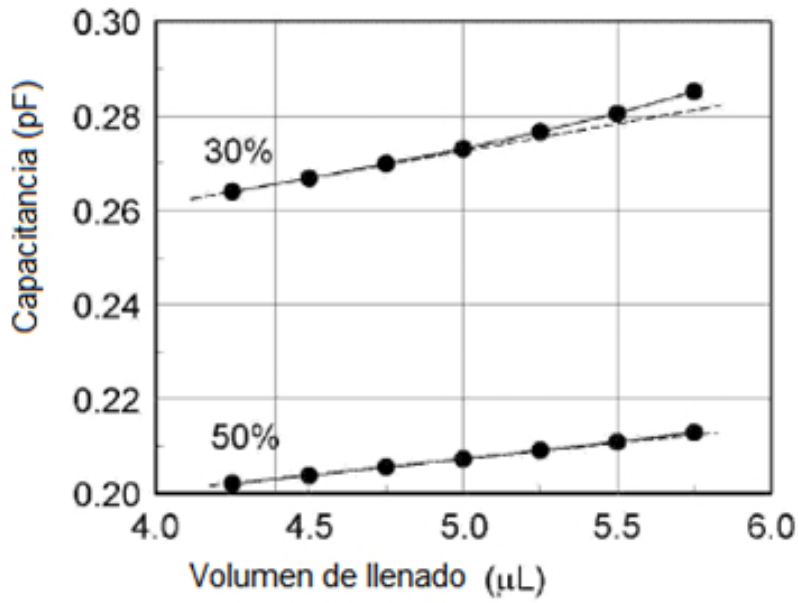


Fig. 15

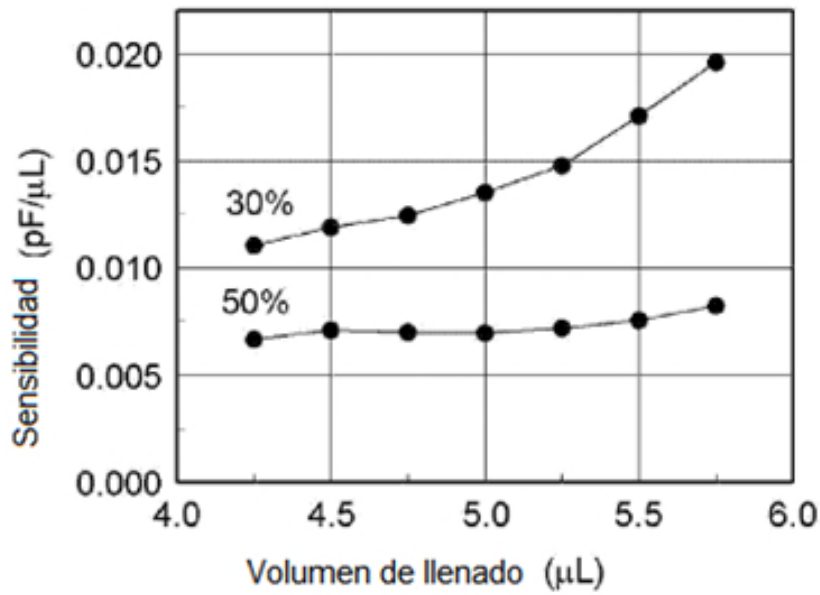


Fig. 16

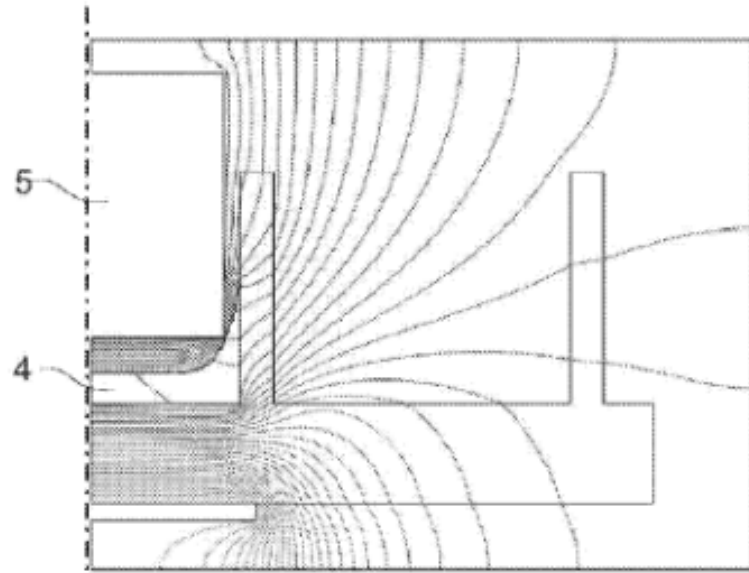


Fig. 17

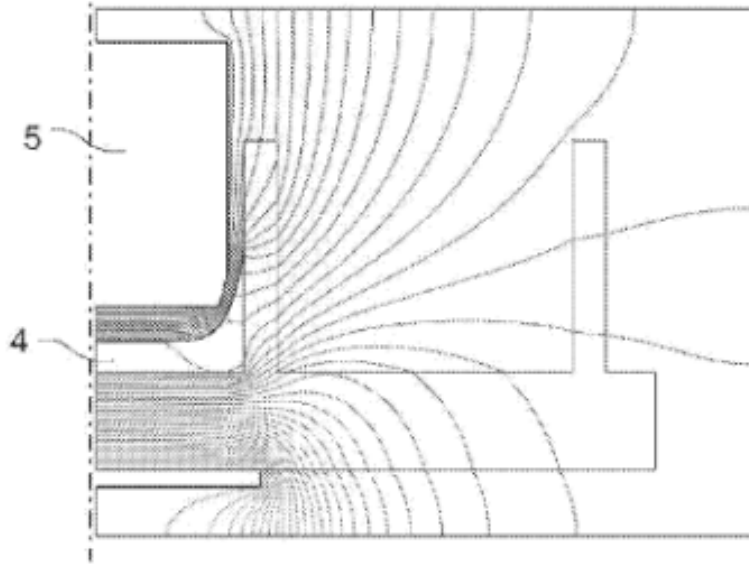


Fig. 18

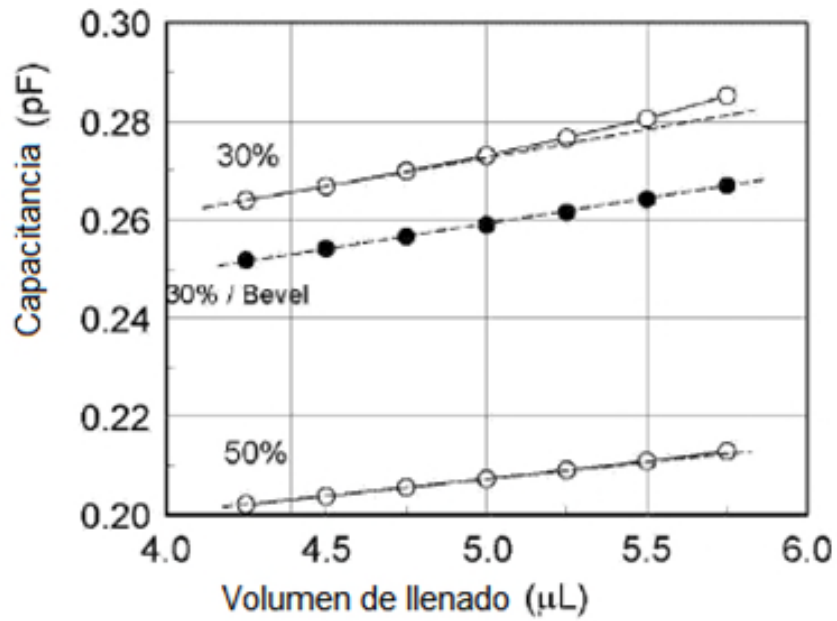


Fig. 19

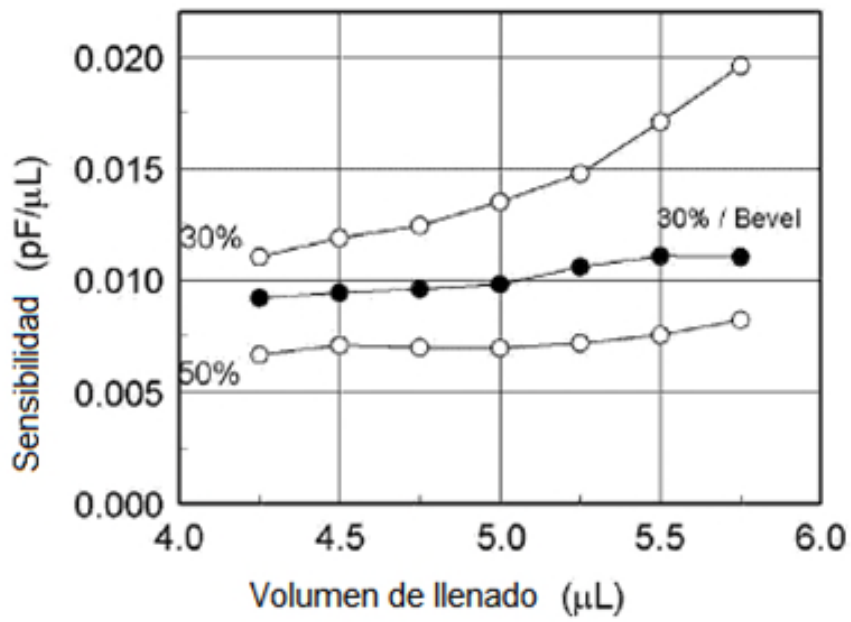


Fig. 20

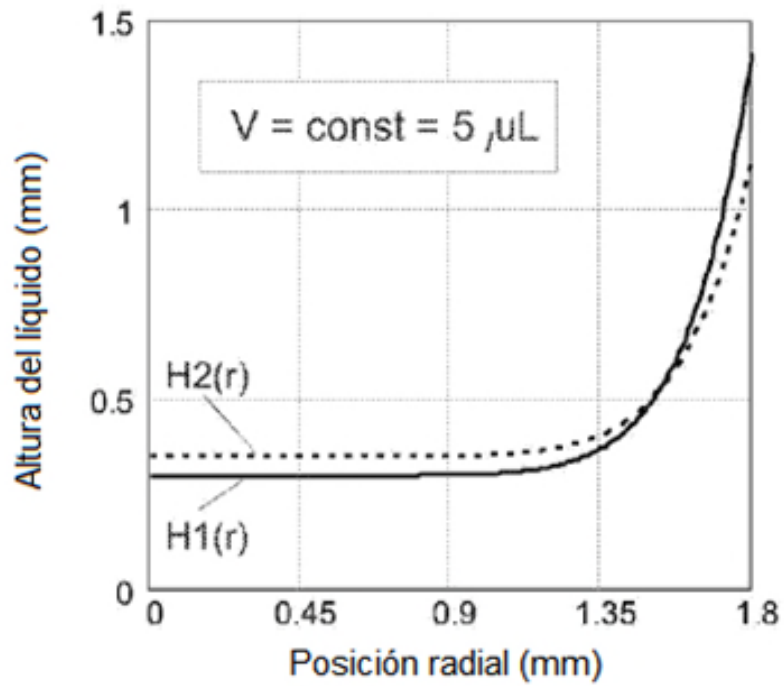


Fig. 21

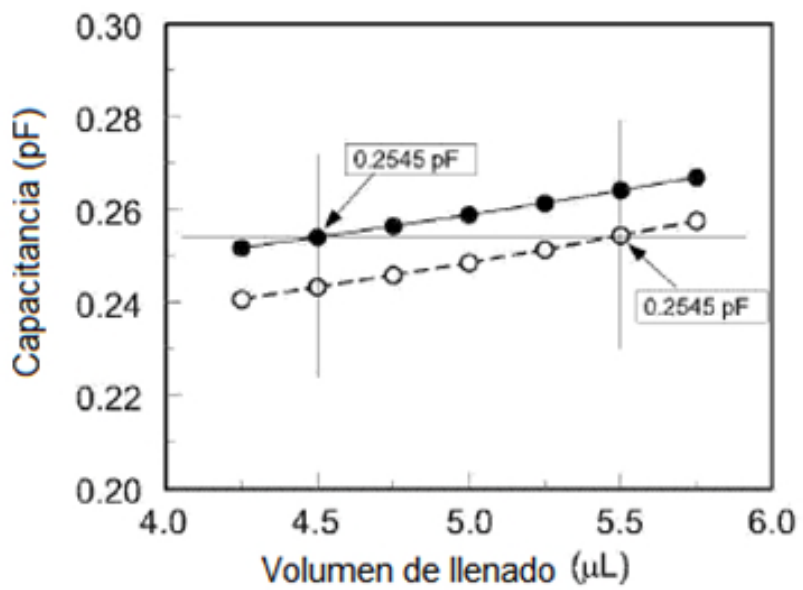


Fig. 22

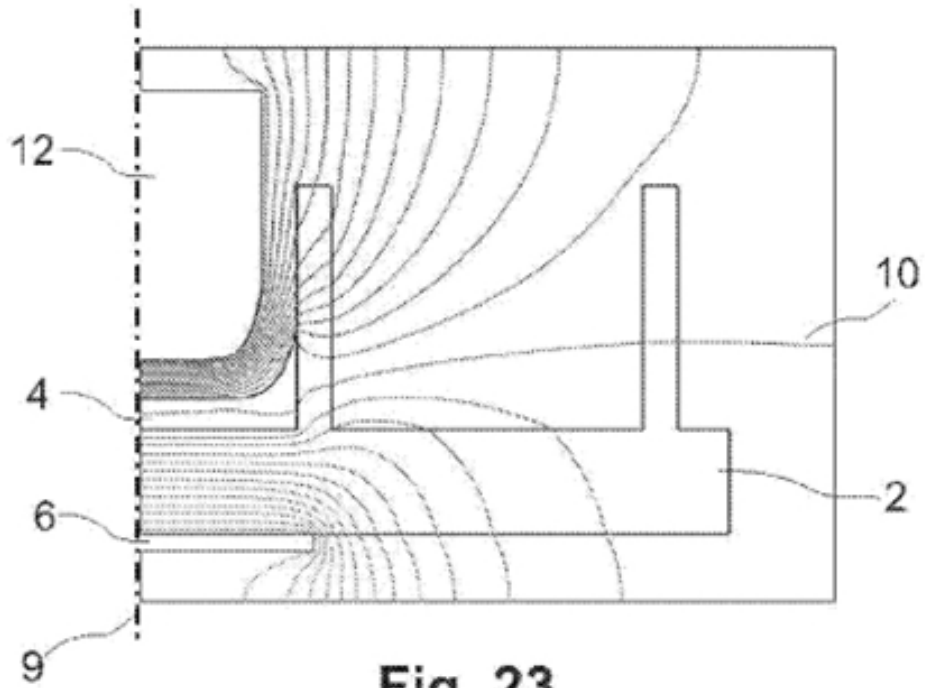


Fig. 23

6a1

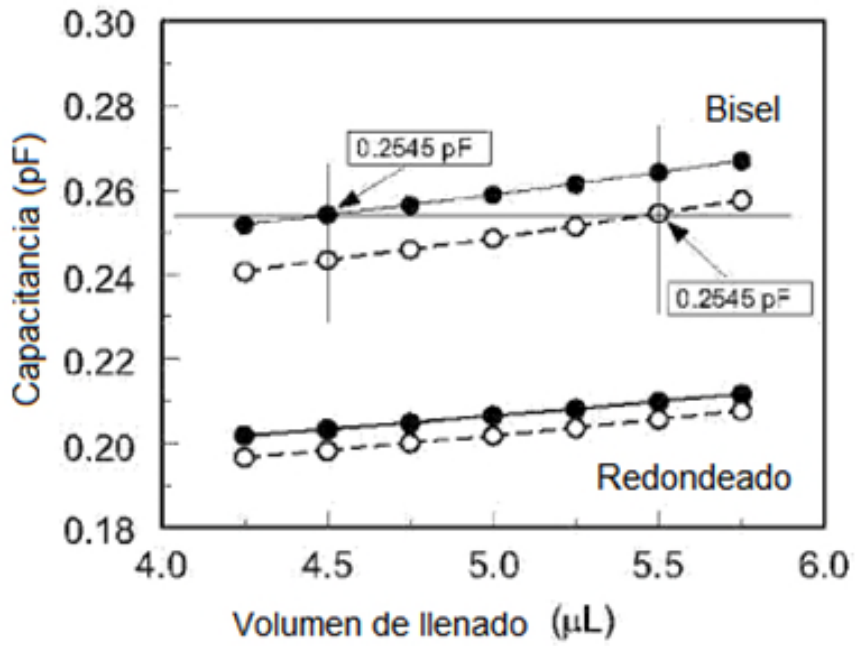


Fig. 24

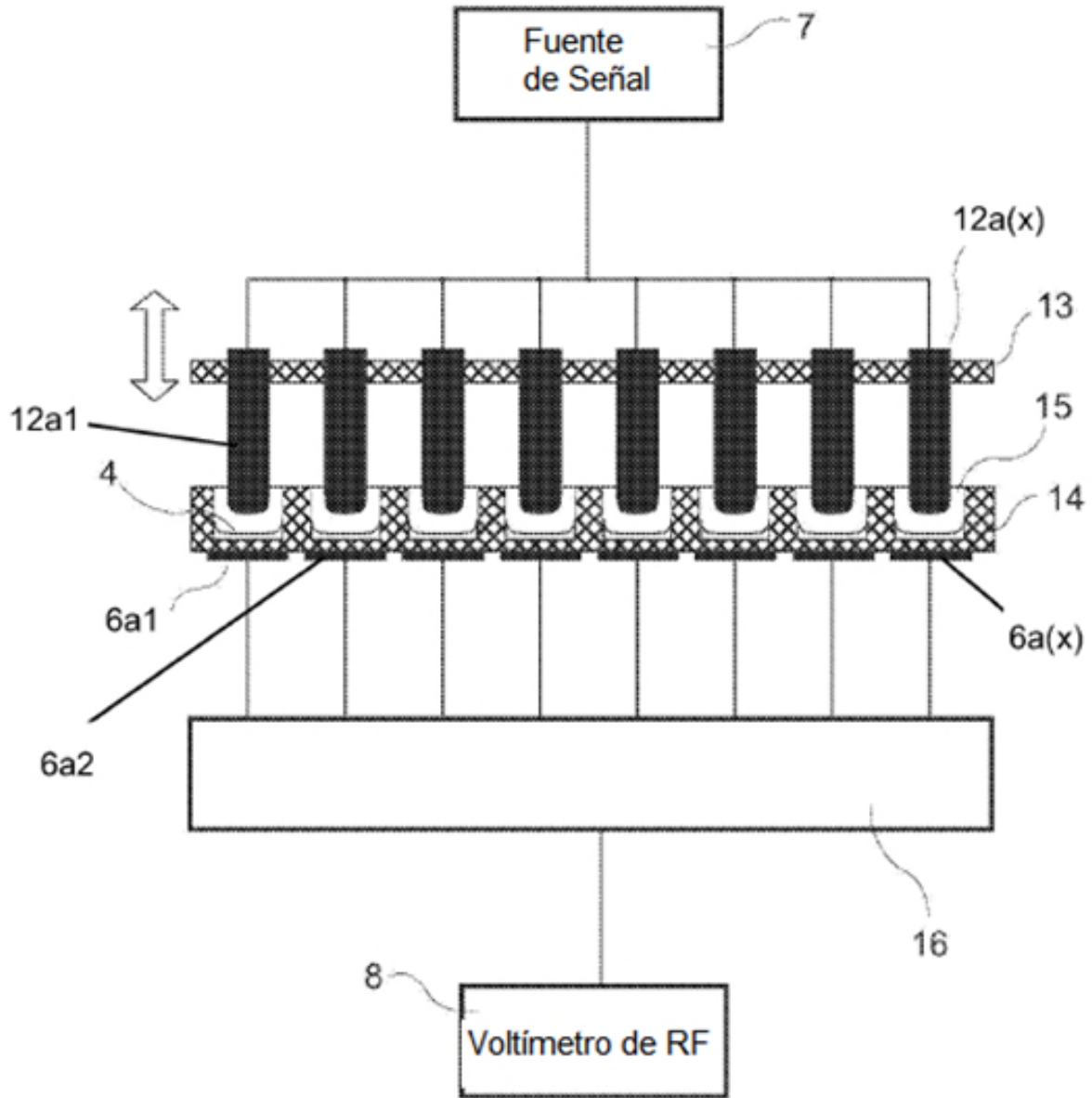


Fig. 25

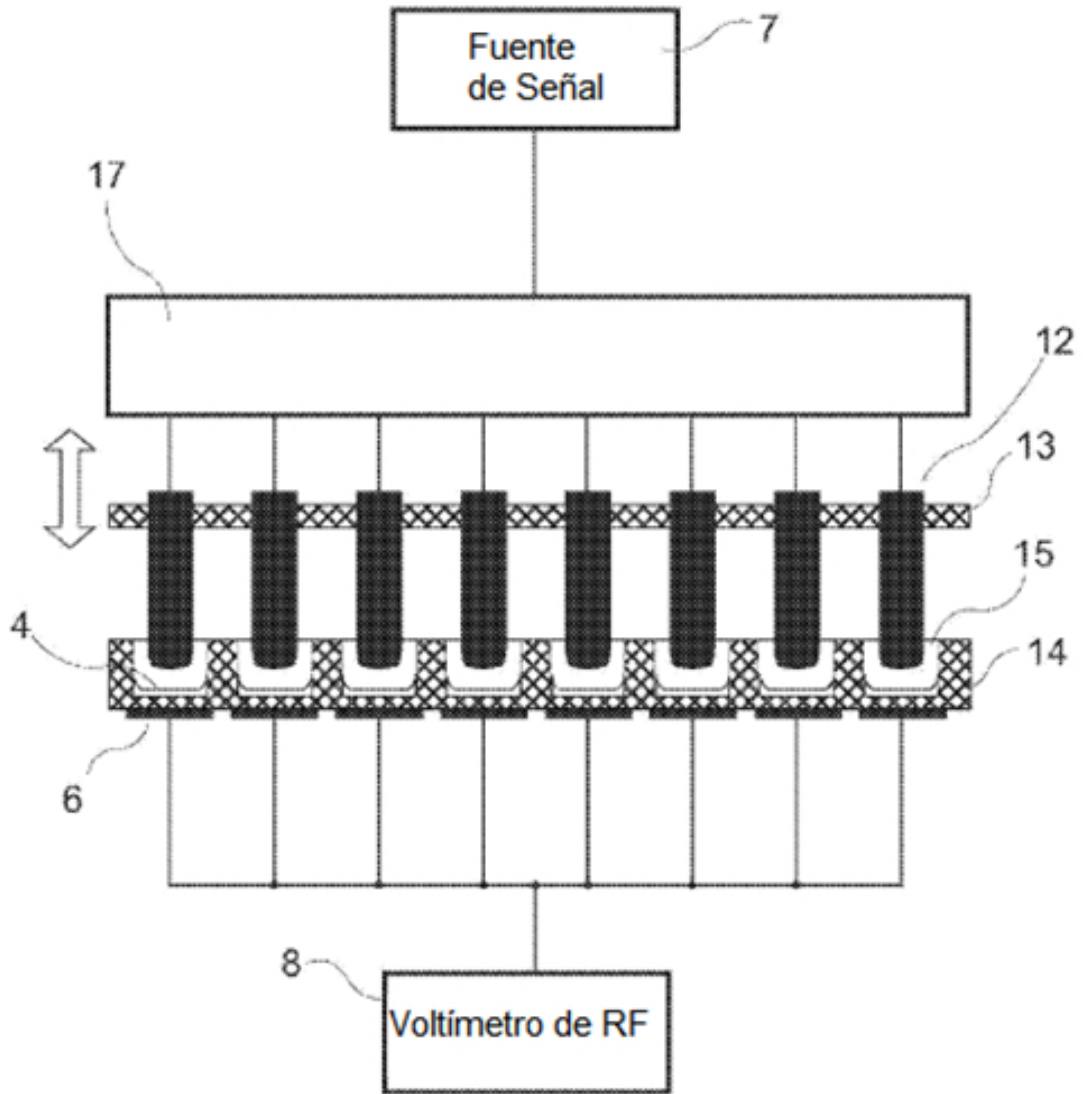


Fig. 26

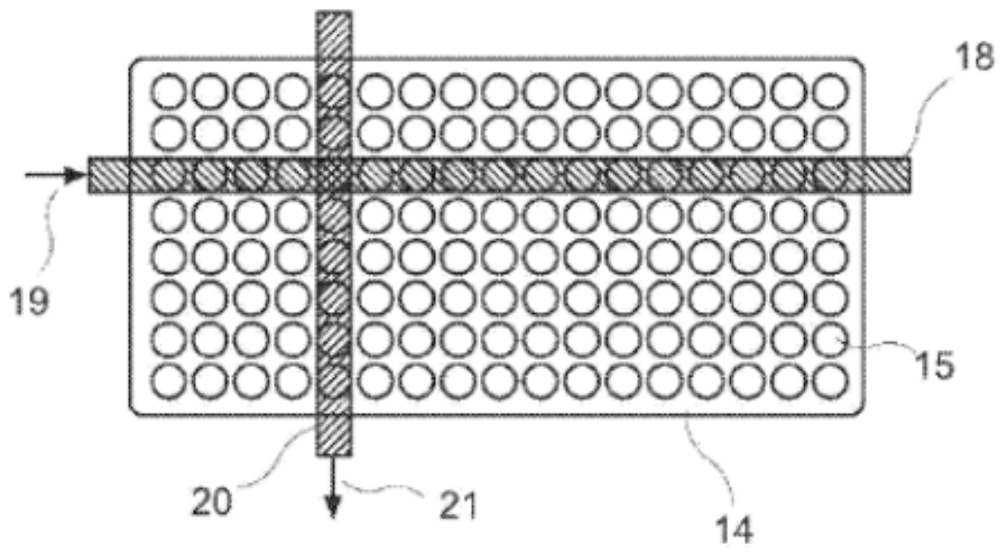


Fig. 27

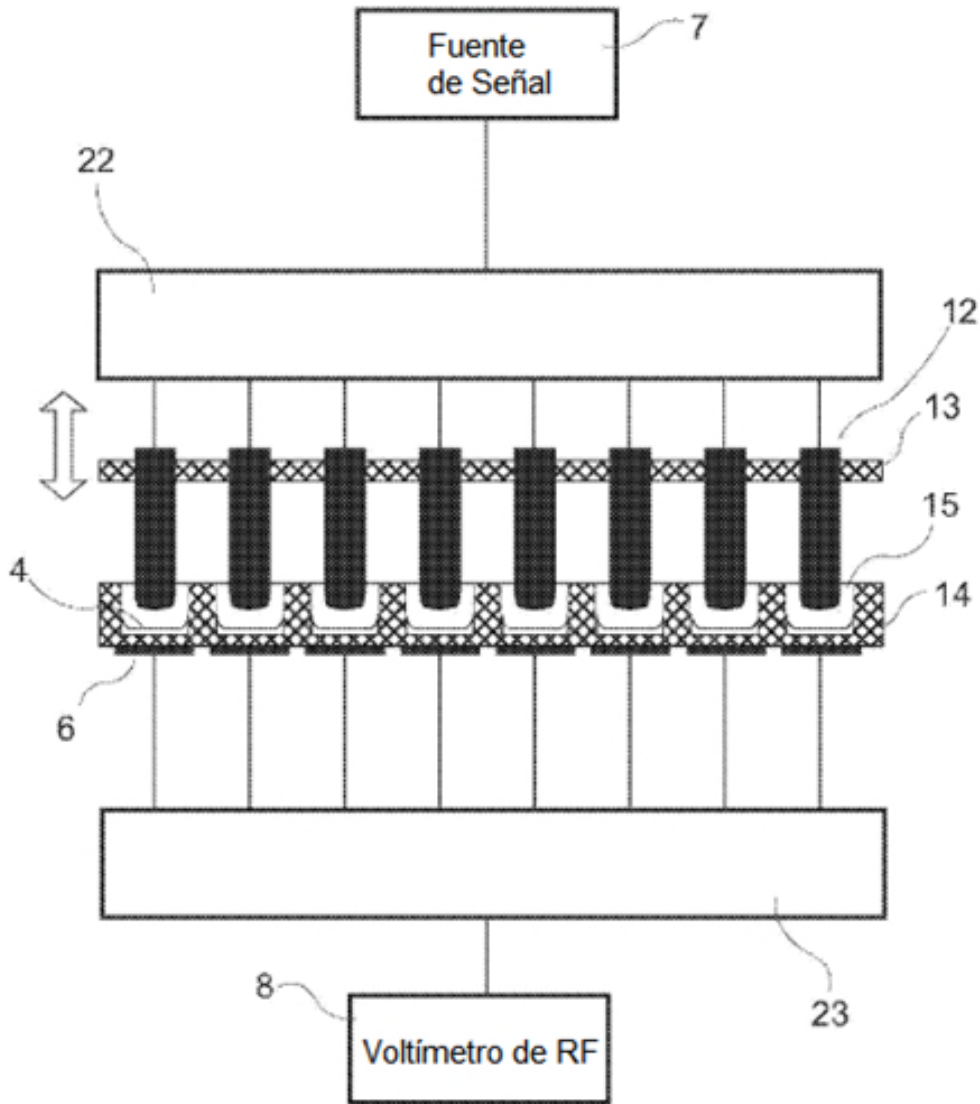


Fig. 28

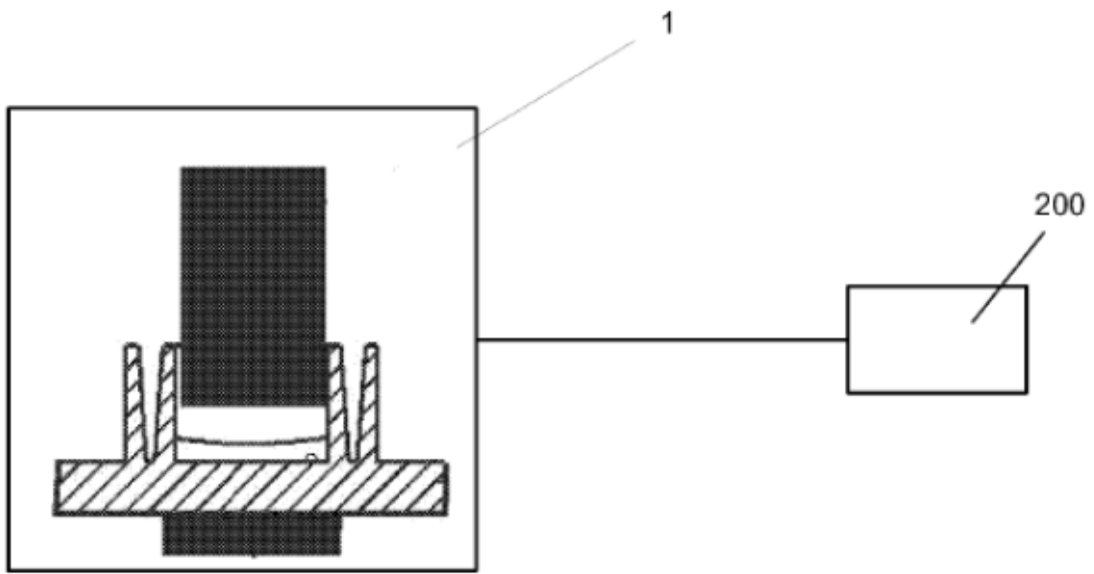


Fig. 29

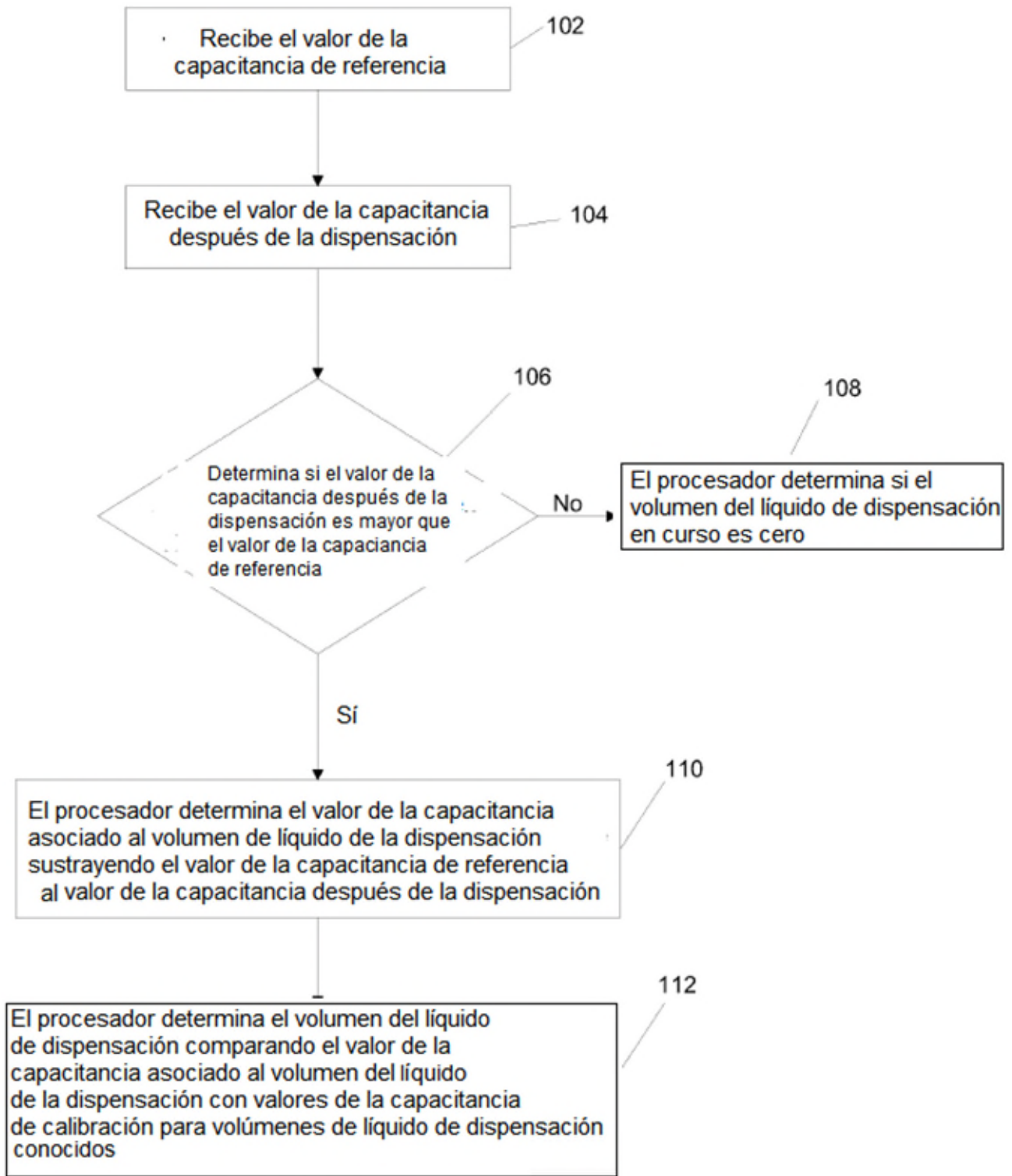


Fig. 30