

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 520**

51 Int. Cl.:

G01N 27/447 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2015 PCT/CA2015/050031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15106356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2015 E 15737241 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3094964**

54 Título: **Casetes para su uso en ensayos electroforéticos paralelos automatizados y procedimientos para su fabricación y uso**

30 Prioridad:

17.01.2014 US 201461929009 P

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

21.04.2021

73 Titular/es:

**COASTAL GENOMICS INC. (100.0%)
Ste. 182, 4664 Lougheed Hwy.
Burnaby, British Columbia V5C 5T5, CA**

72 Inventor/es:

**SLOBODAN, JARED;
NESBITT, MATTHEW;
NOBLES, ANDREW y
BAILLIE, KEVIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 820 520 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

Casetes para su uso en ensayos electroforéticos paralelos automatizados y procedimientos para su fabricación y uso

5 Referencia cruzada a solicitudes anteriores

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense 61/929.009.

Campo de la divulgación

10 La presente divulgación se refiere a un casete de gel de electroforesis para su uso en electroforesis y a su uso y fabricación. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a un casete de gel de electroforesis adecuado para su uso con un dispositivo automatizado para la manipulación de líquidos.

15 Antecedentes de la divulgación

Las estaciones de trabajo automatizadas para la manipulación de líquidos pueden utilizarse, por ejemplo, en aplicaciones que impliquen operaciones de pipeteo repetitivas y previsibles. La automatización de las operaciones repetitivas de pipeteo puede facilitar un mayor rendimiento, menores costes de operación y/o una mejor consistencia en el pipeteo. Sin embargo, los protocolos de laboratorio que implican, por ejemplo, material de laboratorio no normalizado, medios gelatinosos y/u otras áreas objetivo de pipeteo no normalizadas pueden no ser muy adecuados para la automatización. En estos casos, la manipulación de líquidos por un profesional individual puede ser ventajosa en relación con una máquina automatizada, al menos porque un individuo podría ver el objetivo y realizar correcciones posicionales en tiempo real en la posición y el movimiento direccional de la punta de la pipeta para asegurarse de que el orificio de la punta de la pipeta esté situado en una posición deseada antes de las operaciones de aspiración y dispensación. Por ejemplo, no es conveniente utilizar los dispositivos conocidos para la manipulación de líquidos para cargar muestras en uno o más pocillos de un gel de agarosa, al menos debido al pequeño tamaño de los pocillos y a la baja rigidez de las paredes que definen los pocillos de agarosa.

30 Cuando se cargan puntas de pipeta en una pipeta manual o en mandriles de un dispositivo para la manipulación de líquidos, suele haber una variación en la "rectitud" de las puntas en relación con su respectivo eje o mandril (es decir, el eje longitudinal de la punta puede no estar en línea con el eje longitudinal previsto de la punta). Esta variación en la rectitud se conoce en la técnica como "tip splay" (separación de punta). Sin la retroalimentación posicional proporcionada por un profesional manual, la presencia de la separación de punta significa que el tamaño de un pocillo al que puede dirigirse con precisión utilizando un sistema automatizado es mayor en relación con el tamaño de un pocillo al que puede dirigirse con precisión utilizando el pipeteo manual. Además, la inserción fuera del objetivo de una punta de pipeta en una pared que define un pocillo de agarosa o en la agarosa que rodea el orificio de un pocillo puede dañar el pocillo y/o tapar la punta de la pipeta con agarosa, interfiriendo así con la aspiración o dispensación subsiguientes.

40 Un mecanismo para tener en cuenta la separación de punta en un cabezal de pipeteo de un solo canal es utilizar un sensor que pueda proporcionar información sobre la posición de la punta. Sin embargo, dicho sensor no sería útil con un cabezal de pipeteo multicanal con mandriles a una separación fija, al menos porque la dirección de la separación de punta puede diferir entre las puntas, lo que significa que un único ajuste de posición podría no tener en cuenta la separación en cada punta.

50 Hay ejemplos de productos y dispositivos diseñados para resolver uno o más de los problemas mencionados anteriormente asociados con el pipeteado automatizado de muestras en geles de agarosa. Por ejemplo, el gel de agarosa EGel™ 96 (Invitrogen) comprende 96 pocillos preformados en un patrón escalonado y está diseñado para su uso con un colector automático para la manipulación de líquidos de 96 canales. En lugar de insertar puntas de pipeta con soporte de muestras en los pocillos del gel de agarosa, las puntas de pipeta se colocan encima de los pocillos del EGel y se dispensan. La muestra dispensada se extrae entonces en una sección del pocillo que es adyacente a la posición de la punta por acción capilar. De esta manera, el EGel parece superar el problema de la inserción de la punta de la pipeta en el gel, ya que la punta de la pipeta permanece por encima de la superficie superior del gel. Además, cada pocillo de un EGel es relativamente grande, y consiste en una zona de hombro y un compartimento adyacente que atrae el fluido dispensado hacia los pocillos. Los pocillos relativamente grandes pueden abordar la separación de punta, proporcionando un objetivo más grande para cada punta de pipeta. Sin embargo, el mayor tamaño de los pocillos del EGel impide maximizar el número de pocillos que pueden colocarse adyacentes unos a otros en un gel, limitando así el rendimiento de la muestra.

60 Es deseable mitigar y/u obviar una o varias de las deficiencias anteriores.

Sumario de la invención

65 En un primer aspecto, se proporciona un casete para su uso en ensayos electroforéticos paralelos. En una forma de realización, el casete comprende una bandeja, teniendo la bandeja una base y dos pares de paredes laterales

5 opuestas que se extienden hacia arriba desde la base, definiendo la bandeja al menos parcialmente una pluralidad de canales de ensayo. Cada uno de los canales de ensayo comprende un primer depósito de solución tampón; un segundo depósito de solución tampón; y un canal para medios, extendiéndose el canal para medios entre, y estando en comunicación de fluido con, los depósitos de solución tampón primero y segundo. En esta forma de realización, el casete comprende además una tapa, estando la tapa adaptada para acoplarse a las paredes laterales de la bandeja, creando así un espacio entre la base de bandeja y la tapa, comprendiendo la tapa una pluralidad de puertos, extendiéndose cada uno de los puertos desde una superficie externa de la tapa hasta una superficie interna de la tapa. La pluralidad de puertos comprende una pluralidad de puertos de depósito de solución tampón para introducir y/o retirar la solución tampón; y una pluralidad de puertos para muestras para introducir una pluralidad de muestras en los canales para medios, comprendiendo cada uno de la pluralidad de puertos para muestras una o varias características de alineación de punta para guiar una punta de pipeta hacia una ubicación deseada en el puerto para muestras. En esta forma de realización, cuando la tapa está acoplada con la bandeja, el puerto de depósito de solución tampón está en comunicación de fluido con uno o varios de los depósitos de solución tampón primero y segundo, la pluralidad de puertos para muestras están alineados con la pluralidad de canales para medios.

15 En una forma de realización del primer aspecto, la tapa comprende además una pluralidad de puertos para medios para introducir medios en los canales para medios.

20 En una forma de realización del primer aspecto, las una o varias características de alineación de punta comprenden al menos una superficie que se extiende en uno o varios de los ejes x e y y hacia la ubicación deseada en el puerto para muestras, estando los ejes x e y en línea con el plano de la tapa. En una forma de realización preferida, la al menos una superficie de las una o varias características de alineación comprende una superficie inclinada para recibir una punta de pipeta.

25 En una forma de realización del primer aspecto, cada uno de la pluralidad de puertos para muestras comprende una zona de llegada de punta. En una forma de realización preferida, la zona de llegada de punta es adyacente a la ubicación deseada en el puerto para muestras. En una forma de realización preferida, la al menos una superficie de las una o varias características de alineación comprende un saliente que se extiende al interior del puerto para muestras desde una pared en el puerto para muestras opuesta a la zona de llegada de punta.

30 En una forma de realización del primer aspecto, el casete comprende además un medio de gel, estando dispuesto el medio de gel en los canales para medios de la bandeja, comprendiendo el medio de gel en cada canal para medios un pocillo para recibir una muestra, en el que, cuando la tapa está acoplada con la bandeja, cada pocillo está alineado con la ubicación deseada en uno de la pluralidad de puertos para muestras. En una forma de realización preferida, el casete comprende además una solución tampón, estando dispuesta la solución tampón en los depósitos de solución tampón primero y segundo. En una forma de realización preferida, el medio de gel en cada canal para medios comprende además una zona de llegada de punta adyacente al pocillo para recibir una muestra.

40 En una forma de realización del primer aspecto, la pluralidad de puertos comprende además: una pluralidad de puertos de barrera para colocar al menos una parte de unas barreras primera y segunda en cada uno de los canales de ensayo, en el que, cuando la tapa está acoplada con la bandeja, la pluralidad de puertos de barrera facilitan la colocación de las barreras primera y segunda entre el primer depósito de solución tampón y el canal para medios y el segundo depósito de solución tampón y el canal para medios, respectivamente. En una forma de realización preferida la pluralidad de puertos comprende además: una pluralidad de puertos para la extracción de muestras para extraer una pluralidad de muestras del canal para medios, comprendiendo cada uno de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras una o varias características de alineación de punta para guiar una punta de pipeta hacia una segunda ubicación deseada en el puerto para la extracción de muestras. En una forma de realización preferida, cada uno de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras comprende una zona de llegada de punta. En una forma de realización preferida, la zona de llegada de punta es adyacente a la ubicación deseada en el puerto para muestras.

50 En una forma de realización, el medio de gel en cada canal para medios comprende además un segundo pocillo para extraer una muestra. En una forma de realización preferida, el medio de gel en cada canal para medios comprende además una zona de llegada de punta adyacente al pocillo para extraer una muestra.

55 En una forma de realización, la pluralidad de canales de ensayo comprende 6, 12, 24, 48 o 96 canales de ensayo.

60 En un segundo aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento. En una forma de realización, el procedimiento comprende: formar la bandeja y la tapa a partir de un material ópticamente neutro; colocar una primera barrera retirable entre el primer depósito de solución tampón y el canal para medios en cada uno de los canales de ensayo de la bandeja formada y una segunda barrera retirable entre el segundo depósito de solución tampón y el canal para medios en cada uno de los canales de ensayo de la bandeja formada; introducir medios en cada canal para medios en la pluralidad de canales de ensayo de la bandeja formada; colocar un peine en los medios introducidos en cada canal para medios, estando configurado cada diente en el peine para formar un pocillo en cada canal para medios con la gelificación de los medios; introducir solución tampón en cada depósito de solución tampón primero y segundo en cada canal de ensayo de la bandeja formada; retirar el peine de los medios introducidos tras la gelificación de los medios introducidos; retirar la barrera

tras la gelificación de los medios; acoplar la tapa formada sobre las paredes laterales de la bandeja formada, creando así un espacio entre la base de la bandeja formada y la tapa, ocupándose el espacio al menos parcialmente por los medios introducidos y la solución tampón introducida.

5 En una forma de realización del primer aspecto, la etapa de acoplamiento se completa antes de colocar las barreras retirables primera y segunda, introducir los medios, colocar el peine e introducir la solución tampón.

10 En una forma de realización del primer aspecto, las barreras retirables primera y segunda no separan de manera sellada el primer depósito de solución tampón del canal para medios y el segundo depósito de solución tampón del canal para medios, respectivamente, en cada uno de los canales de ensayo de la

En una forma de realización del primer aspecto, la introducción de los medios y la introducción de la solución tampón se llevan a cabo sustancialmente de manera simultánea.

15 En un tercer aspecto, se proporciona un procedimiento para utilizar varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento. En una forma de realización, el procedimiento comprende: colocar el casete en un dispositivo para la manipulación de líquidos; insertar una pluralidad de puntas de pipeta en las zonas de llegada de punta de la pluralidad de puertos para muestras, correspondiendo la pluralidad de puntas de pipeta a la pluralidad de puertos para muestras; mover la pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las zonas de llegada de punta en uno o varios ejes hacia una o varias de las características de alineación de punta, siendo los uno o varios ejes coplanarios con el plano de la tapa de casete; alinear la pluralidad de puntas de pipeta con respecto a las una o varias características de alineación de punta, siendo al menos una de las una o varias características de alineación de punta por puerto para muestras adyacente a la ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras; y dispensar una pluralidad de muestras desde la pluralidad de puntas de pipeta alineadas con respecto a las características de alineación adyacentes a la ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras.

20 En una forma de realización del tercer aspecto, el procedimiento comprende además hacer descender la pluralidad de puntas de pipeta alineadas al interior de los pocillos correspondientes para recibir una muestra antes de dispensar la pluralidad de muestras.

30 En una forma de realización del tercer aspecto, el procedimiento comprende además acoplar el casete que comprende la pluralidad de muestras dispensadas con electrodos y una fuente de alimentación, creando así uno o varios campos eléctricos en el casete, siendo suficientes los uno o varios campos eléctricos para producir la migración de la pluralidad de muestras a través de los medios gelificados en la pluralidad de canales de ensayo.

35 En una forma de realización del tercer aspecto, el procedimiento comprende además extraer una pluralidad de muestras migradas del casete tras la exposición al campo eléctrico.

40 En una forma de realización, la extracción comprende: insertar una segunda pluralidad de puntas de pipeta en las segundas zonas de llegada de punta de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras, correspondiendo la segunda pluralidad de puntas de pipeta a la pluralidad de puertos para la extracción de muestras; mover la segunda pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las segundas zonas de llegada de punta en uno o varios ejes hacia una o varias de las segundas características de alineación de punta, siendo los uno o varios ejes coplanarios con el plano de la tapa de casete; alinear la segunda pluralidad de puntas de pipeta con respecto a las una o varias segundas características de alineación de punta, siendo al menos una de las una o varias segundas características de alineación de punta por puerto para la extracción de muestras adyacente a la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para la extracción de muestras; mover la segunda pluralidad alineada de puntas de pipeta hacia abajo al interior de los medios gelificados por debajo de la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras; aspirar la pluralidad de muestras migradas de los medios gelificados por debajo de la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras; y retraer la segunda pluralidad de puntas de pipeta de los medios gelificados y los puertos para muestras del casete.

Breve descripción de los dibujos

55 Las características de la invención resultarán más evidentes en la siguiente descripción detallada en la que se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

60 La figura 1 es una vista en perspectiva de una primera forma de realización de un casete según la invención en el que las partes oscurecidas del mismo se muestran sombreadas.

La figura 2 es una vista en perspectiva de la parte de bandeja del casete de la figura 1, en la que las partes oscurecidas de la misma se muestran sombreadas.

65 La figura 3 es una vista en planta superior de la bandeja de la figura 2.

La figura 3A es un alzado lateral en sección transversal tomado sustancialmente a lo largo de la línea A-A de la figura 3.

5 La figura 3B es un alzado lateral en sección transversal tomado sustancialmente a lo largo de la línea B-B de la figura 3.

La figura 4 es una vista en perspectiva de una parte de tapa del casete de la figura 1 en el que las partes oscurecidas del mismo se muestran sombreadas.

10 La figura 5 es una vista en planta inferior de la tapa de la figura 4.

La figura 5A es un alzado lateral en sección transversal tomado sustancialmente a lo largo de la línea T-T de la figura 5 y una presentación ampliada de las partes V y W de la tapa.

15 La figura 5B es una presentación ampliada de las partes V y W de la tapa ilustradas en la figura 5A, en la que la tapa se proporciona por encima de un gel que comprende pocillos.

20 La figura 6 es una vista en planta superior de una forma de realización de una parte de tapa de un casete proporcionado en el presente documento y una presentación ampliada de un puerto para muestras en la tapa.

La figura 7 es una vista en planta superior de una forma de realización de un puerto para muestras en una parte de tapa de un casete proporcionado en el presente documento, en la que se muestra una punta introduciéndose en una zona de llegada de punta en el puerto para muestras.

25 La figura 8 es una vista en planta superior de una forma de realización de un puerto para muestras en una parte de tapa de un casete proporcionado en el presente documento, en la que se muestra una punta introduciéndose en el puerto para muestras.

30 La figura 9 es una vista en planta superior de una forma de realización de una parte de tapa de un casete proporcionado en el presente documento.

La figura 10 es una vista en planta superior de una forma de realización de una parte de tapa de un casete proporcionado en el presente documento.

35 La figura 11 es una vista en planta superior de una forma de realización de una parte de tapa de un casete proporcionado en el presente documento.

La figura 12 muestra varias vistas de una forma de realización de una barrera retirable para su uso en la fabricación de varias formas de realización de un casete proporcionado en el presente documento.

40 La figura 13 es una vista en planta superior de una forma de realización de un casete proporcionado en el presente documento.

45 La figura 13A es un alzado lateral en sección transversal tomado sustancialmente a lo largo de la línea R-R de la figura 13.

La figura 13B es un alzado lateral en sección parcial del casete de la figura 13.

50 La figura 14 muestra varias vistas de una forma de realización de un peine para su uso en la fabricación de varias formas de realización de un casete proporcionado en el presente documento.

La figura 15 muestra una forma de realización de un peine adicional para su uso en la fabricación de varias formas de realización de un casete proporcionado en el presente documento.

55 La figura 15A es una fotografía que muestra los peines de las figuras 14 y la figura 15 en combinación.

Descripción detallada de la invención

60 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Casetes

65 La presente divulgación se refiere en general a un casete para su uso en ensayos electroforéticos paralelos, y más particularmente a un casete para su uso en ensayos electroforéticos paralelos automatizados.

Los sistemas para la manipulación de líquidos están configurados para manipular una pluralidad de muestras de fluidos, de manera automática y simultánea, permitiendo operaciones de alto rendimiento. Los dispositivos para la manipulación de líquidos se comercializan con una alta fiabilidad y precisión. Sin embargo, a veces un dispositivo puede fallar durante el proceso de manipulación del líquido o no cumplir con las expectativas del usuario. Por ejemplo, una muestra puede no cargarse de manera adecuada en un pocillo en un gel de electroforesis porque una o varias puntas de pipeta pueden no estar alineadas con un pocillo. Un fallo de este tipo puede llevar a resultados poco precisos o erróneos.

En un aspecto, el casete proporcionado en el presente documento puede utilizarse con un dispositivo automatizado para la manipulación de líquidos para guiar una pluralidad de puntas de pipeta hacia una ubicación deseada con respecto al casete, tal como, por ejemplo, por encima de una pluralidad de pocillos para recibir muestras en un gel dispuesto en el casete.

En general, varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento comprenden una parte de bandeja, que funciona como base para el casete y define al menos parcialmente una pluralidad de canales de ensayo, y una parte de tapa, que funciona como cubierta para la bandeja. Las partes de tapa y bandeja pueden ser componentes diferenciados o pueden ser solidarios uno con otro.

En general, cada canal de ensayo en el casete comprende un canal para medios alargado que separa, pero está en comunicación de fluido con (durante la operación funcional del casete), un par de depósitos de solución tampón separados (es decir, unos depósitos de solución tampón primero y segundo), que funcionalmente son idénticos a menos que se indique de otro modo. Mientras que la bandeja puede definir sustancialmente todos los aspectos de los canales de ensayo, tal disposición no se considera necesaria para el uso o la funcionalidad de las diversas formas de realización de la invención. En algunas formas de realización, varias características de la tapa y bandeja en conjunto pueden definir en conjunto los canales de ensayo del casete.

Con referencia a la figura 1, que ilustra una forma de realización de un casete proporcionado en el presente documento, el casete 100 comprende una bandeja 120 y una tapa 110. La bandeja 120 tiene una base 122 y dos pares de paredes laterales opuestas que se extienden hacia arriba desde la base 122. La tapa 110 está adaptada para acoplarse a las paredes laterales de la bandeja 120, creando así un espacio entre la base de bandeja 122 y la tapa 110. Por ejemplo, una tapa puede estar adaptada para acoplarse a una bandeja mediante partes correspondientes (por ejemplo, características de machihembrado), aunque estas partes correspondientes no son necesarias. Un gel y una solución tampón de electroforesis pueden estar dispuestos en el espacio entre la base de bandeja 122 y la tapa 110, como se describirá más abajo. El casete 100 puede estar configurado para comunicarse con electrodos para su uso en uno o varios ensayos electroforéticos.

Con referencia a la figura 2, que ilustra la bandeja del casete proporcionado en la figura 1, la bandeja 220 define al menos parcialmente una pluralidad de canales de ensayo 202. Doce canales de ensayo 202 están definidos al menos parcialmente por la bandeja 220 de la figura 2. Sin embargo, en otras formas de realización del casete proporcionado en el presente documento, varios números de canales de ensayo 202 pueden definirse al menos parcialmente por una bandeja del casete (por ejemplo, 6, 12, 24, 48, 96 o más canales de ensayo). Cada uno de los canales de ensayo 202 comprende un primer depósito de solución tampón 230 y un segundo depósito de solución tampón 232 para recibir y contener una solución tampón (por ejemplo, una solución tampón adecuada para su uso en un ensayo electroforético). Cada uno de los canales de ensayo 202 comprende además un canal para medios 240 que se extiende entre los depósitos de solución tampón primero y segundo 230, 232. Cada canal para medios 240 está en comunicación de fluido con los depósitos de solución tampón primero y segundo 230, 232, de modo que en uso, puede aplicarse un campo eléctrico al casete, de modo que el campo esté presente en cada canal de ensayo 202 en el casete.

Con referencia adicional a la figura 2, la bandeja 220 comprende una pluralidad de paredes 224 que se extienden hacia arriba desde la base de las partes de solución tampón primera y segunda 230, 232 de la bandeja y las partes de canal para medios 240 de la bandeja. Estas paredes 224 separan un canal de ensayo 202 de otro, impidiendo así la comunicación de fluido y opcionalmente eléctrica entre los canales de ensayo 202.

En una forma de realización preferida, varias partes de superficies en los canales para medios 240 pueden estar texturizadas 242, como se comentará más abajo.

Con referencia a la figura 3, que ilustra una forma de realización de la bandeja del casete proporcionado en el presente documento, algunas partes de los canales para medios 340 comprenden una superficie texturizada, no lisa 342, que facilita una adherencia mejorada de un medio de gel a los canales para medios 340 proporcionando sitios de unión para los medios y/o áreas de fricción aumentada entre los medios y el canal para medios 340. Otras partes de los canales para medios 340 comprenden una superficie sustancialmente lisa 344, que facilita la transparencia óptica de esa parte del canal para medios 340, facilitando así la obtención de imágenes del canal para medios según desee un usuario. La figura 3A ilustra una vista en sección transversal en alzado lateral tomada a lo largo de la línea A-A de la bandeja de la figura 3, que muestra un solo canal de ensayo que comprende depósitos de solución tampón primero y segundo 330, 332 y un canal para medios 340 que se extiende entre, y que está en comunicación de fluido con, los depósitos de solución tampón primero y segundo 330, 332. La figura 3B ilustra una vista en sección transversal en

alzado lateral tomada a lo largo de la línea B-B de la bandeja de la figura 3, que muestra 12 canales para medios 340, estando separados los canales para medios 340 por paredes 324 que se extienden hacia arriba desde la base 322 de la bandeja 320.

5 Con referencia a la figura 4, que ilustra la tapa del casete proporcionado en la figura 1, la tapa 410 comprende una pluralidad de puertos, extendiéndose cada uno de los puertos desde una superficie externa de la tapa 410 hasta una superficie interna 412 de la tapa 410. La función de la pluralidad de puertos es facilitar la introducción y/o retirada de fluidos (por ejemplo, medios, solución tampón, muestras) y/o corriente eléctrica.

10 En una forma de realización, la pluralidad de puertos comprende puertos de depósito de solución tampón primero y segundo 450, 452 para introducir y/o retirar la solución tampón. En la forma de realización mostrada en la figura 4, si la tapa 410 estuviera acoplada con una bandeja, los puertos de depósito de solución tampón primero y segundo 450, 452 se alinearían sustancialmente con los depósitos de solución tampón primero y segundo de un canal de ensayo común en la bandeja, así la introducción o retirada de la solución tampón en/de los depósitos de solución tampón primero y segundo del canal de ensayo a través de los puertos de depósito de solución tampón primero y segundo 450, 452, respectivamente. En una forma de realización preferida, los puertos de depósito de solución tampón primero y segundo 450, 452 también pueden albergar electrodos retirables para su uso en operaciones electroforéticas.

20 Con referencia adicional a la figura 4, la pluralidad de puertos comprende puertos para muestras 460 para introducir una pluralidad de muestras en los canales para medios. En la forma de realización mostrada en la figura 4, si la tapa 410 estuviera acoplada con una bandeja, los puertos para muestras 460 se alinearían sustancialmente con un extremo proximal de un canal para medios en la bandeja, y si la bandeja comprendiera un gel de electroforesis, los puertos para muestras 460 se alinearían sustancialmente con los pocillos para recibir una muestra en el gel, facilitando así la introducción de una muestra en un pocillo en un gel dispuesto en un canal para medios del casete. En una forma de realización, los puertos para muestras 460 también pueden utilizarse para la introducción de medios en el canal para medios de cada canal de ensayo.

25 En la forma de realización mostrada en la figura 4, cada uno de la pluralidad de puertos para muestras 460 comprende una zona de llegada de punta 474 y una o varias características de alineación de punta 468 para guiar una punta de pipeta hacia una ubicación deseada 490 en el puerto para muestras 460.

30 En general, la zona de llegada de punta se ubica en una parte ampliada de un puerto para muestras, que se adapta a alineaciones iniciales aberrantes de las puntas de pipeta (es decir, separaciones de las puntas) de modo que no se dañe ninguna punta de pipeta que entra en los puertos para muestras por un impacto accidental sobre la superficie externa de la tapa del casete debido, por ejemplo, a una mala alineación. Una vez dispuestas parcialmente en la zona de llegada de punta de la abertura ampliada, las puntas de pipeta pueden moverse lateralmente para entrar en contacto con una característica de alineación de punta, tal como, por ejemplo, una parte de paredes de orificio respectivas de puertos para muestras y guiarse hacia una ubicación deseada en el puerto para muestras (por ejemplo, sobre un pocillo para muestras en un gel dispuesto debajo). La zona de llegada de punta y las características de alineación de punta se comentarán más abajo.

35 Con referencia adicional a la figura 4, la pluralidad de puertos comprende puertos para la extracción de muestras 462 para extraer una pluralidad de muestras de los canales para medios tras haber realizado un ensayo electroforético. En la forma de realización mostrada en la figura 4, si la tapa 410 estuviera acoplada con una bandeja, los puertos para la extracción de muestras 462 se alinearían sustancialmente con un extremo distal de un canal para medios en la bandeja, facilitando así la extracción de una muestra sometida a electroforesis en un gel dispuesto en un canal para medios del casete. En general, los puertos para la extracción de muestras pueden estar ubicados en cualquier ubicación dentro de un canal para medios a una distancia aguas abajo (es decir, en una dirección en la que se desplazaría una muestra en el canal para medios al tratarse mediante electroforesis) con respecto a un puerto para muestras. Los puertos para la extracción de muestras 462 no son necesarios en los casetes dados a conocer en el presente documento, aunque pueden proporcionarse en una o varias formas de realización preferidas del casete proporcionado en el presente documento.

40 Con referencia adicional a la figura 4, la pluralidad de puertos comprende además puertos denominados puertos de barrera 454. En la forma de realización mostrada en la figura 4, cada canal de ensayo comprende dos puertos de barrera 454, 455, estando ubicado un primer puerto de barrera 454 entre el primer puerto de depósito de solución tampón 450 y el puerto para muestras 460, estando ubicado un segundo puerto de barrera 455 entre el segundo puerto de depósito de solución tampón 452 y el puerto de extracción 462. Cada puerto de barrera 454, 455 funciona para recibir una barrera que se utiliza durante la fabricación del casete para separar el primer depósito de solución tampón del canal para medios y el segundo depósito de solución tampón del canal para medios, respectivamente. En la forma de realización mostrada en la figura 4, en ausencia de una barrera, si la tapa 410 estuviera acoplada con una bandeja, los puertos de barrera primero y segundo 454, 455 se alinearían sustancialmente con partes del canal de ensayo salvando un canal para medios y los depósitos de solución tampón primero y segundo respectivamente, facilitando así la introducción de los medios en el canal para medios y facilitando opcionalmente la introducción de solución tampón en uno o varios de los depósitos de solución tampón. Los puertos de barrera 454, 455 no son necesarios en los casetes dados a conocer en el presente documento (los medios pueden introducirse en el canal para medios

mediante, por ejemplo, puertos para muestras y/o puertos para la extracción de muestras), aunque pueden proporcionarse en una o varias formas de realización preferidas del casete proporcionado en el presente documento.

Con referencia a la figura 5, que ilustra una forma de realización de la tapa del casete proporcionado en el presente documento, la tapa 510 puede corresponder a 12 canales de ensayo 502, correspondiendo cada parte de la tapa 510 a un canal de ensayo 502 que comprende los puertos de depósito de solución tampón primero y segundo 550, 552, los puertos de barrera primero y segundo 554, 555, un puerto para muestras 560 y un puerto para la extracción de muestras 562. La figura 5A ilustra una vista en sección transversal en alzado lateral tomada a lo largo de la línea T-T de la bandeja de la figura 5, que muestra una parte de la tapa correspondiente a un solo canal de ensayo (arriba), cuyas partes V y W están ampliadas (abajo) por motivos de claridad. La figura 5B ilustra las vistas ampliadas (V y W) mostradas en la figura 5A, en la que la parte de la tapa correspondiente a un canal de ensayo se dispone por encima de un gel 580 que comprende un pocillo para muestras 582 y un pocillo de extracción 583. Las figuras 5A y 5B ilustran un ejemplo de un puerto para muestras 560 que comprende una zona de llegada de punta 564 (ubicada en un área ampliada del puerto para muestras) y un área más pequeña 566 del puerto para muestras 560, correspondiéndose sustancialmente el área más pequeña 566 con una ubicación deseada en el puerto para muestras 560, que se corresponde con una ubicación por encima de un pocillo para muestras 582 en un gel 580 dispuesto debajo. El área de superficie de la zona de llegada de punta 564 que no se solapa con el área más pequeña 566 también puede denominarse "estante" en el presente documento. En determinadas formas de realización, el área del puerto para muestras 560 en la superficie interna 512 de la tapa es significativamente menor que el área del puerto para muestras 560 en la superficie externa 514 de la tapa porque el área ampliada se adapta a la separación de punta, mientras que el área más pequeña 566 del puerto para muestras en la superficie interna 512 puede reducirse hasta un área ligeramente mayor que el área de proyección de la punta de pipeta.

Las figuras 5A y 5B también ilustran un ejemplo de características de alineación de punta 568, 569 que comprenden una superficie inclinada para recibir una punta de pipeta. La superficie inclinada puede ser plana y/o curva, y define al menos parcialmente el orificio de puerto para muestras de la superficie externa de la tapa a su superficie interna. Como una finalidad de la característica de alineación de punta 568, 569 es garantizar una transición consistente (y preferiblemente perpendicular) de la punta de pipeta al casete, la inclinación o ángulo de diseño de la(s) característica(s) de alineación 568, 569 preferiblemente coincide(n) con el ángulo de diseño de una punta de pipeta (por ejemplo, 8°). En una forma de realización preferida, las características de alineación de punta, 569 están presentes en una parte de pared media o frontal del puerto para muestras 560, es decir, una pared de puerto para muestras más próxima al lado opuesto del canal de ensayo.

Con referencia adicional a las figuras 5A y 5B, en funcionamiento, se haría descender una punta de pipeta 570 que comprende una muestra (es decir, a lo largo de un eje z con respecto al plano de la tapa) mediante un dispositivo para la manipulación de líquidos al interior de la zona de llegada de punta 564 de un puerto para muestras 560. La punta 570 se movería entonces lateralmente mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos (es decir, a lo largo del eje x y/o y con respecto al plano de la tapa 510) hasta entrar en contacto (es decir, alinearse) con una característica de alineación 569. Si la característica de alineación 569 está alineada con el área más pequeña 566 del puerto para muestras 560 y el pocillo 582 dispuesto en el gel 580 por debajo, tras la alineación, se dispensaría el contenido de la punta 570 y se retiraría la punta 570 del puerto para muestras 560 mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos.

Las figuras 5A y 5B también ilustran un ejemplo de un puerto para la extracción de muestras 562 que comprende una segunda zona de llegada de punta 565 y un área más pequeña del puerto para la extracción de muestras, correspondiéndose el área más pequeña del puerto para la extracción de muestras 567 con una ubicación deseada en el puerto para la extracción de muestras 562, que se corresponde con una ubicación por encima de un pocillo 583 en un gel 580 dispuesto debajo donde se anticipa que se ubicará una muestra sometida a electroforesis. En funcionamiento, puede extraerse una muestra sometida a electroforesis de un gel 580 en el casete haciendo descender una punta de pipeta 571 (es decir, a lo largo de un eje z con respecto al plano de la tapa) al interior de la segunda zona de llegada de punta 565 del puerto para la extracción de muestras 562. La punta 571 se movería entonces lateralmente mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos (es decir, a lo largo del eje x y/o y con respecto al plano de la tapa) hasta entrar en contacto (es decir, alinearse) con una característica de alineación 569a. Si la característica de alineación 569a está alineada con el área más pequeña 567 del puerto para la extracción de muestras 565 y el pocillo 583 dispuesto en el gel 580 por debajo, tras la alineación, la punta 571 se haría descender adicionalmente al interior del pocillo de extracción 582, se aspiraría el contenido del pocillo de extracción 583 y se retiraría la punta 571 del pocillo de extracción de gel 582 y el puerto para la extracción de muestras 562 mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos.

En general, como la punta de pipeta se ha colocado en una ubicación deseada correspondiente al pocillo de extracción, la punta de pipeta puede hacerse descender al interior del pocillo de extracción sin tener que preocuparse porque la punta perfora una pared que define el pocillo, lo que podría taponar la punta e interferir con la extracción de la muestra y/u operaciones de la punta subsiguientes.

Con referencia a la figura 6, que ilustra una forma de realización de una tapa proporcionada en el presente documento (izquierda), una tapa 610 puede estar configurada para corresponder a una pluralidad de canales de ensayo 602,

correspondiendo cada parte de la tapa a un canal de ensayo 602 que comprende puertos de depósito de solución tampón primero y segundo 650, 652 que son solidarios con los puertos de barrera primero y segundo 654, 655 y que comprende además una pluralidad de puertos para muestras 660, comprendiendo cada uno de los puertos para muestras una zona de llegada de punta 674, una o varias características de alineación 664 y ubicaciones deseadas 690 correspondientes a un pocillo para muestras en un gel dispuesto en un casete que comprende la tapa 610.

En general, la configuración de los puertos para muestras proporcionados en la tapa de los casetes proporcionados en el presente documento facilita la normalización de la posición de puntas de pipeta acopladas a múltiples mandriles proporcionando características de alineación de punta con respecto a las cuales pueden alinearse dichas puntas antes de descender al interior de un pocillo preformado en un gel dispuesto debajo.

En la forma de realización mostrada en la figura 6, cada parte de la tapa 610 correspondiente a un canal de ensayo 602 comprende un puerto para muestras rectangular 660 que comprende dos ubicaciones deseadas 690 correspondientes a dos pocillos en un gel que puede estar dispuesto debajo. Estas dos ubicaciones deseadas 690 se ilustran como círculos en la figura 6, aunque pueden tener otra forma (por ejemplo, rectangular o cuadrada). Se proporcionan dos zonas de llegada de punta 674 en cada puerto para muestras 690, ubicándose cada una en una parte distal del puerto para muestras 660, opuesta a las ubicaciones deseadas 690. Las características de alineación 664 en cada puerto para muestras 664 se definen por paredes del puerto para muestras 660. Se proporciona una extensión 666 que sobresale de la pared de puerto para muestras opuesta a la zona de llegada de punta 674 al interior del puerto para muestras 660 para impedir la contaminación cruzada entre pocillos en el caso de desbordamiento. En funcionamiento, se haría descender una punta de pipeta que comprende una muestra una distancia predeterminada (es decir, a lo largo de un eje z con respecto al plano de la tapa 610) mediante un dispositivo para la manipulación de líquidos al interior de una zona de llegada de punta 674 de un puerto para muestras 660. La punta se movería entonces lateralmente mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos a lo largo de un primer eje (por ejemplo, a lo largo de un eje x con respecto al plano de la tapa 610) hasta entrar en contacto (es decir, alinearse) con una primera característica de alineación 664 (es decir, una pared del puerto para muestras 660). La punta se movería entonces a lo largo de un segundo eje (por ejemplo, a lo largo de un eje y con respecto al plano de la tapa 610) hasta entrar en contacto (es decir, alinearse) con una segunda característica de alineación 664a (es decir, una segunda pared del puerto para muestras). En una forma de realización, si la segunda característica de alineación 664a está alineada con una ubicación deseada, tras la alineación con la segunda característica de alineación 664a, se dispensaría el contenido de la punta y se retiraría la punta del puerto para muestras 660 mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos. En una forma de realización, si la segunda característica de alineación 664a está alineada con una ubicación deseada 690, tras la alineación con la segunda característica de alineación 664a, se haría descender la punta una distancia predeterminada (es decir, a lo largo de un eje z con respecto al plano de la tapa 610) mediante un dispositivo para la manipulación de líquidos al interior de un pocillo dispuesto en un gel debajo, se dispensaría el contenido de la punta en el pocillo y se retiraría la punta del puerto para muestras 660 mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos.

En general, la dispensación de la muestra puede realizarse por encima de un pocillo dispuesto por debajo de un puerto para muestras o, preferiblemente, en un pocillo dispuesto por debajo de un puerto para muestras. Como la punta de pipeta se ha colocado en una ubicación deseada correspondiente al pocillo, la punta de pipeta puede hacerse descender al interior del pocillo sin tener que preocuparse porque la punta perfora una pared que define el pocillo, lo que podría taponar la punta e interferir con la dispensación y/u operaciones de la punta subsiguientes.

En general, a los puertos para muestras de varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento pueden añadirse características de alineación de punta adicionales y ubicaciones deseadas adicionales correspondientes a pocillos para muestras. De este modo se permite que una sola zona de llegada de punta se corresponda con una pluralidad de características de alineación de punta y ubicaciones deseadas en un puerto para muestras.

Por ejemplo, con referencia a la figura 7, que ilustra una forma de realización de un puerto para muestras en una tapa proporcionada en el presente documento, cada puerto para muestras 760 puede comprender una pluralidad de ubicaciones deseadas 790 correspondientes a una pluralidad de pocillos para muestras 782 en un gel dispuesto en un casete que comprende la tapa. En esta forma de realización, una pluralidad de características de alineación que comprenden unos salientes 764, 764a se extienden desde una segunda pared 712a del puerto para muestras, siendo una primera pared adyacente a la pluralidad de ubicaciones deseadas 712. En funcionamiento, se haría descender una punta de pipeta 770 que comprende una muestra una distancia predeterminada (es decir, a lo largo de un eje z con respecto al plano de la tapa) mediante un dispositivo para la manipulación de líquidos al interior de la zona de llegada de punta 774 del puerto para muestras 760. La punta 770 se movería entonces lateralmente mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos a lo largo de un primer eje (por ejemplo, a lo largo de un eje x con respecto al plano de la tapa, como se ilustra en la figura 8) hasta entrar en contacto (es decir, alinearse) con una primera característica de alineación 712 (es decir, la primera pared del puerto para muestras). La punta se movería entonces a lo largo de un segundo eje (por ejemplo, a lo largo de un eje y con respecto al plano de la tapa) una distancia predeterminada (por ejemplo, una distancia igual al radio de una separación de punta, denominada en el presente documento zona de separación de punta 775, que abarca un área de separación predicha máxima de la punta) y a continuación se mueve a lo largo del primer eje hacia una característica de alineación de saliente 764 (por ejemplo,

extendiéndose el saliente más largo desde la segunda pared 712a). En la figura 7, se ilustra mediante flechas la trayectoria de la punta.

En general, puede repetirse el proceso de movimiento en los ejes x e y hasta que una punta se alinee con una característica de alineación alineando una punta varias veces con una pluralidad de características de alineación hasta que la punta se alinee con una característica de alineación alineada con una ubicación deseada, punto en el que se dispensaría el contenido de la punta y se retiraría la punta del puerto para muestras mediante el dispositivo para la manipulación de líquidos. En la figura 7, la característica de alineación alineada con la ubicación deseada 790 es la segunda pared 712a del puerto para muestras 760.

En formas de realización en las que las características de alineación de punta son salientes 764, 764a que se extienden al interior del puerto para muestras 760 desde una pared 712a del puerto para muestras 760 opuesta a la zona de llegada de punta 774, por ejemplo, como se muestra en la figura 7, cada saliente adicional (por ejemplo, 764a) disminuiría su longitud, permitiendo así utilizar el saliente anterior (por ejemplo, 764) como características de alineación para guiar la punta 770 desde la zona de llegada relativamente grande 774, hasta la ubicación deseada relativa pequeña 790 correspondiente a un pocillo 782 que puede estar dispuesto debajo. En una forma de realización, la diferencia en la longitud de los salientes contiguos 764, 764a es al menos tan grande como la variabilidad de posición total que puede atribuirse a la separación de punta. Por ejemplo la zona de llegada de punta 774 engloba un área que es lo suficientemente grande como para adaptarse a la separación predicha de la punta (es decir, una zona de separación de punta 775) y la diferencia en la longitud de las características de alineación subsiguientes (es decir, los salientes 764, 764a) sería igual o mayor que el radio de la zona de separación de punta 775.

Se entenderá que los casetes dados a conocer en el presente documento engloban diversas configuraciones de características de alineación para guiar una punta de pipeta hacia una ubicación deseada en un puerto para muestras.

Con referencia a la figura 9, se muestra una forma de realización alternativa de una tapa 910 de un casete proporcionado en el presente documento, comprendiendo la forma de realización alternativa en cada parte de la tapa 910 correspondiente a un canal de ensayo 902 un primer puerto de depósito de solución tampón 950 solidario con un primer puerto de barrera 954, un segundo puerto de depósito de solución tampón 952 solidario con un segundo puerto de barrera 955, un puerto para muestras 960 y un puerto para la extracción de muestras 962. Los puertos de barrera primero y segundo 954, 955 están configurados para recibir unas barreras retirables primera y segunda (véase el detalle A).

Con referencia a la figura 10, se muestra una forma de realización alternativa de una tapa 1010 de un casete proporcionado en el presente documento, comprendiendo la forma de realización alternativa en cada parte de la tapa 1010 correspondiente a un canal de ensayo 1002 un primer puerto de depósito de solución tampón 1050 solidario con un primer puerto de barrera 1054, un segundo puerto de depósito de solución tampón 1052 solidario con un segundo puerto de barrera 1055 y un puerto para muestras 1060. Los puertos para muestras 1060 están configurados para comprender dos ubicaciones deseadas 1090, 1090a correspondientes a dos pocillos en un gel que puede estar dispuesto debajo.

Con referencia a la figura 11, se muestra una forma de realización alternativa de una tapa 1110 de un casete proporcionado en el presente documento, comprendiendo la forma de realización alternativa en cada parte de la tapa 1110 correspondiente a un canal de ensayo 1102 un primer puerto de depósito de solución tampón 1150 solidario con un primer puerto de barrera 1154, un segundo puerto de depósito de solución tampón 1152 solidario con un segundo puerto de barrera 1155, un primer puerto para muestras 1160 y un segundo puerto para muestras 1160a. Los puertos para muestras primero y segundo 1160, 1160a están configurados en cada caso para comprender dos ubicaciones deseadas 1190, 1190a correspondientes a dos pocillos en un gel que puede estar dispuesto debajo.

Las dimensiones proporcionadas en las figuras son sólo ejemplos no limitativos. En una forma de realización preferida, un casete montado tiene una altura de aproximadamente 11,3 cm, una anchura de aproximadamente 10,9 cm y una profundidad máxima de aproximadamente 2,3 cm.

Fabricación

En un segundo aspecto, se da a conocer un procedimiento para fabricar una o varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento. En una forma de realización, el procedimiento comprende formar al menos parte de la bandeja y las partes de tapa del casete a partir de un material ópticamente neutro, tal como, por ejemplo, un termoplástico transparente, tal como acrílico (por ejemplo, poli(metacrilato de metilo)) o policarbonato no autofluorescente. Pueden utilizarse los procedimientos para la fabricación de artículos a partir de termoplásticos conocidos en la técnica para formar al menos parte de la bandeja y las partes de tapa del casete, tal como, por ejemplo, mecanizado, moldeo por inyección, corte por láser o impresión tridimensional.

En una forma de realización, el procedimiento comprende además colocar una primera barrera retirable entre el primer depósito de solución tampón y el canal para medios en cada uno de los canales de ensayo de la bandeja formada y una segunda barrera retirable entre el segundo depósito de solución tampón y el canal para medios en cada uno de

los canales de ensayo de la bandeja formada. En general, no es necesario que las barreras retirables primera y segunda creen un sello impermeable a los fluidos entre el canal para medios y un depósito adyacente de solución tampón. Más bien, sólo es necesario que las barreras retirables creen una barrera para los fluidos que sustancialmente impida una migración cruzada de fluidos diferentes cuando no hay un diferencial de presión hidrostática del material a través de la barrera. Cuando la migración cruzada ya no es un problema debido a, por ejemplo, un cambio de fase en uno de los fluidos, las barreras retirables ya no son necesarias y pueden desactivarse, por ejemplo, mediante la retirada de las barreras retirables de los canales de ensayo.

Con referencia a la figura 12, que ilustra una forma de realización de una barrera 1256 para su uso en la fabricación de varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento, la barrera 1256 puede tener una forma de peine alargado, estando dimensionado y configurado cada diente 1258 en la barrera 1256 para acoplarse a la anchura y profundidad de un canal de ensayo en la bandeja de un casete. En una forma de realización preferida, el número de dientes 1258 en una barrera 1256 corresponde al número de canales de ensayo en un casete y los dientes 1258 están separados a lo largo de un eje longitudinal de la barrera 1256 de modo que puedan acoplarse con los canales de ensayo del casete cuando la barrera 1256 se introduce en el casete.

Con referencia a la figura 13, que ilustra una vista en planta superior de una forma de realización de un casete proporcionado en el presente documento, y la 13B, que ilustra una vista lateral del casete mostrado en la figura 13, en una forma de realización, una primera barrera retirable 1356 está colocada entre el primer depósito de solución tampón 1330 y el canal para medios 1340 en cada uno de los canales de ensayo 1302 y una segunda barrera retirable 1356a está colocada entre el segundo depósito de solución tampón 1332 y el canal para medios 1340 en cada uno de los canales de ensayo 1302. En una forma de realización, la colocación de las barreras primera y segunda 1356, 1356a puede realizarse directamente en una parte de bandeja de un casete. Con referencia a las figuras 13 y 13A, en una forma de realización preferida, la colocación de las barreras primera y segunda puede realizarse a través de los puertos de barrera 1354 en una tapa 1310 de un casete 1300. En una forma de realización preferida, los puertos de barrera 1354 pueden comprender una o varias estructuras para acoplarse al menos a parte de una o varias de las barreras retirables primera y segunda.

Con referencia adicional a la figura 13, en una forma de realización, el procedimiento de fabricación comprende además introducir medios en cada canal para medios 1340 en la pluralidad de canales de ensayo 1302 de la bandeja formada. En una forma de realización, los medios pueden introducirse directamente en los canales para medios 1340 de la bandeja formada. En una forma de realización, los medios pueden introducirse en los canales para medios 1340 a través de uno o varios puertos para muestras 1360, uno o varios puertos para la extracción de muestras 1362, y/o una o varias partes 1354a, 1355a de uno o varios puertos de barrera 1354, 1355, en el que las una o varias partes 1354a, 1355a de uno o varios puertos de barrera 1354, 1355 están en un lado de la primera y/o la segunda barrera, que hace tope con uno o varios canales para medios 1340.

En una forma de realización, el procedimiento comprende además colocar un peine en los medios introducidos en cada canal para medios. Con referencia a la figura 14, que ilustra una forma de realización de un peine adecuado para su uso en una forma de realización del procedimiento de fabricación proporcionado en el presente documento, el peine 1484 puede tener una forma alargada, estando dimensionado y configurado cada diente 1486 en el peine 1484 para formar un pocillo en cada canal para medios de un casete con la gelificación de los medios. En una forma de realización preferida, el número de dientes 1486 en un peine 1484 corresponde al número de canales de ensayo en un casete y los dientes 1486 están separados a lo largo de un eje longitudinal del peine 1484 de modo que puedan acoplarse a los canales de ensayo del casete cuando el peine 1484 se introduce en el casete. La colocación del peine 1484 puede realizarse en una ubicación en los canales de ensayo donde se deseen pocillos de gel. En una forma de realización preferida, puede colocarse un segundo peine en los canales de ensayo que comprenden medios en una posición en la que se deseen pocillos para la extracción de muestras.

En una forma de realización, puede combinarse un peine adicional 1584 con un peine 1484 para su uso en varias formas de realización del procedimiento de fabricación proporcionado en el presente documento, como se muestra en la figura 15A. En funcionamiento, pueden utilizarse los peines 1484 y 1584 para crear un pocillo en la pluralidad de canales para medios en varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento, comprendiendo el pocillo una parte de pocillo normalizada para recibir una muestra dispensada que se crea mediante un diente 1486 en el peine 1484 y que comprende además un estante. En una forma de realización, tal estante en los medios de un canal para medios puede proporcionarse como una alternativa a una zona de llegada de punta que se fabrica en la tapa del casete.

En una forma de realización, el procedimiento comprende además introducir una solución tampón en cada depósito de solución tampón primero y segundo en cada canal de ensayo de la bandeja formada. En una forma de realización, la solución tampón puede introducirse directamente en los depósitos de solución tampón primero y segundo de la bandeja formada. En una forma de realización, la solución tampón puede introducirse en los depósitos de solución tampón primero y segundo a través de uno o varios puertos de depósito de solución tampón y/o una o varias partes de uno o varios puertos de barrera, en el que las una o varias partes de uno o varios puertos de barrera están en un lado de la primera y/o la segunda barrera, que hace tope con uno o varios depósitos de solución tampón.

En una forma de realización, el procedimiento comprende además retirar el peine de los medios introducidos tras la gelificación de los medios introducidos y retirar la barrera tras la gelificación de los medios. En una forma de realización preferida, la barrera es fácilmente retirable, al menos porque no está configurada para formar un sello hermético con los canales de ensayo. En esta forma de realización, la introducción de los medios y la solución tampón pueden llevarse a cabo sustancialmente de manera simultánea sin mezclar los medios y la solución tampón, al menos porque las presiones parciales a cada lado de la barrera producidas, al menos en parte, por el fluido a cada lado de la barrera son casi equivalentes y de fuerza opuesta, impidiendo así que se mezclen los medios y la solución tampón. La introducción simultánea de los medios y la solución tampón puede ser ventajosa, al menos por ejemplo porque puede acelerar el tiempo de fabricación.

En una forma de realización, el procedimiento comprende además acoplar la tapa formada sobre las paredes laterales de la bandeja formada, creando así un espacio entre la base de la bandeja formada y la tapa, ocupándose el espacio al menos parcialmente por los medios introducidos y la solución tampón introducida. La etapa de acoplar la tapa sobre la bandeja puede completarse antes de o después de la introducción de los medios y/o la solución tampón y antes de o después de colocar la(s) barrera(s) y/o el/los peine(s). En una forma de realización preferida, las partes de tapa y bandeja del casete pueden ser solidarias. En esta forma de realización, las partes de tapa y bandeja se acoplarían para formar un casete antes de la introducción de los medios y la solución tampón y antes de colocar la(s) barrera(s) y el/los peine(s).

En una forma de realización, una vez formadas las partes de tapa y bandeja, el procedimiento de fabricación de varias formas de realización de un casete proporcionado en el presente documento comprende además: establecer una o varias barreras temporales entre una o varias partes de recepción de solución tampón del casete y una parte de recepción de medios del casete; sustancialmente de manera simultánea el llenado de la(s) parte(s) de recepción de solución tampón y la parte de recepción de medios para minimizar los diferenciales de presión hidrostática a través de la barrera temporal; y retirar la barrera temporal una vez que disminuye el diferencial de presión hidrostática por debajo de un valor umbral. Estos procedimientos, como se sugirió anteriormente, se llevan a cabo preferiblemente de manera simultánea para múltiples canales de ensayo de modo que puedan aprovecharse plenamente las ventajas de un procesamiento en paralelo.

Procedimiento para utilizar un casete en un ensayo de electroforesis

En general, los procedimientos para utilizar varias formas de realización de un casete proporcionado en el presente documento comprenden dirigir en general una punta de pipeta a un puerto para muestras, por ejemplo dirigiéndose a una zona de llegada de punta en el puerto para muestras; poner la punta en contacto con una característica de alineación de punta en el puerto para muestras; dejar que la punta de pipeta se guíe a lo largo de la característica de alineación de punta hacia una ubicación deseada en el puerto para muestras que se corresponde con un pocillo en un gel dispuesto en el casete debajo; y dispensar los contenidos de la punta de pipeta. Este procedimiento se lleva a cabo preferiblemente de manera simultánea en una pluralidad de canales de ensayo en el casete. En funcionamiento, un brazo de pórtico de un dispositivo adecuado para la manipulación de líquidos comprende una disposición de mandriles, comprendiendo cada uno una punta de pipeta. El brazo de pórtico se mueve de modo que cada punta de pipeta se mueve hacia abajo al interior de una zona de llegada de punta de cada puerto para muestras y a continuación lateralmente en el puerto para muestras hasta que cada punta de pipeta entra en contacto con una característica de alineación de punta, preferiblemente cada punta se alinea con la misma parte de la característica de alineación de punta en cada puerto para muestras, garantizando así la transición uniforme y consistente de la pipeta hacia los puertos respectivos para muestras.

En una forma de realización, el procedimiento comprende colocar el casete en un dispositivo para la manipulación de líquidos. En la técnica se conocen dispositivos para la manipulación de líquidos adecuados para transferir líquidos mediante pipeta. En esta forma de realización, una o varias etapas del procedimiento se llevan a cabo mediante un dispositivo para la manipulación de líquidos. El procedimiento comprende además insertar una pluralidad de puntas de pipeta en las zonas de llegada de punta de la pluralidad de puertos para muestras en un casete. En una forma de realización preferida, la pluralidad de puntas de pipeta sujetas por los mandriles del dispositivo para la manipulación de líquidos corresponde a la pluralidad de puertos para muestras y la separación relativa de la pluralidad de puertos para muestras. El procedimiento comprende además mover la pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las zonas de llegada de punta en uno o varios ejes hacia una o varias de las características de alineación de punta, siendo los uno o varios ejes coplanarios con el plano de la tapa de casete. Por ejemplo, la pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las zonas de llegada de punta puede moverse en un eje x hacia una pluralidad de características de alineación. El procedimiento comprende además alinear la pluralidad de puntas de pipeta con respecto a las una o varias características de alineación de punta, siendo al menos una de las una o varias características de alineación de punta por puerto para muestras adyacente a la ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras. La alineación de las puntas con características de alineación correspondientes en un puerto para muestras garantiza que las puntas estén en las ubicaciones deseadas de cada puerto para muestras, aunque se separen una o varias puntas del mandril para la manipulación de líquidos. El procedimiento comprende además dispensar una pluralidad de muestras desde la pluralidad de puntas de pipeta alineadas con respecto a las características de alineación adyacentes a la ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras. Esta etapa facilita la introducción de

una muestra en un pocillo en un canal de ensayo sin tener que preocuparse de insertar la punta en los medios porque la(s) punta(s) no se hace(n) descender al interior del pocillo, más bien, la punta permanece por encima del pocillo.

5 En una forma de realización, el procedimiento comprende además acoplar el casete que comprende la pluralidad de muestras dispensadas con electrodos y una fuente de alimentación, creando así uno o varios campos eléctricos en el casete, siendo suficientes los uno o varios campos eléctricos para producir la migración de la pluralidad de muestras a través de los medios gelificados en la pluralidad de canales de ensayo. En la técnica se conocen procedimientos para el tratamiento electroforético de muestras (por ejemplo, ADN, proteínas, etc.) y los instrumentos para su uso. En una forma de realización, puede aplicarse una única tensión a todo el casete. En una forma de realización, pueden aplicarse tensiones individuales a uno o varios canales de ensayo en varias formas de realización del casete proporcionado en el presente documento.

15 En una forma de realización preferida, el procedimiento comprende además la extracción de una muestra migrada del casete, comprendiendo el casete una pluralidad de puertos para la extracción de muestras. En esta forma de realización, la pluralidad de muestras migradas se extrae del casete tras la exposición al campo eléctrico. En una forma de realización, el procedimiento para guiar puntas de pipeta hacia las muestras a extraer es similar al procedimiento para guiar puntas de pipeta a la ubicación deseada en el puerto para muestras para la introducción de muestras. Por ejemplo, en una forma de realización, la extracción comprende: insertar una segunda pluralidad de puntas de pipeta en segundas zonas de llegada de punta de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras en el casete. El dispositivo para la manipulación de líquidos mueve entonces la segunda pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las segundas zonas de llegada de punta en uno o varios ejes hacia una o varias de las segundas características de alineación de punta, siendo los uno o varios ejes coplanarios con el plano de la tapa de casete, hasta que la segunda pluralidad de puntas de pipeta están alineadas con respecto a las una o varias segundas características de alineación de punta, siendo al menos una de las una o varias segundas características de alineación de punta por puerto para la extracción de muestras adyacente a una segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para la extracción de muestras. Como se describió anteriormente, esta etapa se ajusta a cualquier separación de punta en la segunda pluralidad de puntas de pipeta. El procedimiento comprende además mover la segunda pluralidad alineada de puntas de pipeta hacia abajo al interior de los medios gelificados por debajo de la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras y aspirar la pluralidad de muestras migradas de los medios gelificados por debajo de la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras, extrayendo así las muestras migradas. Entonces la pluralidad de puntas de pipeta que comprenden las muestras migradas extraídas se retrae de los medios gelificados y los puertos para muestras del casete.

35 Aunque la invención se ha descrito con referencia a determinadas formas de realización específicas, para los expertos en la técnica resultarán evidentes diversas modificaciones de las mismas sin apartarse del fin y el alcance de la invención tal como se indica en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo proporcionado en el presente documento se incluye únicamente para ilustrar la invención y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Cualquier dibujo proporcionado en el presente documento es únicamente con el fin de ilustrar diversos aspectos de la invención y no se pretende que estén dibujados a escala o que limiten la invención de ninguna manera.

40

REIVINDICACIONES

1. Un casete para su uso en ensayos electroforéticos paralelos, comprendiendo el casete:

5 - una bandeja, teniendo la bandeja una base y dos pares de paredes laterales opuestas que se extienden hacia arriba desde la base, definiendo la bandeja al menos parcialmente una pluralidad de canales de ensayo, comprendiendo cada uno de los canales de ensayo:

10 - un primer depósito de solución tampón;

- un segundo depósito de solución tampón; y

15 - un canal para medios, extendiéndose el canal para medios entre, y estando en comunicación de fluido con, los depósitos de solución tampón primero y segundo;

20 - una tapa, estando adaptada la tapa para acoplarse a las paredes laterales de la bandeja, creando así un espacio entre la base de bandeja y la tapa, comprendiendo la tapa una pluralidad de puertos, extendiéndose cada uno de los puertos desde una superficie externa de la tapa hasta una superficie interna de la tapa, comprendiendo la pluralidad de puertos:

25 - una pluralidad de puertos de depósito de solución tampón primero y segundo que están adaptados para introducir y/o retirar la solución tampón;

30 - una pluralidad de puertos para muestras comprendiendo cada uno una parte ampliada para adaptarse a la entrada de una punta de pipeta en su interior y adaptados para introducir una o varias muestras en los canales para medios, comprendiendo cada uno de la pluralidad de puertos para muestras una o varias características de alineación de punta para guiar la punta de pipeta hacia una ubicación deseada en el puerto para muestras;

35 - al menos un puerto adaptado para introducir una corriente eléctrica en el casete;

40 en el que, cuando la tapa está acoplada con la bandeja, la pluralidad de puertos de depósito de solución tampón primero y segundo están en comunicación de fluido con los depósitos de solución tampón primero y segundo respectivamente, y la pluralidad de puertos para muestras están alineados con la pluralidad de canales para medios, respectivamente.

45 2. El casete según la reivindicación 1, en el que la tapa comprende además una pluralidad de puertos para medios que están adaptados para introducir medios en los canales para medios.

50 3. El casete según la reivindicación 1 o 2, en el que las una o varias características de alineación de punta comprenden al menos una superficie que se extiende en uno o varios de los ejes x e y hacia la ubicación deseada en el puerto para muestras, estando los ejes x e y en línea con el plano de la tapa, preferiblemente la al menos una superficie de las una o varias características de alineación comprende una superficie inclinada para recibir la punta de pipeta.

55 4. El casete según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de la pluralidad de puertos para muestras comprende una zona de llegada de punta ubicada en su parte ampliada, preferiblemente la zona de llegada de punta es adyacente a la ubicación deseada en el puerto para muestras.

60 5. El casete según la reivindicación 4, en el que la al menos una superficie de las una o varias características de alineación comprende un saliente que se extiende al interior del puerto para muestras desde una pared en el puerto para muestras opuesta a la zona de llegada de punta.

65 6. El casete según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un medio de gel, estando dispuesto el medio de gel en los canales para medios de la bandeja, comprendiendo el medio de gel en cada canal para medios un pocillo que está adaptado para recibir una muestra, en el que, cuando la tapa está acoplada con la bandeja, cada pocillo está alineado con la ubicación deseada en uno de la pluralidad de puertos para muestras.

7. El casete según la reivindicación 6, que comprende además una solución tampón, estando dispuesta la solución tampón en los depósitos de solución tampón primero y segundo.

80 8. El casete según la reivindicación 6 o 7, en el que el medio de gel en cada canal para medios comprende además una zona de llegada de punta adyacente al pocillo para recibir una muestra.

85 9. El casete según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la pluralidad de puertos comprende además uno o varios de:

- 5 - una pluralidad de puertos de barrera que están adaptados para colocar al menos una parte de unas barreras primera y segunda en cada uno de los canales de ensayo, en el que, cuando la tapa está acoplada con la bandeja, la pluralidad de puertos de barrera facilita la colocación de las barreras primera y segunda entre el primer depósito de solución tampón y el canal para medios y el segundo depósito de solución tampón y el canal para medios, respectivamente; y
- 10 - una pluralidad de puertos para la extracción de muestras que están adaptados para extraer una pluralidad de muestras del canal para medios, comprendiendo cada uno de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras una o varias características de alineación de punta que están adaptadas para guiar una punta de pipeta hacia una segunda ubicación deseada en el puerto para la extracción de muestras.
10. El casete según la reivindicación 9, en el que cada uno de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras comprende una zona de llegada de punta, preferiblemente la zona de llegada de punta del puerto para la extracción de muestras es adyacente a la segunda ubicación deseada en el puerto para la extracción de muestras.
- 15 11. El casete según la reivindicación 9, en el que el medio de gel en cada canal para medios comprende además un segundo pocillo que está adaptado para extraer una muestra.
- 20 12. El casete según la reivindicación 11, en el que el medio de gel en cada canal para medios comprende además una zona de llegada de punta adyacente al segundo pocillo para extraer una muestra.
- 20 13. Un procedimiento para fabricar el casete según la reivindicación 7, comprendiendo el procedimiento:
- formar al menos parte de la bandeja y la tapa a partir de un material transparente;
- 25 - colocar una primera barrera retirable entre el primer depósito de solución tampón y el canal para medios en cada uno de los canales de ensayo de la bandeja formada y una segunda barrera retirable entre el segundo depósito de solución tampón y el canal para medios en cada uno de los canales de ensayo de la bandeja formada;
- 30 - introducir medios en cada canal para medios en la pluralidad de canales de ensayo de la bandeja formada;
- colocar un peine en los medios introducidos en cada canal para medios, estando configurado cada diente en el peine para formar un pocillo en cada canal para medios con la gelificación de los medios;
- 35 - permitir la gelificación de los medios introducidos;
- introducir solución tampón en cada depósito de solución tampón primero y segundo en cada canal de ensayo de la bandeja formada;
- 40 - retirar el peine de los medios introducidos tras la gelificación de los medios introducidos;
- 40 - retirar la barrera tras la gelificación de los medios;
- acoplar la tapa formada sobre las paredes laterales de la bandeja formada, creando así un espacio entre la base de la bandeja formada y la tapa, ocupándose el espacio al menos parcialmente por los medios introducidos y la solución tampón introducida.
- 45 14. Un procedimiento para utilizar el casete según la reivindicación 9, comprendiendo el procedimiento:
- colocar el casete en un dispositivo para la manipulación de líquidos;
- 50 - insertar una pluralidad de puntas de pipeta que contienen muestras en respectivas zonas de llegada de punta de la pluralidad de puertos para muestras, correspondiendo la pluralidad de puntas de pipeta a la pluralidad de puertos para muestras;
- 55 - mover la pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las zonas de llegada de punta en uno o varios ejes hacia las una o varias características de alineación de punta;
- alinear la pluralidad de puntas de pipeta con respecto a las una o varias características de alineación de punta, siendo al menos una de las una o varias características de alineación de punta por puerto para muestras adyacente a la ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras;
- 60 - dispensar las muestras desde la pluralidad de puntas de pipeta alineadas con respecto a las características de alineación adyacentes a la ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras;
- 65 - opcionalmente acoplar el casete que comprende la pluralidad de muestras dispensadas con electrodos y una fuente de alimentación, creando así uno o varios campos eléctricos en el casete, siendo suficientes los uno o varios campos

eléctricos para producir la migración de la pluralidad de muestras a través de los medios gelificados en la pluralidad de canales de ensayo; y

- extraer opcionalmente del casete la pluralidad de muestras migradas tras la exposición al campo eléctrico.

5

15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que la extracción comprende:

- insertar una segunda pluralidad de puntas de pipeta en las segundas zonas de llegada de punta de la pluralidad de puertos para la extracción de muestras, correspondiendo la segunda pluralidad de puntas de pipeta a la pluralidad de puertos para la extracción de muestras;

10

- mover la segunda pluralidad de puntas de pipeta insertadas en las segundas zonas de llegada de punta en uno o varios ejes hacia una o varias de las segundas características de alineación de punta;

15

- alinear la segunda pluralidad de puntas de pipeta con respecto a las una o varias segundas características de alineación de punta, siendo al menos una de las una o varias segundas características de alineación de punta por puerto para la extracción de muestras adyacente a la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para la extracción de muestras;

20

- mover la segunda pluralidad alineada de puntas de pipeta hacia abajo al interior de los medios gelificados por debajo de la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras;

- aspirar la pluralidad de muestras migradas de los medios gelificados por debajo de la segunda ubicación deseada en cada uno de los puertos para muestras; y

25

- retraer la segunda pluralidad de puntas de pipeta de los medios gelificados y los puertos para muestras del casete.

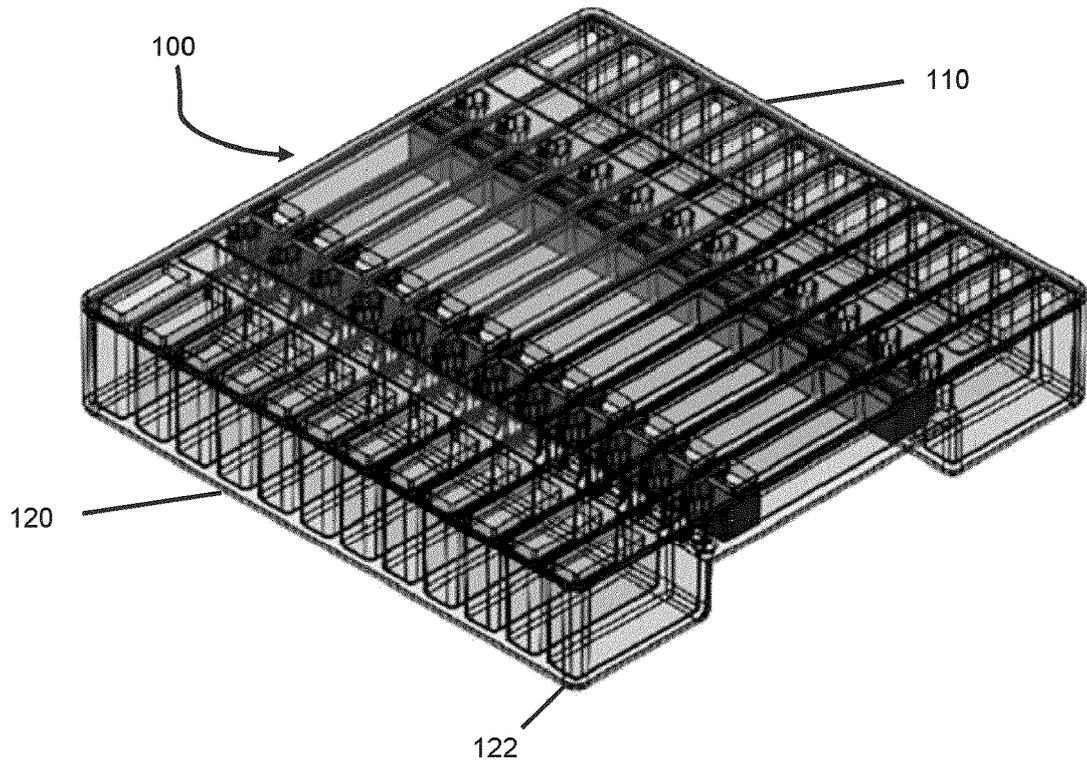


FIG. 1

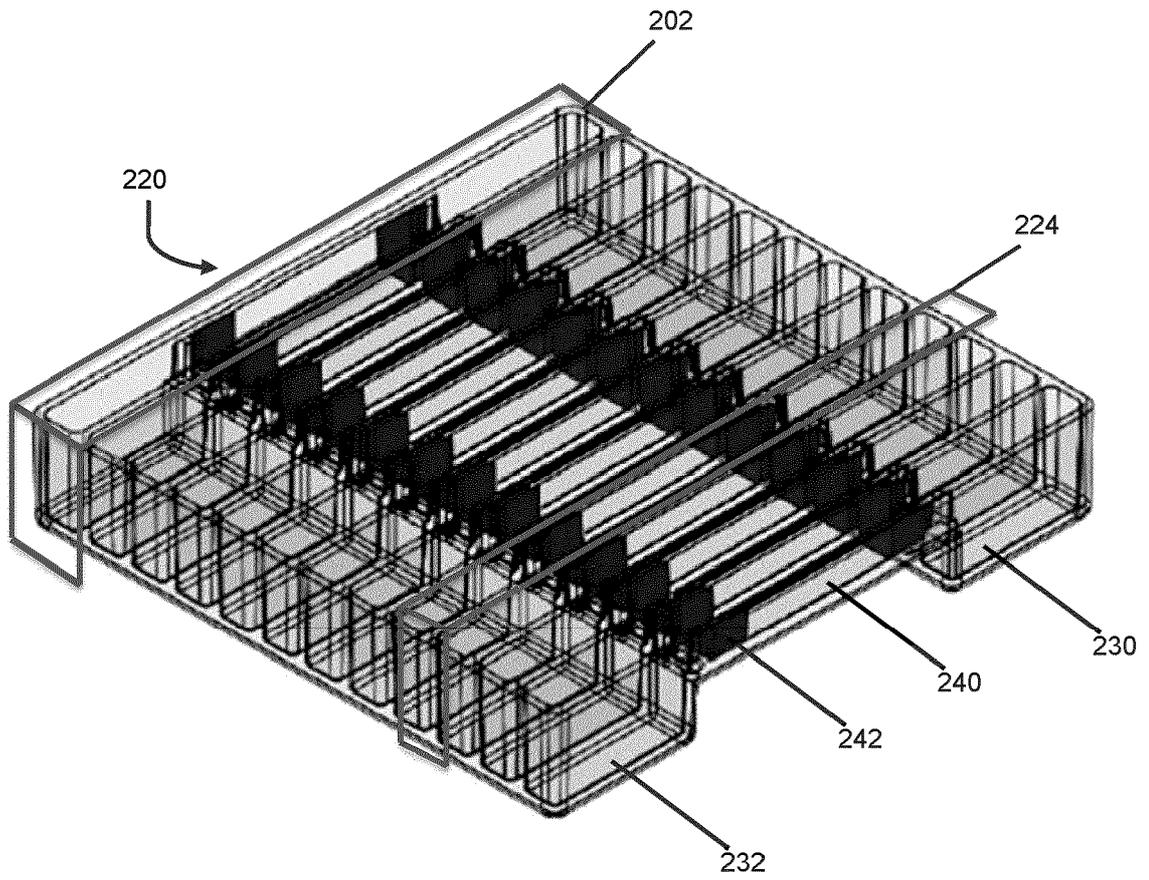


FIG. 2

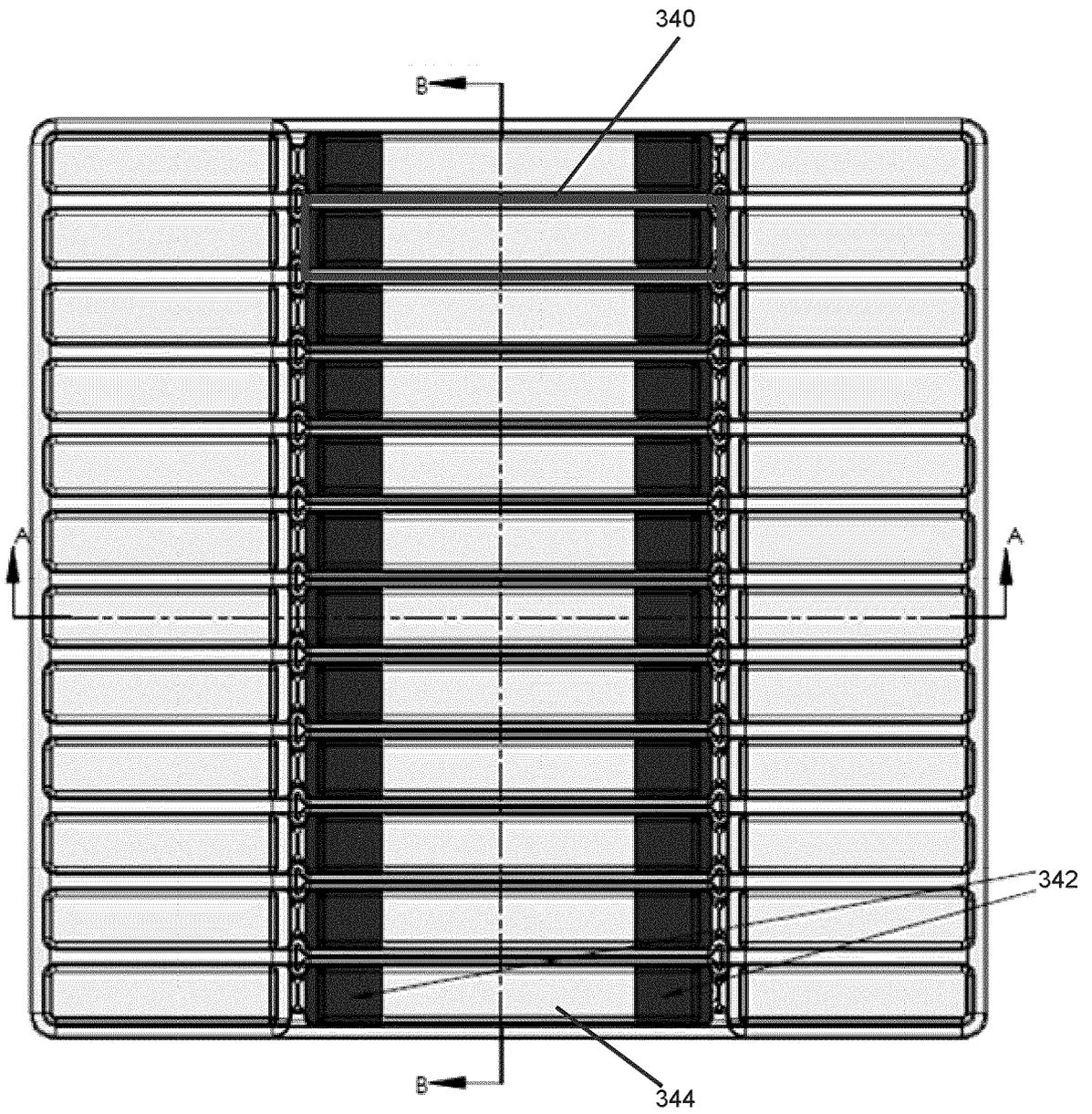


FIG. 3

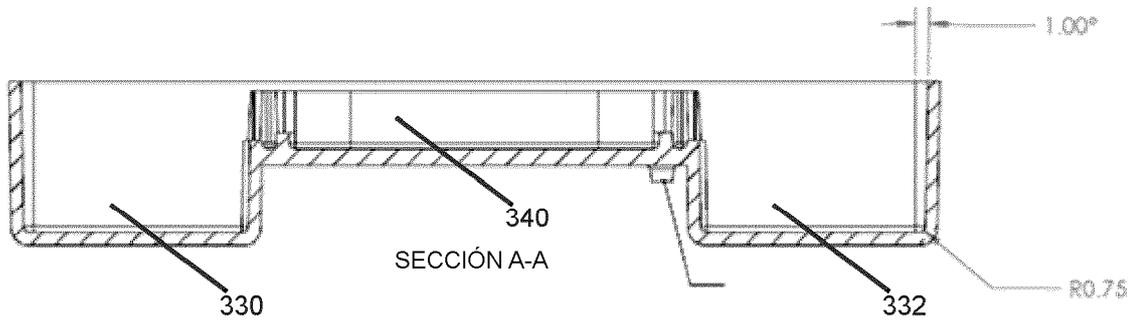
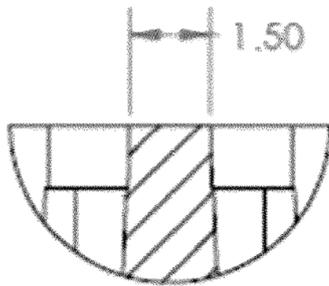
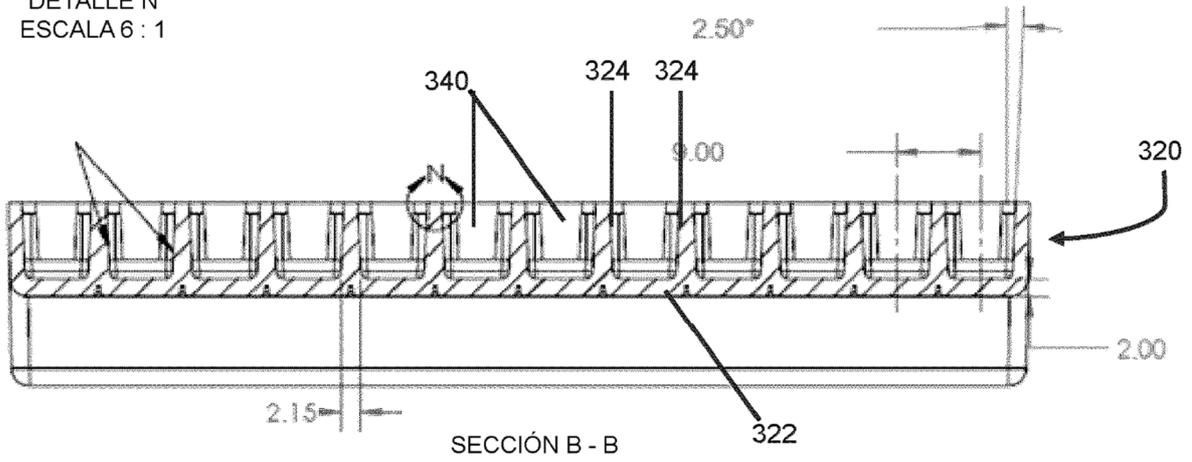


FIG. 3A

DETALLE N
ESCALA 6 : 1



DETALLE N
ESCALA 6 : 1

FIG 3B

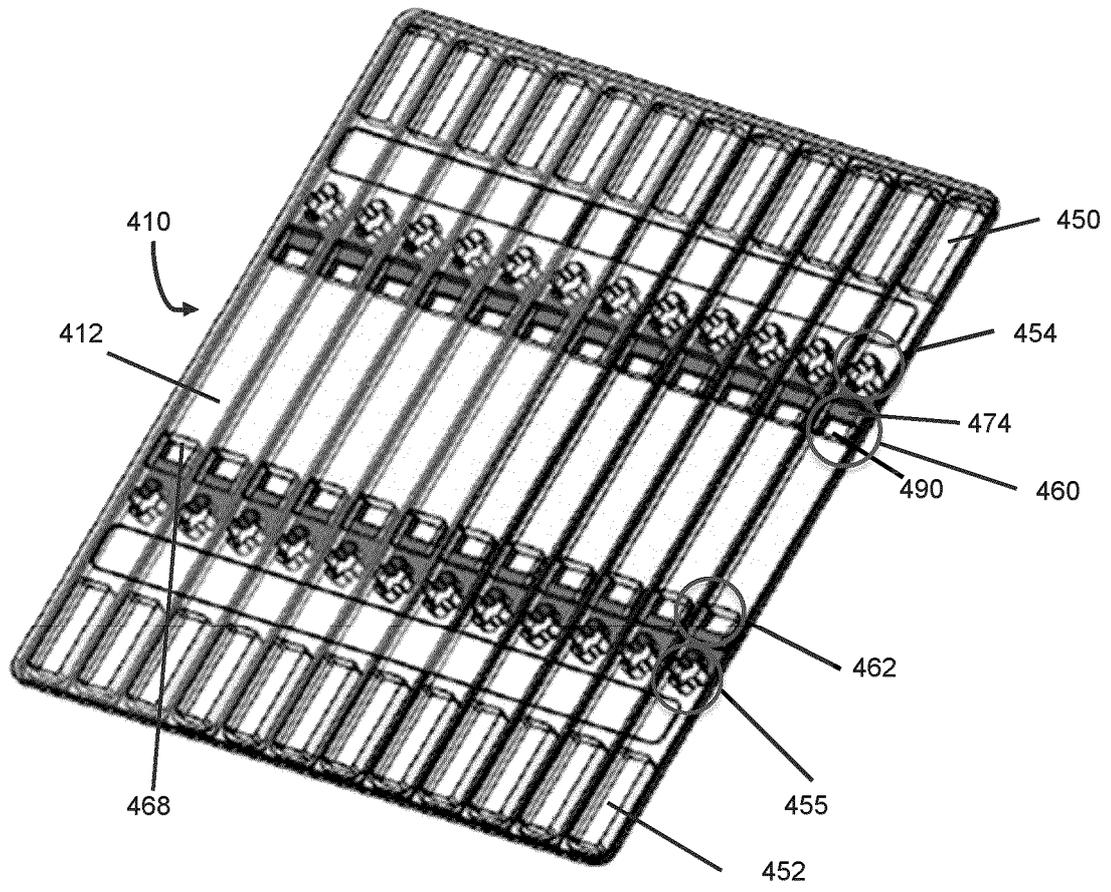


FIG. 4

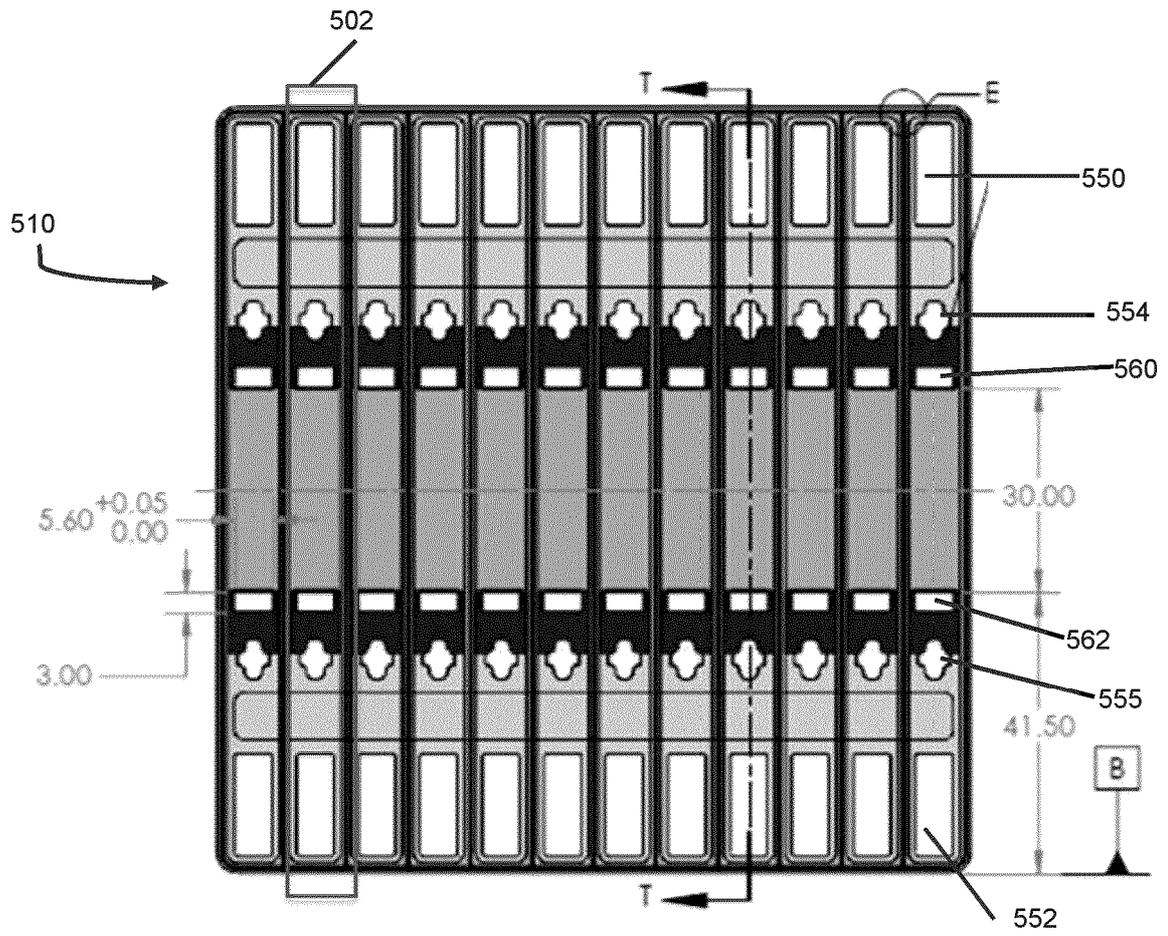


FIG. 5

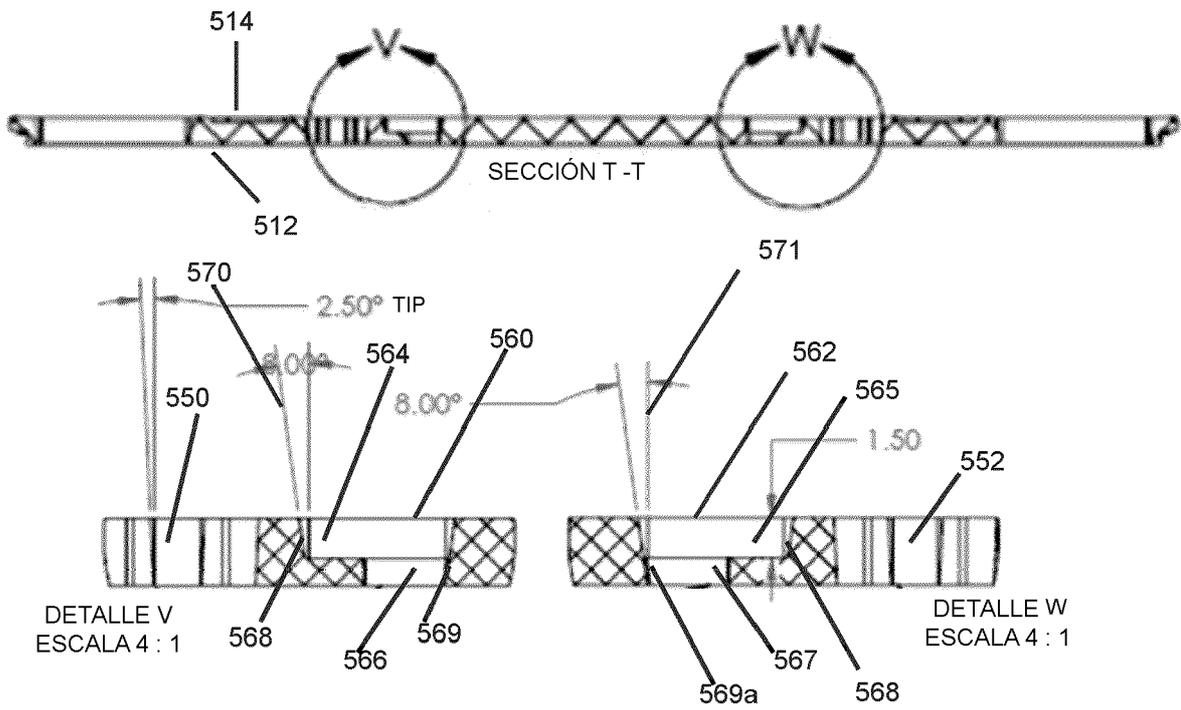


FIG. 5A

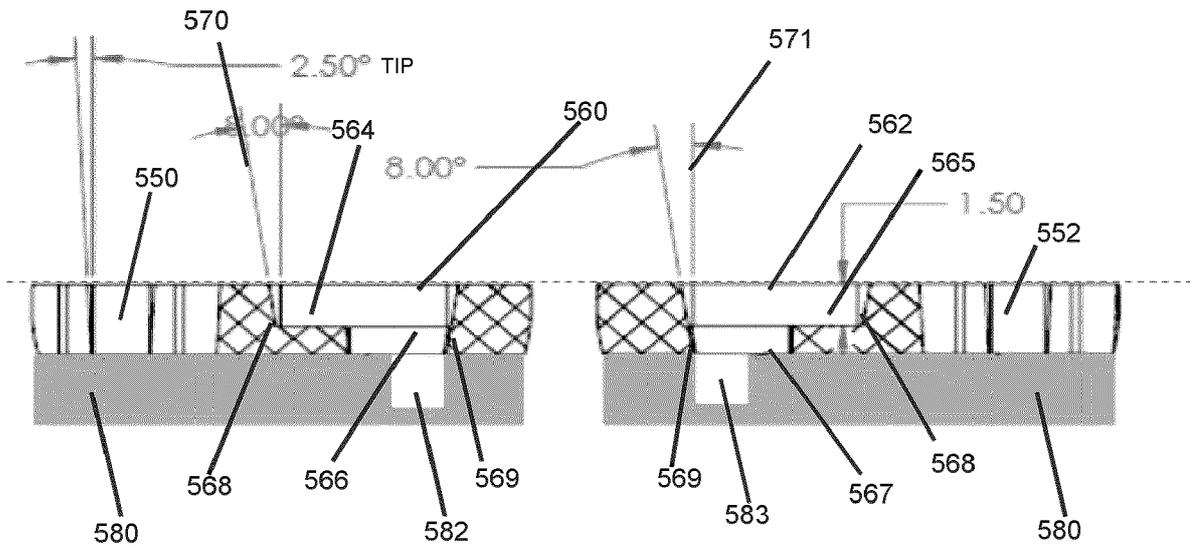


FIG. 5B

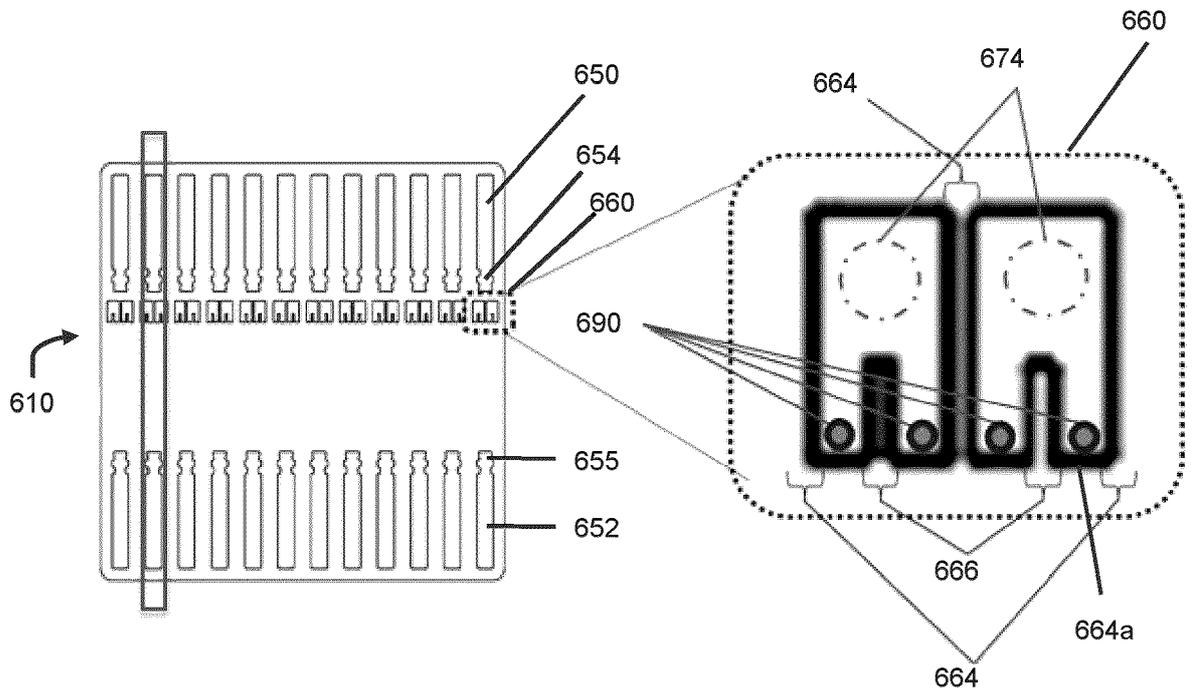


FIG. 6

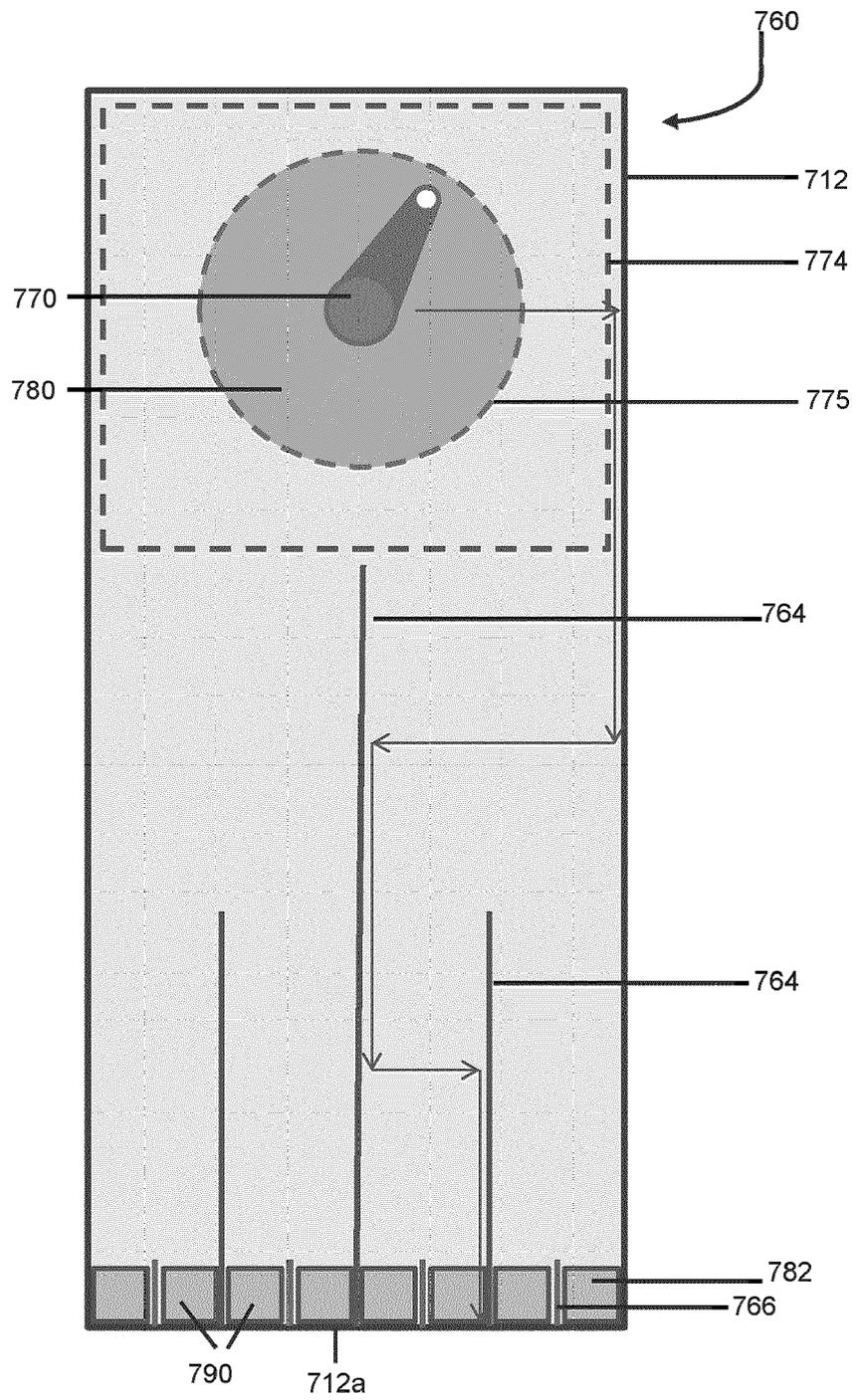


FIG. 7

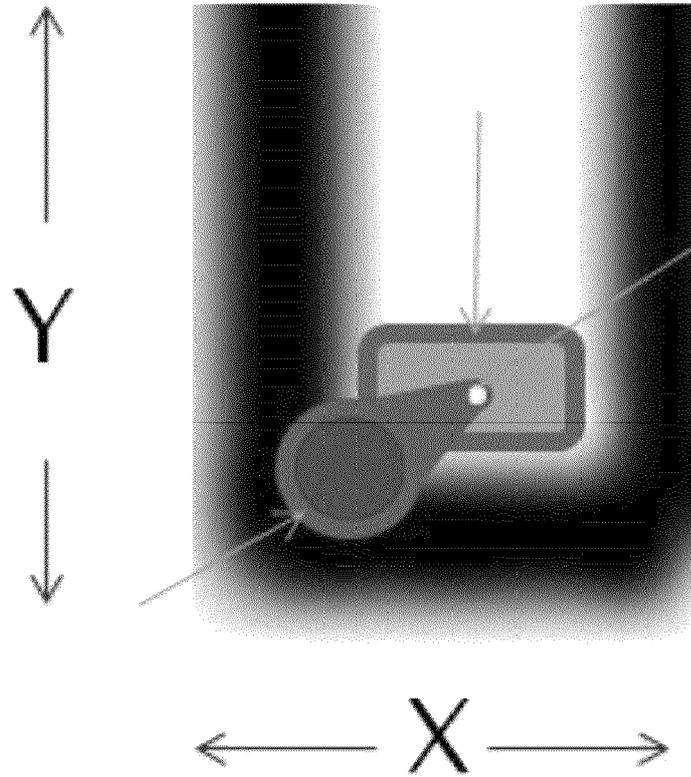
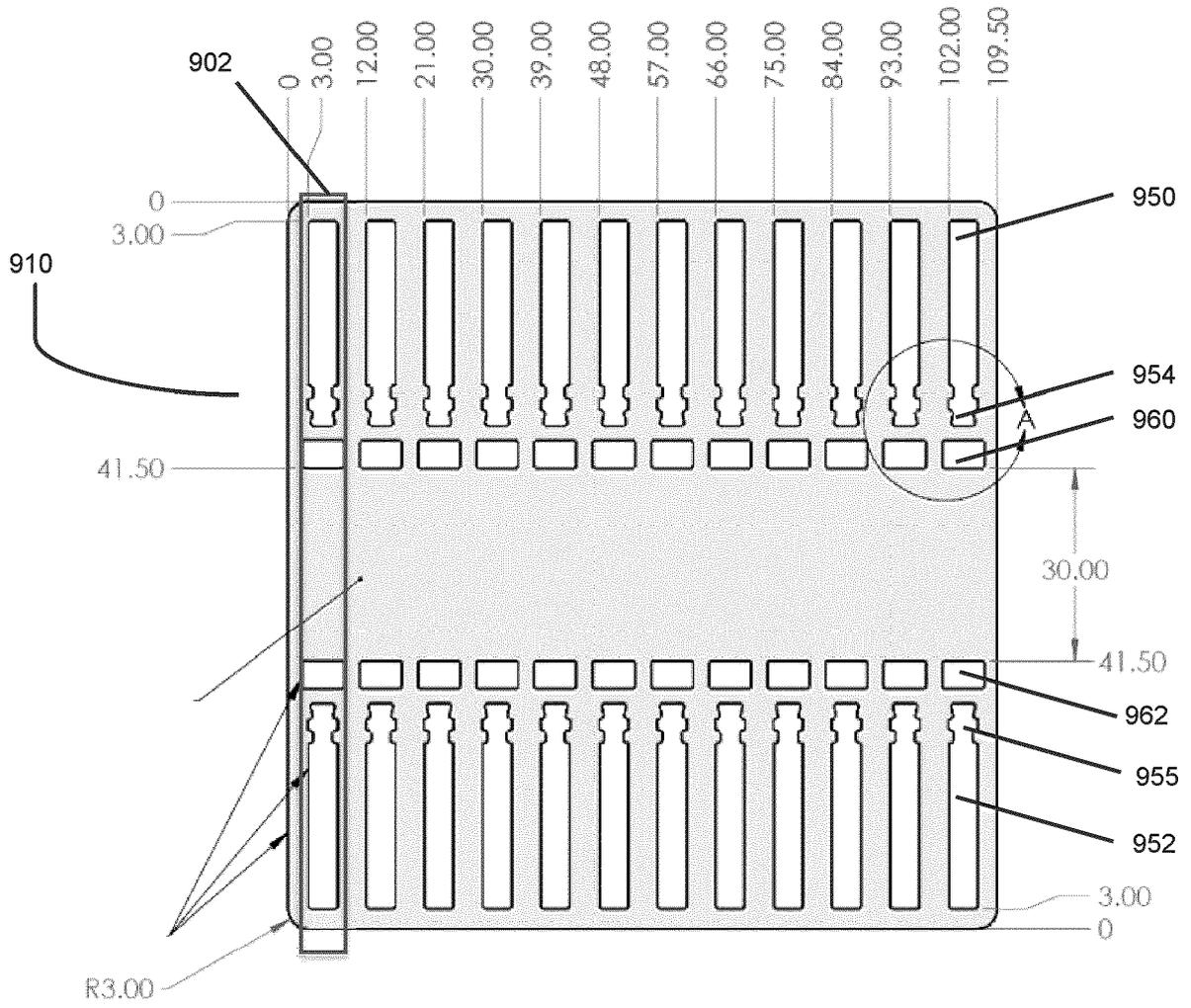


FIG. 8



DETALLE A
ESCALA 4 : 1

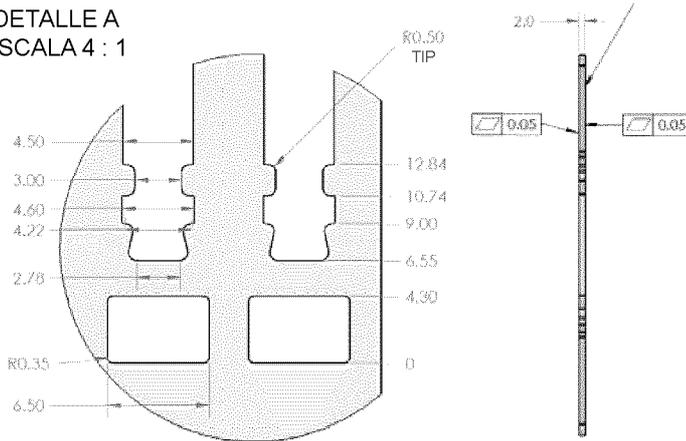
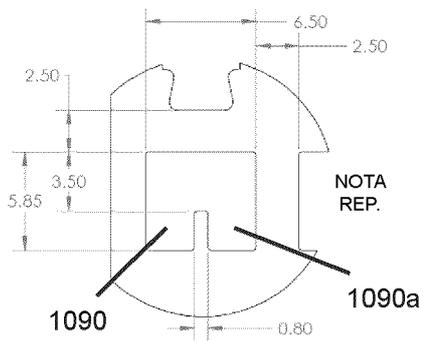
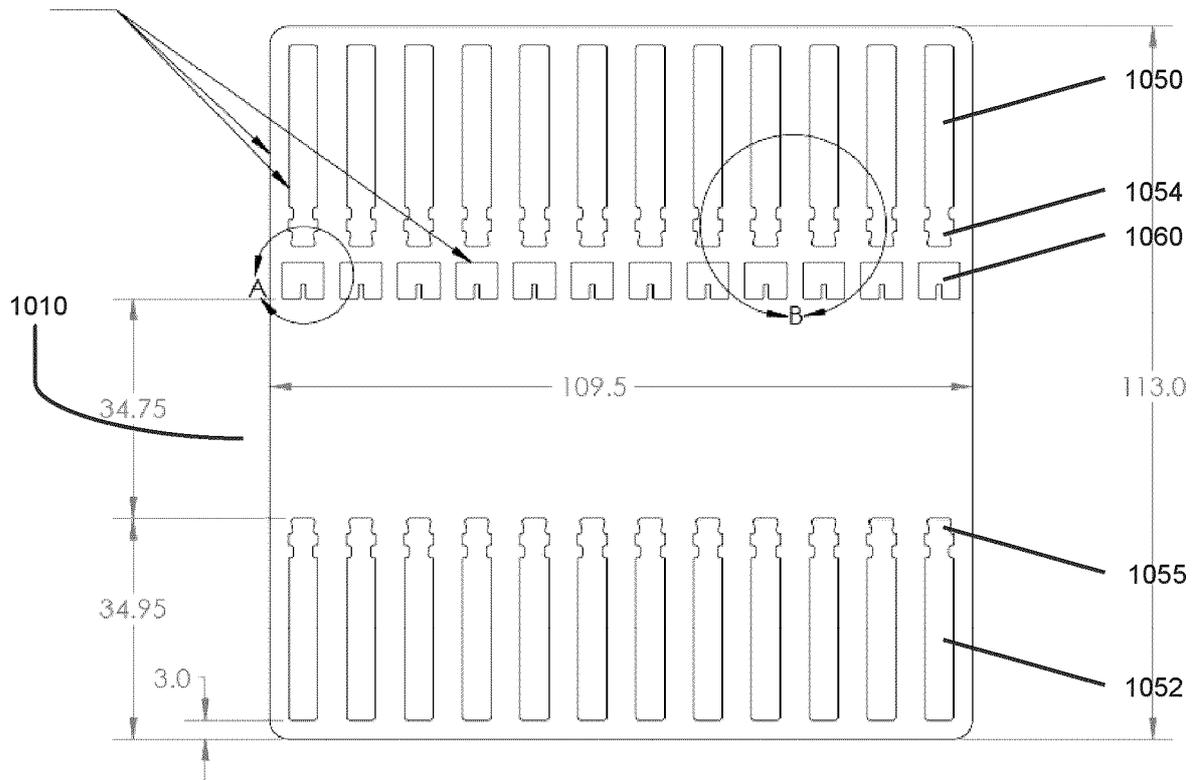
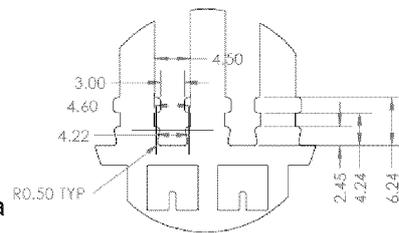


FIG. 9



DETALLE A
ESCALA 4 : 1

NOTA
REP.



DETALLE B
ESCALA 2 : 1

FIG. 10

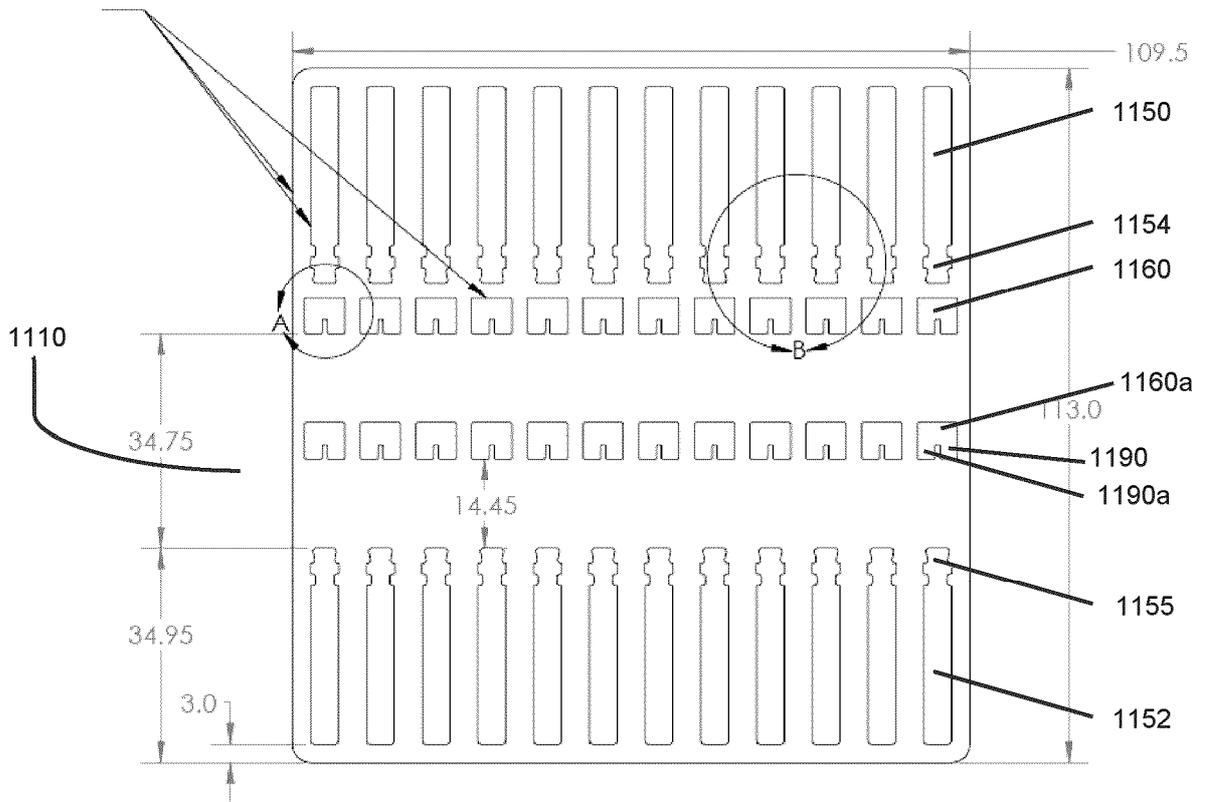


FIG. 11

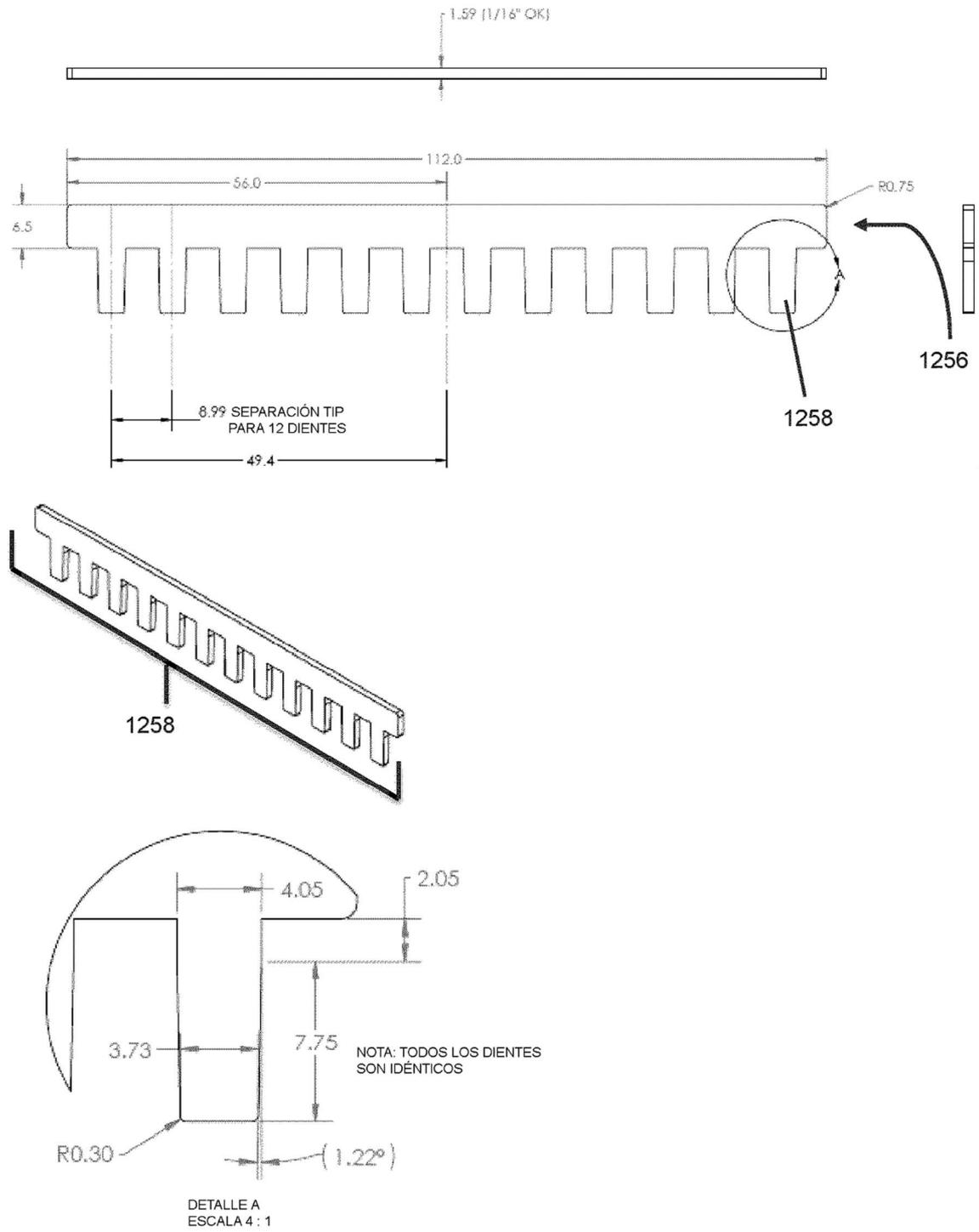


FIG. 12

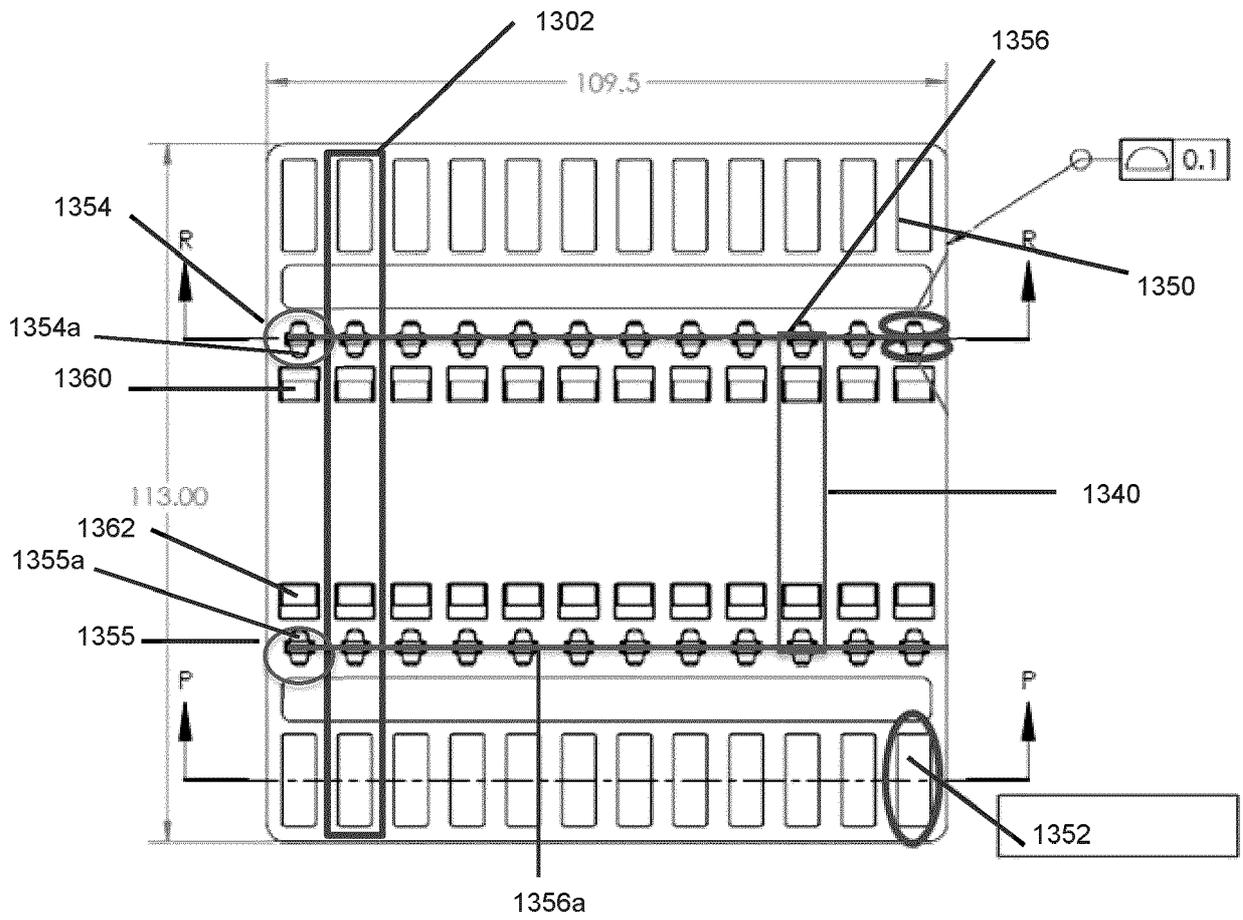


FIG. 13

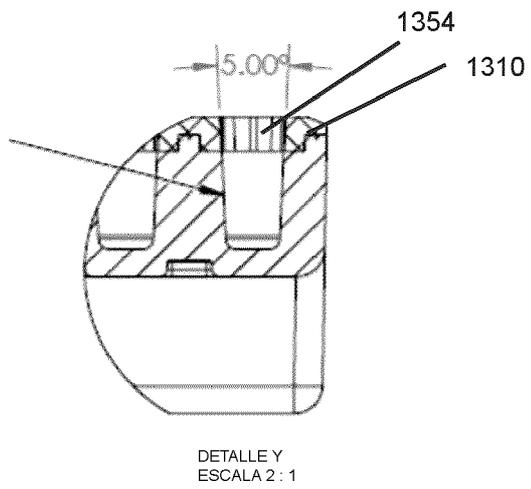
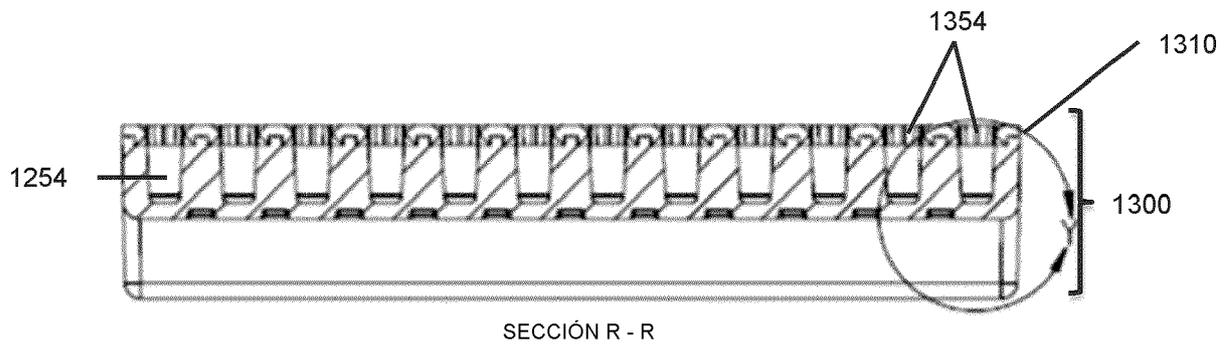


FIG. 13A

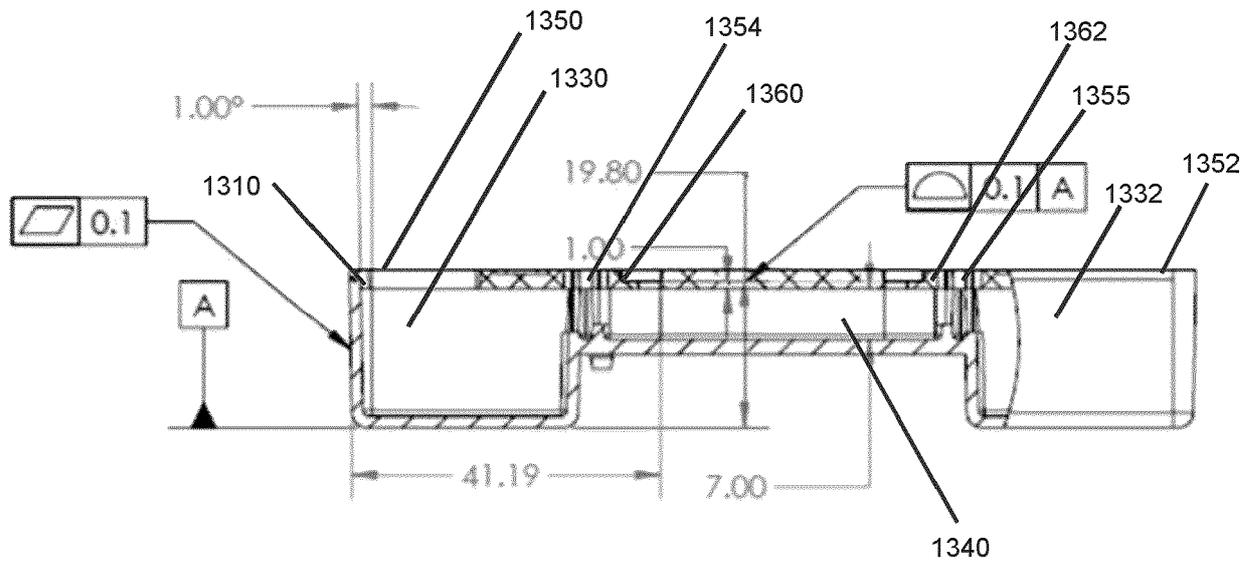


FIG. 13B

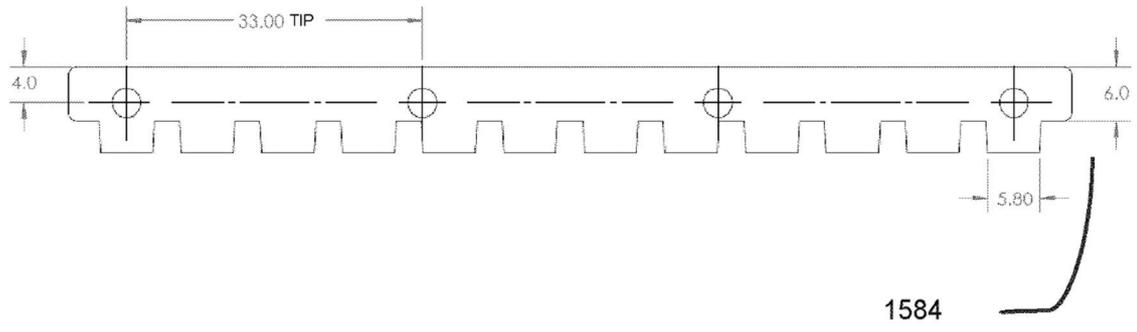


FIG. 15

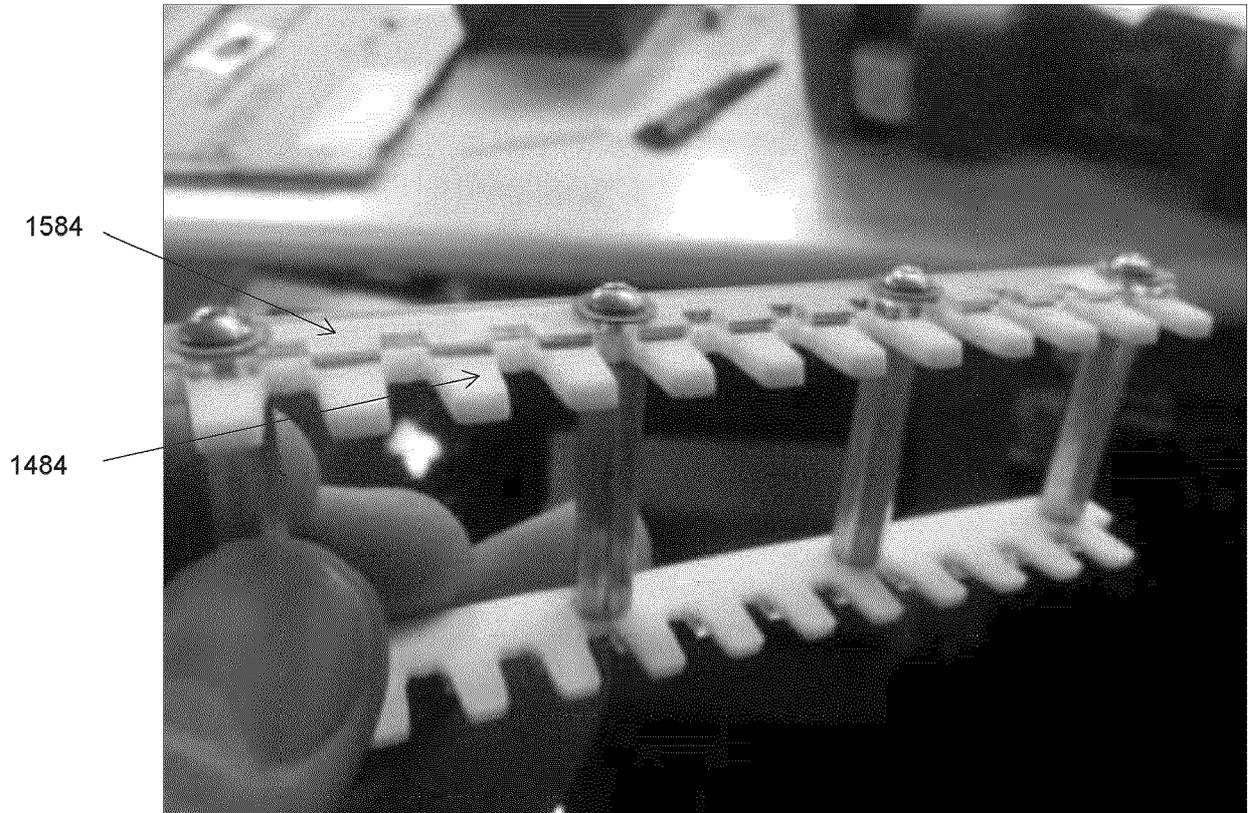


FIG. 15A