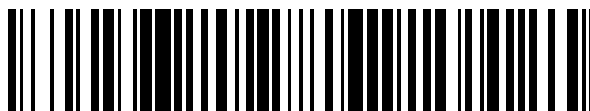


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 048**

51 Int. Cl.:

B01L 3/02 (2006.01)

B01L 9/00 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2004** **E 10194375 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2322278**

54 Título: **Aparato y procedimiento para la dispensación de muestras fluidas, semisólidas y sólidas**

30 Prioridad:

24.10.2003 US 514285 P

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

26.07.2017

73 Titular/es:

AUSHON BIOSYSTEMS, INC. (100.0%)
25 Adams Street Suite No 1
Burlington, MA 01803, US

72 Inventor/es:

AUSTIN, JOHN y
HONKANEN, PETER D.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 627 048 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

Aparato y procedimiento para la dispensación de muestras fluidas, semisólidas y sólidas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere en general al campo de la recogida y deposición automatizada de muestras fluidas, semisólidas y sólidas de materiales biológicos o químicos, por ejemplo, utilizando un microarrayer.

ANTECEDENTES

10 La capacidad de producir matrices de muestras de fluido o tejido es de gran valor para aumentar la velocidad a la que se pueden realizar estudios químicos o biológicos, y el uso de tales matrices se ha adoptado de forma generalizada en las industrias de la investigación genómica, la investigación biológica y de descubrimiento de medicamentos.

15 Los microarrayers son instrumentos automatizados utilizados para depositar o sembrar cantidades minúsculas de sustancias químicas o biológicas, tales como ADN, ARN, ADNc, polinucleótidos, oligonucleótidos y proteínas en una matriz densa de gotas de fluido minúsculas sobre un sustrato, tal como un portaobjetos de vidrio. El propósito general de la fabricación de micromatrices es permitir la investigación masiva en paralelo de la actividad química o biológica. El formato de micromatrices permite que se realicen en paralelo cientos, miles, decenas de miles o cientos de miles de ensayos, lo que permite realizar en cuestión de días experimentos e investigaciones que llevarían previamente años.

20 Por lo tanto, la capacidad de producir micromatrices en puntos en gran cantidad, rápidamente, a un costo razonable y con propiedades de deposición uniformes y consistentes, tales como tamaño del punto, forma y densidad, tiene una gran importancia industrial y económica. La patente internacional WO 02/097111 divulga un aparato para la creación y análisis de micromatrices, en el que un robot coloca gotas de fluidos sobre sustratos para formar micromatrices.

25 La patente de Estados Unidos 6485913 divulga un sistema para llevar a cabo reacciones en un entorno sin sellar, que comprende un soporte para la realización de la reacción, un sistema de dispensación de líquido para dispensar una cantidad de submicrolitros de un líquido en un emplazamiento sobre o en el soporte, un dispositivo de control de temperatura para regular la temperatura del soporte y una interfaz para controlar la cantidad de líquido dispensado desde el sistema de dispensación de líquido.

RESUMEN

30 De acuerdo con la invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas, se proporciona un procedimiento y un montaje para el depósito de al menos dos gotitas minúsculas de líquido sobre un sustrato.

35 Varias técnicas de punteado de micromatrices se han desarrollado en los últimos años para depositar automáticamente gotitas de sustancias químicas y biológicas, en un estado líquido, sobre sustratos sólidos. Tal como se utiliza en la presente divulgación, el término "gota" o "gotita" se refiere a una cantidad muy pequeña de fluido, y no a una forma particular del volumen de fluido. Los elementos de deposición utilizados para sembrar un fluido sobre un sustrato incluyen chorros de tinta, plumas, puntas huecas y puntas macizas. En cada técnica de siembra, un elemento de deposición recoge fluido de un depósito de fluido y deposita las gotitas en la posición deseada sobre el sustrato.

40 El procedimiento de impresión más simple, y quizás más estable, utiliza puntas macizas. Algunas ventajas importantes de las puntas macizas son su simplicidad y fiabilidad, facilidad de limpieza y su relativa falta de sensibilidad a la viscosidad del fluido de muestra. Un beneficio adicional de la utilización de puntas macizas es el desperdicio mínimo de fluido de muestra. Puesto que la punta solo captura una única gota, poco o ningún fluido de la muestra se pierde al finalizar la impresión con esa muestra. Algunas desventajas de la deposición con puntas macizas incluyen las variaciones en el tamaño del punto y la intensidad. Los autores de la presente invención han determinado que estas variaciones son el resultado de diferencias en la evaporación de los fluidos transportados por las puntas. Estas diferencias son el resultado de los diferentes tiempos de exposición al aire de las gotitas de fluido en los distintos recorridos hasta la deposición. Las diferencias de tiempo de exposición son significativas teniendo en cuenta que los volúmenes de fluido transportados por dichas puntas de deposición macizas están en el rango de picolitros a nanolitros. Por lo tanto, existe una necesidad de eliminar estas variaciones, por ejemplo, proporcionando igual tiempo de exposición a las gotitas de fluido sostenidas por el elemento de depósito cuando el elemento de depósito se desplaza desde la placa de pocillos al sustrato. Otra desventaja de los microarrayers de puntas macizas existentes es su menor velocidad de deposición de puntos en comparación con las puntas huecas, plumas y chorros de tinta, debido a la exigencia de volver a cargar la punta de deposición maciza de fluido en un depósito de fluido después de cada deposición. Existe una necesidad, por lo tanto, de aumentar la velocidad de deposición de los microarrayers de puntas macizas.

Los microarrays existentes han utilizado varias arquitecturas de movimiento (el término "arquitectura" se utiliza en el presente documento para describir el diseño general del conjunto y sus operaciones de carga de fluido y deposición de gotitas de fluido).

5 Las arquitecturas de microarray actuales son a menudo ineficaces, carecen de flexibilidad, tienen un rendimiento limitado, y/o producen micromatrices que tienen una falta de uniformidad en la deposición de las gotitas de fluido. Por ejemplo, los autores han determinado que la variabilidad en el espesor de los sustratos que se cargan en el sistema crea incertidumbre en la altura de la superficie sobre la que las gotitas de fluido se depositan y provoca variaciones indeseables en la deposición de gotitas de un sustrato a otro. La incertidumbre en la altura de la superficie de deposición del fluido es de interés particular para la impresión sin contacto con puntas huecas, puntas macizas y plumas, ya que se desea poner en contacto con precisión solo las gotitas de fluido del extremo del dispositivo con el sustrato y no el extremo en sí, para evitar posibles daños a superficies de sustratos delicados. Los microarrays tradicionales no incluyen medios para compensar la falta de uniformidad del espesor de los sustratos.

10 Otra desventaja de los microarrays actuales es que los sustratos y placas de pocillos necesitan ser colocados manualmente dentro del microarray. Además de llevar mucho tiempo, lo que disminuye el rendimiento, este proceso provoca errores resultantes de un acceso humano frecuente a la zona de deposición. Por otra parte, los microarrays tradicionales no incluyen medios para la carga de los sustratos y las placas de pocillos en el sistema de una manera precisa y repetible. Los autores han determinado que esto dificulta la deposición precisa de muestras de fluido sobre los sustratos.

15 Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar los aparatos y los procedimientos utilizados para la carga de sustratos y la descarga de sustratos de un microarray. También existe una necesidad de proporcionar un microarray que pueda adaptarse a sustratos que tienen espesores variables y reducir al mínimo las variaciones no deseadas en la deposición de gotitas de un sustrato a otro.

20 Las matrices de tejido, que son matrices de cortes finos de núcleos de tejido, se forman típicamente en un proceso de múltiples etapas. Normalmente, una pieza de tejido biológico está fijada con formalina e incluida en un bloque de parafina, que se denomina bloque donante. Pequeños núcleos de tejido semisólido incluido en parafina (típicamente de aproximadamente 0,5 milímetros a unos pocos milímetros de diámetro) se retiran a continuación del bloque donante con un dispositivo de corte tubular y se depositan en una matriz ordenada dentro de rebajes cilíndricos correspondientes, verticalmente orientados en un bloque de parafina receptor. Los bloques de parafina receptores se cortan entonces finamente en el plano horizontal y los cortes se transfieren a sustratos de soporte. Los cortes del bloque de parafina receptor que forman las matrices son típicamente de menos de 10 micras de espesor. Por consiguiente, el bloque de parafina receptor puede producir muchas copias de la matriz de muestras de núcleo, lo que es de gran valor e importancia para la experimentación biológica en paralelo. Decenas, cientos o miles de muestras de tejido se pueden colocar en una matriz de tejido. Los núcleos sólidos de tejido congelado se pueden depositar de una manera similar a la descrita para matrices de tejido semisólido fijado con formalina.

25 Actualmente, las matrices de tejido se producen más típicamente por medios manuales, con ayuda en algunos casos de platinas mecánicas pasivas, sin alimentación, para alinear los elementos de la matriz depositada en el bloque de parafina receptor. Se requieren muchas horas y mucha mano de obra para producir una matriz de tejido de unos pocos cientos de elementos. Las presentes limitaciones en cuanto a flexibilidad, velocidad y precisión son impedimentos significativos para la adopción de esta importante tecnología.

30 Una limitación adicional de los arrays de tejidos actuales es que las disposiciones de montaje del bloque de parafina toman como referencia la parte inferior, es decir, el bloque se monta de tal manera que su superficie inferior descansa sobre un plano de referencia; sin embargo, la formación del núcleo y la deposición del núcleo se producen en la superficie superior. Los bloques de parafina no están típicamente formados con tolerancias dimensionales precisas. Puesto que se toma como referencia la parte inferior en los sistemas actuales, existe incertidumbre y variabilidad en la ubicación de la superficie superior del bloque donde se encuentran los núcleos de tejido. Los autores han determinado que esto puede hacer que el corte de los núcleos de tejido de los bloques donantes y la colocación de núcleos en bloques receptores sean inconsistentes e inexactas.

35 Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar los aparatos y procedimientos utilizados para la carga y descarga de los bloques donantes y bloques receptores dentro y fuera de un array de tejido. También existe una necesidad de proporcionar un array de tejido que pueda adaptarse a bloques donantes y bloques receptores que varían en altura para conseguir un corte más consistente y preciso de los núcleos de tejido de bloques donantes y una colocación más consistente y precisa de los núcleos en los bloques receptores. También existe una necesidad de mejorar la velocidad de creación de matrices de tejido usando un proceso automatizado.

40 Una aplicación de dispensación adicional se refiere al campo de los sistemas de manipulación de fluidos, los dispositivos que realizan estas tareas comúnmente conocidos como robots para el manejo de líquidos. Generalmente, los sistemas de manipulación de fluidos se utilizan para transferir fluidos entre un depósito origen de fluido y un depósito diana de fluido. Además, los ensayos se pueden preparar y procesar de forma automática, incluyendo, en algunos casos, operaciones tales como mezclado, filtrado, calefacción y refrigeración. En algunas aplicaciones de la técnica anterior, también se proporcionan etapas de centrifugación y reacción en cadena de la

polimerasa. Los sistemas de manipulación de fluidos juegan un papel importante en la industria de ciencias de la vida para la automatización de la dispensación de fluidos, transferencias de fluido, preparación de ensayos, y procesamiento de ensayos.

5 Una desventaja de los robots para el manejo de líquidos de la técnica anterior es que la reconfiguración de las máquinas existentes para adaptarse a diferentes números, tamaños o estilos de depósitos u otros elementos requiere una reconfiguración manual de las disposiciones de montaje en un soporte fijo. Esto da lugar a una flexibilidad limitada de los diseños existentes y a una pérdida de tiempo significativa por la reconfiguración manual. Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar los aparatos y procedimientos para la reconfiguración de un robot para el manejo de líquidos que maneje diferentes números, tamaños o estilos de depósitos origen y depósitos diana.

10 La invención se refiere a un procedimiento de depositar al menos dos gotitas minúsculas de fluido sobre un sustrato. El procedimiento incluye las etapas de suministrar un primer fluido a un elemento de depósito por inmersión del elemento de depósito en el primer fluido en un depósito de fluido, mover al menos uno del elemento de depósito y el sustrato relativamente para depositar una gotita del primer fluido en una primera ubicación en el sustrato, suministrar un segundo fluido al elemento de depósito por inmersión del elemento de depósito en el segundo fluido en el depósito de fluido y mover al menos uno del elemento de depósito y el sustrato relativamente para depositar una gotita del segundo fluido en una segunda ubicación sobre el sustrato. Un volumen del primer fluido transportado por el elemento de depósito y un volumen del segundo fluido transportado por el elemento de depósito están expuestos a una atmósfera circundante durante sustancialmente una misma cantidad de tiempo entre sus respectivas extracciones del depósito de fluido y sus respectivas deposiciones en el sustrato mediante el control de al menos una de la velocidad y la sincronización del movimiento relativo entre el elemento de depósito y el sustrato. En un modo de realización, el primer fluido y el segundo fluido se obtienen de sustancialmente la misma ubicación en el depósito de fluido.

25 También se da a conocer en el presente documento un procedimiento de depositar repetidamente gotitas minúsculas de líquido sobre un sustrato. El procedimiento incluye capturar fluido en un elemento de depósito y mover al menos uno del elemento de depósito y un sustrato relativamente para depositar el fluido sobre el sustrato de tal manera que cada deposición se produce a un mismo tiempo determinable después de capturar el fluido en el elemento de depósito. El tiempo se puede determinar mediante al menos uno de ajustar la velocidad relativa de movimiento del elemento de depósito y el sustrato e introducir un retardo de movimiento a uno del elemento de depósito y el sustrato.

30 También se describe en el presente documento un arrayer de tejido. El arrayer de tejido incluye un cabezal de extracción para la extracción de una muestra de núcleo de un bloque donante y depositar la muestra de núcleo en un bloque receptor. El arrayer de tejido también incluye un portador de bloques extraíble para sujetar al menos uno del bloque donante y el bloque receptor, el portador de bloques extraíble que incluye un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador de bloques extraíble en un soporte de portadores de bloques.

35 En un modo de realización, el soporte de portadores de bloques incluye un primer punto de referencia para acoplar el portador de bloques extraíble y para restringir el movimiento del portador de bloques extraíble a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales, y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y, un segundo punto de referencia para acoplar el portador de bloques extraíble y para localizar por lo menos parcialmente el portador de bloques extraíble a lo largo de al menos una de las direcciones del eje x y del eje y y que define un segundo punto en el eje z, y un tercer punto de referencia para acoplar el portador de bloques extraíble y que define un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer punto de referencia incluye al menos una parte de una esfera para acoplarse a un rebaje cónico formado en el portador de bloques extraíble. En otro modo de realización, el segundo punto de referencia es acoplable con un rebaje lineal formado en el portador de bloques extraíble.

45 También se describe en el presente documento un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador de bloques extraíble sobre el soporte de portadores de bloques que incluye un primer elemento para acoplarse con un primer punto de referencia, y para restringir el movimiento del portador de bloques extraíble a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales, y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El aparato también incluye un segundo elemento para el acoplamiento con un segundo punto de referencia, y para localizar por lo menos parcialmente el portador de bloques extraíble a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y, al mismo tiempo que definir un segundo punto en el eje z y un tercer elemento para acoplarse con un tercer punto de referencia y definir un tercer punto en el eje z. El primer elemento puede incluir un rebaje cónico para acoplarse con el primer punto de referencia. En otro modo de realización, al menos dos de los elementos son ajustables a lo largo del eje z.

55 En otro modo de realización, el portador de bloques extraíble incluye una superficie superior y una superficie inferior separada de la superficie superior, una abertura que se extiende al menos parcialmente entre la superficie superior y la superficie inferior, una intersección de la abertura y la superficie superior que define un perímetro, y al menos tres puntos de referencia próximos al perímetro y que definen un plano de referencia, los puntos de referencia para acoplarse a una superficie superior de al menos uno del bloque donante y del bloque receptor cuando al menos uno del bloque donante y del bloque receptor se dispone en la abertura. En un modo de realización, el portador de

bloques extraíble incluye superficies de referencia para acoplar y localizar con precisión una superficie superior de al menos uno del bloque donante y el bloque receptor en un plano conocido con respecto al portador de bloques extraíble. En otro modo de realización, el portador de bloques extraíble incluye además un accesorio de montaje de bloque extraíble sobre el cual se puede montar al menos uno del bloque donante y el bloque receptor. El accesorio de montaje de bloque extraíble incluye un elemento de bloqueo para fijar el accesorio de montaje de bloque extraíble en el portador de bloques extraíble y para empujar la superficie superior de al menos uno del bloque donante y del bloque receptor contra los al menos tres puntos de referencia.

El arrayer de tejido también puede incluir un almacén para almacenar al menos un portador de bloques extraíble y medios para transferir al menos un portador de bloques extraíble entre el almacén y el soporte de portadores de bloques. En otro modo de realización, el soporte de portadores de bloques extraíble incluye un soporte de portador de bloque donante y un soporte de portador de bloque receptor y el soporte de portador de bloque donante y el soporte de portador de bloque receptor están cada uno obligados a moverse dentro de un plano sustancialmente perpendicular al cabezal de extracción cuando se dispone debajo del cabezal de extracción. En otro modo de realización, el plano de movimiento del portador de bloque donante está desplazado de un plano de movimiento del portador de bloque receptor. En una adaptación adicional, el arrayer de tejido incluye un cabezal de llenado de núcleo para depositar material en un hueco creado en el bloque donante por el cabezal de extracción.

En otro modo de realización, al menos uno del bloque donante, el bloque receptor, el soporte de portador de bloque donante y el soporte de portador de bloque receptor, incluyen un dispositivo de seguimiento. El dispositivo de seguimiento incluye al menos uno de un código de barras, un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) programado con un código único legible por un interrogador RFID por medios sin contacto, y un dispositivo de memoria de semiconductor programado con un código único. El dispositivo de memoria de semiconductor es legible por al menos uno de un sensor eléctrico, y un sensor externo que está en comunicación con el dispositivo de memoria de semiconductor a través de al menos uno de comunicación óptica, por infrarrojos y por radiofrecuencia. En otro modo de realización adicional, el arrayer de tejido incluye medios para almacenar y actualizar localmente información sobre al menos uno del bloque donante, el bloque receptor, el soporte de portador de bloque donante y el soporte de portador de bloque receptor. El medio incluye al menos uno de un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) que es dinámicamente programable sobre al menos uno del bloque donante, el bloque receptor, el soporte de portador de bloque donante y el soporte de portador de bloque receptor, el transpondedor legible por un interrogador RFID por medios sin contacto, y un dispositivo de memoria de semiconductor. El dispositivo de memoria de semiconductor es programable dinámicamente sobre al menos uno del bloque donante, el bloque receptor, el soporte de portador de bloque donante y el soporte de portador de bloque receptor. El dispositivo de memoria de semiconductor también es legible por al menos uno de un contacto eléctrico y un sensor externo que está en comunicación con el dispositivo de memoria de semiconductor a través de al menos uno de comunicación óptica, por infrarrojos y por radiofrecuencia.

En otro modo de realización, la precisión global en la posición del portador de bloques extraíble y del sistema de soporte de portadores de bloques tiene una tolerancia de $\pm 0,02''$ en los ejes x, y, y z. En un modo de realización preferido, la precisión global en la posición del portador de bloques extraíble y del sistema de soporte de portadores de bloques tiene una tolerancia de $\pm 0,002''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,01''$ en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión global en la posición del portador de bloques extraíble y del sistema de soporte de portadores de bloques tiene una tolerancia de $\pm 0,0002''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,001''$ en los ejes x e y.

También se da a conocer en el presente documento un procedimiento de extracción de muestras de núcleo de tejido de un bloque donante y de deposición de las muestras de núcleo en un bloque receptor. El procedimiento incluye las etapas de proporcionar un bloque donante que incluye una muestra de tejido que va a ser extraída y proporcionar un cabezal de extracción para la extracción de un núcleo de tejido del bloque donante. El procedimiento también incluye la obtención de una imagen de una superficie del bloque donante sobre el que se va a realizar la extracción por el cabezal de extracción y seleccionar y grabar información de posición de un lugar de extracción de muestras a partir de la imagen obtenida. El procedimiento también incluye iniciar el muestreo de núcleo de tejido de forma autónoma en la ubicación de extracción usando la información de posición seleccionada y grabada.

También se describe en el presente documento un bloque receptor que contiene las muestras de tejido de núcleo extraídas de acuerdo con el procedimiento que se acaba de describir.

En un modo de realización, el procedimiento incluye la etapa de proporcionar un bloque receptor y depositar el núcleo de tejido extraído en el bloque receptor. El procedimiento también puede incluir la etapa de llenar un hueco creado en el bloque donante creado por la extracción de muestras de núcleo de tejido con un material de relleno. La etapa de obtener una imagen de la superficie del bloque donante puede incluir además proporcionar una cámara de alta resolución en una posición conocida del cabezal de extracción y proporcionar una pantalla de vídeo de alta resolución para visualizar la imagen del bloque donante. Como una etapa más, el procedimiento puede incluir proporcionar al menos una referencia de posición en un campo de visión de la cámara para el establecimiento de una distancia de desplazamiento de la cámara respecto al cabezal de extracción y para corregir las no linealidades en la imagen visualizada del bloque donante.

En otro modo de realización, el procedimiento incluye la etapa de montar al menos uno del bloque donante y del bloque receptor en un portador extraíble, el portador extraíble que incluye un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador extraíble en un soporte de portadores de bloques.

5 También se describe en el presente documento un sistema de manipulación de fluidos para la transferencia de un fluido desde un depósito origen de fluido a un depósito diana de fluido. El sistema de manipulación de fluidos incluye al menos un cabezal de dispensación y un portador extraíble para sujetar al menos uno de un depósito origen de fluido extraíble y un depósito diana de fluido extraíble, donde el portador extraíble incluye un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador extraíble en un soporte de portador.

10 En un modo de realización, el soporte de portador incluye un primer punto de referencia para acoplar el portador extraíble y para restringir el movimiento del portador extraíble a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales, y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El soporte de portador también incluye un segundo punto de referencia para acoplar el portador extraíble y para localizar al menos parcialmente el portador extraíble a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y y que define un segundo punto en el eje z. Un tercer punto de referencia también se incluye en el soporte de portador para acoplar el portador extraíble y definir un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer punto de referencia incluye al menos una parte de una esfera para acoplarse a un rebaje cónico formado en el portador extraíble. En otro modo de realización, el segundo punto de referencia es acoplable con un rebaje lineal formado en el portador extraíble.

20 En otro modo de realización, el aparato para posicionar de forma repetible el portador extraíble en el soporte de portador incluye además un primer elemento para el acoplamiento con un primer punto de referencia, y para restringir el movimiento del portador extraíble a lo largo de un eje x y de un eje y mutuamente ortogonales y que define un primer punto en un eje z, con el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El aparato también incluye un segundo elemento para el acoplamiento con un segundo punto de referencia, y para localizar al menos parcialmente el portador extraíble a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y, mientras se define un segundo punto en el eje z. Un tercer elemento también está incluido en el aparato para el acoplamiento con un tercer punto de referencia y para definir un tercer punto en el eje z. El primer elemento puede incluir un rebaje cónico para acoplarse con el primer punto de referencia. En un modo de realización, al menos dos de los tres elementos son ajustables a lo largo del eje z.

30 El sistema de manipulación de fluidos también puede incluir un almacén para almacenar portadores extraíbles. Además, pueden ser incluidos medios para transferir el portador extraíble entre el almacén y el soporte de portadores. En un modo de realización, el portador extraíble se mueve desde el almacén al soporte de portador moviendo el portador extraíble en una dirección vertical dentro del almacén de portadores para disponer el portador extraíble en el soporte de portador y moviendo el soporte de portador en una dirección horizontal para retraer el soporte de portador del almacén.

35 En otro modo de realización, el cabezal de dispensación incluye una pluralidad de elementos de dispensación, los elementos de dispensación móviles a lo largo de al menos uno de un eje x y un eje y mutuamente ortogonal con respecto al otro para alterar la distancia entre los extremos de los elementos de dispensación. En otro modo de realización adicional, el cabezal de dispensación está obligado a moverse a lo largo de un solo eje. El portador extraíble puede ser obligado a moverse dentro de un plano perpendicular al eje único.

40 En otro modo de realización, el portador extraíble incluye un portador origen extraíble para sostener el depósito origen de fluido, y un portador diana extraíble para sostener el depósito diana de fluido. El portador origen de fluido extraíble y el portador diana extraíble son móviles independientemente en cualquier dirección dentro de planos separados, separados por una distancia a lo largo del eje único.

45 El sistema de manipulación de fluidos también puede incluir al menos un portador de puntas de pipeta extraíble para sostener puntas de pipeta. El portador de puntas de pipeta puede incluir un aparato para colocar de forma precisa y repetible el portador de puntas de pipeta en un soporte de portador de puntas de pipeta, el portador de puntas de pipeta móvil en un plano que es perpendicular al eje único y desplazado de los planos de movimiento del portador origen de fluido extraíble y del portador diana extraíble.

50 En otro modo de realización, al menos uno del depósito origen de fluido, el depósito diana de fluido, y el portador extraíble incluyen un dispositivo de seguimiento. El dispositivo de seguimiento incluye al menos uno de un código de barras, un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) programado con un código único legible por un interrogador RFID por medios sin contacto, y un dispositivo de memoria de semiconductor programada con un código único. El código único es legible por al menos uno de un sensor eléctrico y un sensor externo que está en comunicación con el dispositivo de memoria de semiconductor a través de al menos uno de comunicación óptica, por infrarrojos y por radiofrecuencia. En un modo de realización adicional, el sistema de manipulación de fluidos incluye un medio para almacenar y actualizar localmente la información sobre al menos uno del depósito origen de fluido, el depósito diana de fluido, y el portador extraíble. Los medios incluyen al menos uno de un código de barras; un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) que es programable dinámicamente sobre el al menos uno del depósito origen de fluido, el depósito diana de fluido, y el portador extraíble, el transpondedor legible por un interrogador RFID por medios sin contacto; y un dispositivo de memoria de semiconductor que es programable

dinámicamente sobre el al menos uno del depósito origen de fluido, el depósito diana de fluido, y el portador extraíble, el dispositivo de memoria de semiconductor legible por al menos uno de contacto eléctrico y un sensor externo que está en comunicación con el dispositivo de memoria de semiconductor a través de al menos uno de comunicación óptica, por infrarrojos y por radiofrecuencia.

- 5 En un modo de realización, la precisión global en la posición de portador extraíble y del sistema de soporte de portador tiene una tolerancia de $\pm 0,02''$ en los ejes x, y, y z. En un modo de realización preferido, la precisión global en la posición de portador extraíble y del sistema de soporte de portador tiene una tolerancia de $\pm 0,002''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,01''$ en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión global en la posición de portador extraíble y del sistema de soporte de portador tiene una tolerancia de $\pm 0,0002''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,001''$ en los ejes x e y.

También se describe en el presente documento un procedimiento de transferencia de fluido desde un depósito origen a un depósito diana. El procedimiento incluye proporcionar un cabezal de dispensación para aspirar y dispensar fluidos, el cabezal de dispensación restringido a moverse a lo largo de un solo eje. El procedimiento también incluye proporcionar un portador origen de fluido para sostener un depósito origen, el portador origen de fluido obligado a moverse en un plano sustancialmente perpendicular al eje único, el portador origen de fluido que incluye un aparato para posicionar de forma repetible el portador origen de fluido sobre un soporte de portador origen de fluido. Además el procedimiento incluye la etapa de proporcionar un portador origen de fluido para sostener un depósito diana de fluido, el portador origen de fluido obligado a moverse en un plano sustancialmente perpendicular al eje único, un plano de movimiento del portador origen de fluido desplazado de un plano de movimiento del portador origen de fluido, el portador origen de fluido que incluye un aparato para posicionar de forma repetible el portador origen de fluido sobre un soporte de portador origen de fluido. Las etapas de mover el portador origen de fluido para posicionar el depósito origen por debajo del cabezal de dispensación, bajar el cabezal de dispensación y aspirar fluido del depósito origen, elevar el cabezal de dispensación, mover el portador origen de fluido para posicionar el depósito diana de fluido por debajo del cabezal de dispensación, bajar el cabezal de dispensación y dispensar el fluido en el depósito diana de fluido también se incluyen igualmente en el procedimiento.

También se describe en el presente documento un conjunto de microarrayer para depositar gotitas minúsculas de fluido sobre un sustrato. El microarrayer comprende un elemento de depósito para depositar gotitas minúsculas de fluido sobre una superficie de un sustrato y un portador de sustratos extraíble para sujetar al menos un sustrato; el portador de sustratos incluye un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador de sustratos sobre un soporte de portadores de sustratos.

En un modo de realización, el aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador de sustratos en el soporte de portadores de sustratos incluye un primer elemento para acoplarse con un primer punto de referencia dispuesto en el soporte de portadores de sustratos, y para restringir el movimiento del portador de sustratos extraíble a lo largo un eje x y un eje y mutuamente ortogonales y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El aparato también incluye un segundo elemento para el acoplamiento con un segundo punto de referencia dispuesto sobre el soporte de portadores de sustratos, y para localizar, al menos parcialmente, el portador de sustratos extraíble a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y, mientras se define un segundo punto en el eje z. Un tercer elemento también está incluido en el aparato para el acoplamiento con un tercer punto de referencia dispuesto sobre el soporte de portadores de sustratos y que define un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer elemento forma un rebaje cónico para acoplarse con el primer punto de referencia. En otro modo de realización, al menos dos de los elementos son ajustables a lo largo del eje z.

En un modo de realización, el soporte de portadores de sustratos incluye, además, un plano de referencia definido por al menos tres puntos de referencia incluyendo un primer punto de referencia para acoplar el portador de sustratos y para restringir el movimiento del portador de sustratos a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales, y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. Un segundo punto de referencia también se incluye para acoplar el portador de sustratos y para localizar al menos parcialmente el portador de sustratos a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y y que define un segundo punto en el eje z. Se proporciona el tercer punto de referencia para acoplar el portador de sustratos y para la definición de un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer punto de referencia incluye al menos una parte de una esfera para acoplarse a un rebaje cónico formado en el portador de sustrato. En otro modo de realización el segundo punto de referencia es acoplable con un rebaje lineal formado en el portador de sustrato.

El conjunto de microarrayer en otros modos de realización incluye un depósito de fluido extraíble para albergar al menos un fluido; el depósito de fluido extraíble incluye un aparato para posicionar de forma repetible el depósito de fluido extraíble en un soporte de portadores de depósitos de fluido. En un modo de realización, el conjunto de microarrayer también incluye un portador de depósitos de fluido extraíble para albergar el depósito de fluido extraíble; el portador de depósitos de fluido incluye un aparato para posicionar con precisión y repetidamente el portador de depósitos de fluido extraíble en el soporte de portadores de depósitos de fluido. En un modo de realización, el soporte de portadores de depósitos de fluido se mueve al unísono con el soporte de portadores de sustratos.

En un modo de realización, el aparato para posicionar de forma repetible el portador de depósitos de fluido extraíble en el soporte de portadores de depósitos de fluido incluye un primer elemento para acoplarse con un primer punto de referencia dispuesto en el soporte de portadores de depósitos de fluido, y para restringir el movimiento del portador de depósitos de fluido extraíble a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El aparato también incluye un segundo elemento para el acoplamiento con un segundo punto de referencia dispuesto sobre el soporte de portadores de depósitos de fluido, y para localizar, al menos parcialmente, el portador de depósitos de fluido extraíble a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y, al mismo tiempo que define un segundo punto en el eje z. Un tercer elemento también está incluido en el aparato para el acoplamiento con un tercer punto de referencia dispuesto sobre el soporte de portadores de depósitos de fluido y que define un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer elemento forma un rebaje cónico para acoplarse con el primer punto de referencia. En otro modo de realización, al menos dos de los elementos son ajustables a lo largo del eje z.

En otro modo de realización adicional, el soporte de portadores de depósitos de fluido incluye un primer punto de referencia para acoplar el depósito de fluido extraíble y para restringir el movimiento del depósito de fluido extraíble a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales, y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. Un segundo punto de referencia también se incluye para acoplar el depósito de fluido extraíble y para localizar, al menos parcialmente, el depósito de fluido extraíble a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y y que define un segundo punto en el eje z. El portador de depósitos de fluido también incluye un tercer punto de referencia para acoplarse con el depósito de fluido extraíble y que define un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer punto de referencia incluye al menos una parte de una esfera para acoplarse a un rebaje cónico dispuesto en el depósito de fluido extraíble. En otro modo de realización adicional, el segundo punto de referencia es acoplable con un rebaje lineal dispuesto en el depósito de fluido extraíble.

El conjunto de microarrayer puede incluir también una variedad de otras características. Por ejemplo, en un modo de realización, el elemento de depósito comprende una punta maciza. El conjunto de microarrayer puede incluir un almacén de depósitos de fluido y un aparato para mover un depósito de fluido entre el almacén de depósitos de fluido y el soporte de portadores de depósitos de fluido. Además, un sensor puede ser incluido para determinar la presencia de un depósito de fluido en un puerto del almacén de depósitos de fluido. Del mismo modo, el conjunto de microarrayer puede incluir un almacén de portadores de sustratos y un aparato para mover un portador de sustratos entre el almacén de portadores de sustratos y el soporte de portadores de sustratos. Un sensor también puede ser incluido para determinar la presencia de un portador de sustratos en un puerto del almacén de portadores de sustratos. En un modo de realización, el portador de sustratos se mueve desde el almacén de portadores de sustratos al soporte de portadores de sustratos moviendo el portador de sustratos en una dirección vertical dentro del almacén de portadores de sustratos para disponer el portador de sustratos en el soporte de portadores de sustratos y mover el soporte de portadores de sustratos en una dirección horizontal para retraer el soporte de portadores de sustratos del almacén de portadores de sustratos. En un modo de realización adicional, los portadores de sustratos extraíbles son al menos uno del retirado o del añadido al almacén de portadores de sustratos durante las operaciones activas de captura de fluido y deposición de gotitas.

En un modo de realización, el elemento de depósito está obligado a moverse a lo largo de un eje z y el portador de sustratos está obligado a moverse en un plano sustancialmente perpendicular al eje z cuando se dispone debajo del elemento de depósito. En otro modo de realización adicional, el elemento de depósito está obligado a moverse a lo largo de un eje z y el depósito de fluido está obligado a moverse en un plano sustancialmente perpendicular al eje z cuando se dispone debajo del elemento de depósito. En una adaptación adicional, el plano de movimiento del depósito de fluido está paralelo y desplazado del plano de movimiento del portador de sustratos cuando se dispone debajo del elemento de depósito. En un modo de realización adicional, el depósito de fluido es móvil independientemente pero en coordinación con el portador de sustratos y el elemento de depósito.

En un modo de realización, el depósito de fluido extraíble es una placa de múltiples pocillos que tiene 96 pocillos o un múltiplo del mismo. El sustrato, en otro modo de realización, puede incluir también una placa de múltiples pocillos.

En una adaptación adicional, el conjunto de microarrayer incluye un primer cabezal de impresión y un segundo cabezal de impresión, cada cabezal de impresión para sostener al menos un elemento de depósito, donde el primer cabezal de impresión y el segundo cabezal de impresión están dispuestos opcionalmente para moverse independientemente uno de otro en ejes paralelos separados.

En otro modo de realización, el portador de sustratos extraíble incluye una superficie superior y una superficie inferior separada de la superficie superior, una abertura que se extiende al menos parcialmente entre la superficie superior y la superficie inferior, una intersección de la abertura y la superficie superior que define un perímetro y al menos tres puntos de referencia próximos al perímetro y que definen un plano de referencia, los puntos de referencia para acoplarse a una superficie superior del sustrato cuando el sustrato se dispone en la abertura. En el soporte de sustrato extraíble se pueden incluir medios para empujar el sustrato contra los al menos tres puntos de referencia. En otro modo de realización adicional, el portador de sustratos extraíble incluye un accesorio de montaje de sustrato extraíble, el accesorio de montaje de sustrato extraíble incluye un elemento de bloqueo para fijar el

accesorio de montaje de sustrato en el portador de sustratos extraíble, el accesorio de montaje de sustrato para sujetar al menos un sustrato.

5 En un modo de realización del conjunto de microarrayer, se incluye un sensor para medir una distancia desde el elemento de depósito a una superficie superior del sustrato. Además, un sistema de control de movimiento puede ser incluido para ajustar dinámicamente un movimiento del elemento de depósito en respuesta a la medición del sensor para depositar la gota minúscula de fluido sobre el sustrato sin que el elemento de depósito entre en contacto con el sustrato.

10 En un modo de realización adicional, el conjunto de microarrayer incluye un lector de código de barras para etiquetas de detección ópticas fijadas a al menos uno del portador de sustrato, el sustrato, el portador de depósitos de fluido, y el depósito de fluido. En otro modo de realización, al menos uno del portador de sustratos y el portador de depósitos de fluido comprende además un dispositivo de seguimiento. El dispositivo de seguimiento incluye al menos uno de un código de barras, un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) programado con un código único legible por un interrogador RFID por medios sin contacto, y un dispositivo de memoria de semiconductor programado con un código único. El código único dispuesto en el dispositivo de memoria de semiconductor es legible por al menos uno de un sensor eléctrico y un sensor externo que está en comunicación con el dispositivo de memoria de semiconductor a través de al menos uno de comunicación óptica, por infrarrojos y por radiofrecuencia. Además, el conjunto de microarrayer puede incluir un medio para almacenar y actualizar localmente la información sobre al menos uno del sustrato, el portador de sustrato, el depósito de fluido, y el portador de depósitos de fluido. Los medios incluyen al menos uno de un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) y un dispositivo de memoria de semiconductor programable dinámicamente sobre el al menos uno del sustrato, el portador de sustrato, el depósito de fluido, y el portador de depósitos de fluido. El transpondedor es legible por un interrogador RFID por medios sin contacto y el dispositivo de memoria de semiconductor es legible por al menos uno de contacto eléctrico y un sensor externo que está en comunicación con el dispositivo de memoria de semiconductor a través de al menos uno de comunicación óptica, por infrarrojos y por radiofrecuencia.

25 En un modo de realización, la precisión global en la posición del portador de sustratos y del sistema de soporte de portadores de sustratos tiene una tolerancia de $\pm 0,002''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,01''$ en los ejes x e y. En un modo de realización preferido, la precisión global en la posición del portador de sustratos y del sistema de soporte de portadores de sustratos tiene una tolerancia de $\pm 0,001''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,005''$ en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión global en la posición del portador de sustratos y del sistema de soporte de portadores de sustratos tiene una tolerancia de $\pm 0,0002''$ en un eje z y una tolerancia de $\pm 0,001''$ en los ejes x e y.

30 También se describe en el presente documento un conjunto de microarrayer para depositar gotitas minúsculas de fluido sobre un sustrato. El conjunto de microarrayer incluye una pluralidad de motores de deposición que operan cooperativamente. Cada motor de deposición incluye un elemento de depósito para depositar gotitas minúsculas de fluido sobre una superficie de un sustrato y un soporte para sujetar al menos uno de un portador de sustratos y un depósito de fluido; el soporte incluye un aparato para posicionar de manera precisa y repetible al menos uno del portador de sustratos y el depósito de fluido sobre el soporte.

40 En un modo de realización, el conjunto de microarrayer incluye además medios para transferir al menos uno del portador de sustratos y el depósito de fluido entre los motores de deposición. Además, el conjunto de microarrayer puede incluir al menos un hotel para almacenar al menos uno del portador de sustratos y un depósito de fluido y un medio para transferir al menos uno del portador de sustratos y el depósito de fluido entre el hotel y al menos un motor de deposición.

45 También se describe en el presente documento un procedimiento para depositar gotitas minúsculas de líquido sobre un sustrato y un microarrayer producido de acuerdo con el procedimiento. El procedimiento incluye la etapa de cargar un portador de sustratos en un soporte de portadores de sustratos, el portador de sustratos para soportar al menos un sustrato y el portador de sustratos que incluye un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador de sustratos sobre el soporte de portadores de sustratos. Además, el procedimiento incluye las etapas de proporcionar fluido a un elemento de depósito, el elemento de depósito móvil con relación al portador de sustratos y transferir una gotita de fluido desde el elemento de depósito al sustrato.

50 En un modo de realización, el procedimiento incluye también la etapa de transferir el portador de sustratos entre un almacén de portadores de sustratos y el soporte de portadores de sustratos. El procedimiento también puede incluir la etapa de cargar un portador origen de fluido sobre un soporte de portador origen de fluido, el portador origen de fluido para sostener al menos un origen de fluido y que incluye un aparato para posicionar, de forma precisa y repetible el portador origen de fluido en el soporte de portador origen de fluido. En un modo de realización adicional, el procedimiento también incluye las etapas de transferir el portador origen de fluido de un almacén de portador origen de fluido al soporte de portador origen de fluido, capturar fluido del origen de fluido con el elemento de depósito, y transferir el portador origen de fluido desde el soporte de portador origen de fluido al almacén de portador origen de fluido. En un modo de realización, el elemento de depósito incluye una punta maciza.

5 En un modo de realización, el soporte de portadores de sustratos incluye un primer punto de referencia para acoplarse con el portador de sustratos y para restringir el movimiento del portador de sustratos a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales, y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El soporte de portadores de sustratos también incluye un segundo punto de referencia para acoplarse con el portador de sustratos y para ubicar al menos parcialmente el portador de sustratos a lo largo de uno del eje x y del eje y, y que define un segundo punto en el eje z. Además, el soporte de portadores de sustratos incluye un tercer punto de referencia para acoplarse con el portador de sustratos y definir un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer punto de referencia incluye al menos una parte de una esfera para acoplarse a un rebaje cónico dispuesto sobre el portador de sustrato. En otro modo de realización, el segundo punto de referencia es acoplable con un rebaje lineal dispuesto sobre el portador de sustrato.

15 En un modo de realización, el portador de sustratos incluye un primer elemento para acoplarse con un primer punto de referencia, y para restringir el movimiento del portador de sustratos a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales y que define un primer punto en un eje z, el eje z mutuamente ortogonal al eje x y al eje y. El portador de sustratos incluye, además, un segundo elemento para el acoplamiento con un segundo punto de referencia, y para ubicar al menos parcialmente el portador de sustratos a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y, al mismo tiempo definir un segundo punto en el eje z. Además, el portador de sustratos incluye un tercer elemento para acoplarse con un tercer punto de referencia y que define un tercer punto en el eje z. En un modo de realización, el primer elemento forma un rebaje cónico para acoplarse con el primer punto de referencia.

20 En otro modo de realización adicional, el procedimiento puede incluir la etapa de mover un depósito de fluido a una posición debajo del elemento de depósito, el elemento de depósito obligado a viajar sustancialmente a lo largo de un eje vertical y el depósito de fluido que está obligado a viajar en un plano sustancialmente perpendicular al eje vertical cuando se dispone debajo del elemento de depósito. También se pueden incluir en el procedimiento las etapas de hacer descender el elemento de depósito para capturar el fluido desde el depósito de fluido, elevar el elemento de depósito con respecto al depósito de fluido, mover el portador de sustratos a una posición por debajo del elemento de depósito, el portador de sustratos obligado a viajar en un plano paralelo sustancialmente perpendicular al eje vertical cuando se dispone debajo del elemento de depósito y bajar el elemento de depósito para depositar el fluido sobre el sustrato.

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para depositar gotitas de fluido sobre un sustrato y una micromatriz producida de acuerdo con el procedimiento. El procedimiento incluye la etapa de mover un depósito de fluido a una posición debajo de un cabezal de impresión, el cabezal de impresión está obligado a desplazarse a lo largo de un eje vertical y el depósito de fluido está obligado a viajar dentro de un plano sustancialmente perpendicular al eje vertical cuando se dispone debajo del cabezal de impresión. También se incluyen en el procedimiento las etapas de hacer descender el cabezal de impresión para capturar fluido del depósito de fluido, elevar el cabezal de impresión respecto al depósito de fluido y mover un sustrato a una posición debajo del cabezal de impresión, el sustrato obligado a viajar dentro de un plano paralelo pero desplazado del plano de movimiento del depósito de fluido cuando se dispone debajo del cabezal de impresión. El procedimiento también incluye la etapa de hacer descender el cabezal de impresión para depositar el fluido sobre el sustrato.

40 En un modo de realización, el procedimiento incluye además la etapa de mover el depósito de fluido lejos del eje de movimiento del cabezal de impresión antes de depositar el fluido sobre el sustrato. En un modo de realización adicional, la etapa de mover el depósito de fluido a una posición por debajo del cabezal de impresión incluye mover el sustrato en tándem con el depósito de fluido. En otro modo de realización adicional, la etapa de mover el sustrato debajo del cabezal de impresión precede a la etapa de mover el depósito de fluido lejos del eje de movimiento del cabezal de impresión.

45 También se describe en el presente documento un procedimiento de depósito de gotitas minúsculas de fluido sobre un sustrato. El procedimiento incluye la etapa de disponer una pluralidad de motores de deposición de manera cooperativa, incluyendo cada motor de deposición un elemento de depósito para depositar gotitas minúsculas de líquido sobre una superficie de un sustrato. El procedimiento también incluye la etapa de transferir al menos un portador entre los motores de deposición, el portador para sostener al menos uno de un sustrato y un depósito de fluido; el portador incluye un aparato para posicionar de forma precisa y repetible el portador sobre un soporte.

50 En un modo de realización, cada motor de deposición comprende una pluralidad de cabezales de impresión. En otro modo de realización, el procedimiento incluye la etapa de transferir al menos un portador de un hotel a al menos un motor de deposición. Los portadores pueden ser retirados y añadidos al hotel durante las operaciones de captura activa de fluido y deposición de gotitas.

55 También se describe en el presente documento un conjunto de microarrayer para depositar gotitas minúsculas de fluido sobre un sustrato. El microarrayer incluye un cabezal de impresión para depositar fluidos sobre el sustrato, un depósito de fluido que incluye al menos un pocillo para suministrar fluido al cabezal de impresión, y un sensor para medir la profundidad del fluido en el al menos un pocillo.

También se describe en el presente documento un procedimiento para depositar gotitas minúsculas de líquido sobre un sustrato. El procedimiento incluye la etapa de mover un depósito de fluido a una posición debajo de un primer

5 cabezal de impresión, el primer cabezal de impresión que incluye al menos un elemento de deposición y obligado a moverse a lo largo de un eje vertical, el depósito de fluido obligado a moverse en un plano sustancialmente perpendicular al eje vertical cuando se dispone debajo del primer cabezal de impresión. También se incluyen en el procedimiento las etapas de mover el cabezal de impresión al depósito de fluido para sumergir el elemento de deposición en el depósito de fluido, elevar el primer cabezal de impresión en relación con el depósito de fluido, y mover un sustrato por debajo del primer cabezal de impresión mientras se mueve simultáneamente el depósito de fluido por debajo de un segundo cabezal de impresión, el sustrato obligado a moverse en un plano paralelo pero desplazado del plano de movimiento del depósito de fluido. También se incluyen en el procedimiento las etapas de bajar el primer cabezal de impresión para depositar una gotita de fluido sobre el sustrato y bajar el segundo cabezal de impresión para capturar fluido del depósito de fluido, y elevar el primer cabezal de impresión y el segundo cabezal de impresión por encima de los planos de movimiento del sustrato y el depósito de fluido. El procedimiento también incluye las etapas de mover el sustrato bajo el segundo cabezal de impresión mientras se mueve al mismo tiempo el depósito de fluido a una posición por debajo del primer cabezal de impresión, y bajar el segundo cabezal de impresión para depositar una gotita de fluido sobre el sustrato y bajar el primer cabezal de impresión para capturar el fluido del depósito.

En un modo de realización, el procedimiento incluye la etapa de mover el sustrato bajo al menos uno del primer cabezal de impresión y segundo cabezal de impresión antes de mover el depósito de fluido lejos de al menos uno del primer cabezal de impresión y el segundo cabezal de impresión.

20 También se describe en el presente documento un procedimiento para depositar muestras fluidas biológicas sobre un sustrato para reducir la unión no específica en lugares no deseados en el sustrato. El procedimiento incluye la etapa de proporcionar un sustrato que incluye una superficie resistente a la unión no específica de material biológico. Una segunda etapa incluida en el procedimiento es depositar una primera gotita de fluido sobre el sustrato; la primera gotita de fluido incluye un agente de unión que es capaz de unirse con el sustrato y que es capaz de unirse a un material biológico a través de al menos uno de unión electrostática, covalente y química. El procedimiento también incluye la etapa de depositar una segunda gotita de fluido sobre la ubicación de deposición de la primera gotita de fluido; la segunda gotita de fluido incluye un material biológico para unirse con el agente de unión.

25 En un modo de realización, el procedimiento incluye la etapa de depositar gotitas de fluido adicionales en la ubicación de deposición de la primera gotita de fluido para desactivar las propiedades de unión de cualquier agente de unión no unido y el material biológico que queda de la primera gotita y la segunda gotita.

30 Estos y otros objetos, junto con ventajas y características de la presente invención descrita en el presente documento, se harán evidentes a través de la referencia a la siguiente descripción, los dibujos que se acompañan, y las reivindicaciones. Además, debe entenderse que las características de los diversos modos de realización descritos en el presente documento no son mutuamente excluyentes y pueden existir en diversas combinaciones y permutaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 En los dibujos, los caracteres de referencia similares se refieren generalmente a las mismas partes a lo largo de las diferentes vistas. Además, los dibujos no están necesariamente a escala, poniendo énfasis en su lugar generalmente en la ilustración de los principios de la invención. En la siguiente descripción, se describen diversos modos de realización de la invención con referencia a los siguientes dibujos, en los que:

- la FIG. 1 es una vista esquemática en perspectiva de un microarrayer
- la FIG. 2A es una vista esquemática en perspectiva de un cabezal de impresión que incluye un conjunto de soporte de punta
- la FIG. 2B es una vista esquemática en sección transversal del conjunto de soporte de punta de la FIG. 2A tomada por la línea 2B-2B en la FIG. 2A;
- la FIG. 3 es una vista esquemática en perspectiva de un portador de sustratos referenciado superiormente
- las FIG. 4A y 4B son vistas esquemática en perspectiva de un portador de sustrato referenciado superiormente y un accesorio de montaje de sustrato extraíble para fijar el sustrato al portador de sustrato
- la FIG. 4C es una vista esquemática en perspectiva despiezada del portador de sustratos referenciado superiormente y el accesorio de montaje de sustrato extraíble de las FIG. 4A y 4B.
- la FIG. 5A es una vista esquemática inferior de un portador de sustratos que incluye insertos para el acoplamiento con puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de sustratos
- la FIG. 5B es una vista esquemática inferior de un portador de sustratos que incluye insertos para el acoplamiento con puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de sustratos

- la FIG. 5C es una vista esquemática inferior de un portador de sustratos que incluye insertos para el acoplamiento con puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de sustratos
- la FIG. 5D es una vista esquemática en perspectiva despiezada de un portador de sustratos que incluye ranuras paralelas para acoplarse con los tornillos de ajuste de precisión dispuestos en un soporte de portadores de sustratos
- 5 • la FIG. 5E es una vista esquemática en perspectiva de una estructura de soporte de portadores de sustratos
- la FIG. 6A es una vista esquemática en perspectiva despiezada de un soporte de portadores de sustratos que incluye puntos de referencia para las superficies de referencia de acoplamiento dispuestos sobre un portador de sustrato
- 10 • la FIG. 6B es una vista esquemática en perspectiva despiezada de un soporte de portadores de sustratos que incluye puntos de referencia para acoplarse con superficies de referencia dispuestos sobre un portador de sustrato
- la FIG. 6C es una vista esquemática en perspectiva despiezada de un soporte de portadores de sustratos que incluye insertos para acoplarse con puntos de referencia dispuestos sobre un portador de sustrato
- la FIG. 7 es una vista esquemática en perspectiva despiezada de un portador de depósitos de fluido que incluye insertos para acoplarse con puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de depósitos de fluido
- 15 • la FIG. 8 es una vista esquemática en perspectiva despiezada de un portador de depósitos de fluido que incluye superficies de referencia para acoplarse con puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de depósitos de fluido
- la FIG. 9 es una vista esquemática en perspectiva de una arquitectura de microarrayer de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 20 • la FIG. 10 es una vista esquemática en perspectiva de una arquitectura de microarrayer
- la FIG. 11 es una vista esquemática en perspectiva de un microarrayer
- la FIG. 12 es una vista en perspectiva de una arquitectura de microarrayer
- la FIG. 13 es una ilustración esquemática de un diagrama de bloques de un conjunto de microarrayer de múltiples motores para su uso con dispensadores de chorro de tinta sin aspiración
- 25 • la FIG. 14 es una ilustración esquemática de un diagrama de bloques de un conjunto de microarrayer de múltiples motores para su uso con elementos de depósito con aspiración
- la FIG. 15 es una vista esquemática en perspectiva de un arrayer de tejido.
- la FIG. 16 es una vista esquemática en perspectiva de un robot para el manejo de líquidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 30 Modos de realización de la presente invención se describen a continuación. Sin embargo se indica expresamente que la presente invención no se limita a estos modos de realización, sino que la intención es que también se incluyan variaciones, modificaciones, y equivalentes que son evidentes para el experto en la técnica. La descripción detallada está escrita en tres partes. La primera parte analiza microarrayers, la segunda parte analiza arrayers de tejido, y la tercera parte analiza robots para el manejo de líquidos. Dado que el término “micromatriz” se utiliza a menudo en la técnica para describir tanto una matriz de muestras de fluido como una matriz de muestras de tejido, se usa en esta descripción una distinción en la terminología. Los términos “micromatriz” o “micromatriz en puntos” se usan para referirse a una matriz de muestras, depositada en un estado fluido sobre un sustrato en forma de gotitas de fluido minúsculas. Los términos “micromatriz de tejido” o “matriz de tejido” se usan para referirse a una matriz de muestras de tejidos depositadas en forma semisólida o sólida.
- 40 Del mismo modo, el término “microarrayer”, en esta descripción se utiliza para hacer referencia a un dispositivo para la producción de micromatrices de gotitas de fluido. Los términos “arrayer” y “spotter” pueden usarse como sinónimos para el término microarrayer. El término “arrayer de tejido”, en esta descripción, se utilizará para referirse a un dispositivo para la producción de matrices de tejido.

1) Microarrayers

- 45 Con referencia a la FIG. 1, en un modo de realización de un conjunto de microarrayer 10 el conjunto de microarrayer 10 incluye un cabezal de impresión 12 que tiene una pluralidad de elementos de depósito 14. También se incluye en el conjunto de microarrayer 10 sustratos 16 que se sostienen en un portador de sustratos 18 que a su vez está montado sobre un soporte 89. Un depósito de fluido 20, por ejemplo una microplaca o placa de microtitulación, también se incluye en el conjunto de microarrayer 10. El depósito de fluido 20 se sostiene en un portador de

depósitos de fluido 21 y, a su vez, el portador de depósitos de fluido 21 se sostiene en el soporte 89. En un modo de realización, el cabezal de impresión 12 y el soporte 89 están montados cada uno en platinas de movimiento (no se muestra). Las platinas de movimiento permiten que el cabezal de impresión 12 y el soporte 89 se muevan relativamente en relación el uno al otro de manera que los elementos de depósito 14 pueden adquirir fluido del depósito de fluido 20 y depositar el fluido sobre los sustratos 16.

a) Elementos de depósito

Una variedad de elementos de depósito 14 se puede usar de acuerdo con la invención, incluyendo dispensadores de chorro de tinta, plumas, puntas huecas, y puntas macizas. Los dispensadores de chorro de tinta 14 expulsan gotas sobre un sustrato 16 utilizando, por ejemplo, un cristal piezoeléctrico que se deforma en respuesta a una tensión para exprimir una gotita minúscula de fluido desde un orificio minúsculo en el dispensador. Las muestras de fluido que se van a dispensar desde un dispositivo de chorro de tinta 14 o bien se alimentan directamente al dispositivo, por ejemplo a través de conductos o, de manera alternativa, el fluido de muestra puede ser aspirado en el dispositivo de chorro de tinta 14 desde un depósito de fluido 20.

En modos de realización que utilizan la impresión con pluma, un dispositivo 14 de tipo pluma, tal como un tubo capilar estrecho se sumerge primero en el depósito de fluido 20 para aspirar fluido, y luego se usa para depositar una gotita de fluido sobre el sustrato 16 mediante la aplicación de presión al fluido dentro del capilar.

Modos de realización de impresión con punta hueca de acuerdo con la invención utilizan una punta dividida 14 o punta con una ranura cerca de su extremo. La punta hueca 14 se sumerge primero en el depósito de fluido 20 para capturar fluido en la ranura entre los dos segmentos de la punta 14. Este depósito de fluido local en la ranura se utiliza entonces para reabastecer el extremo de la punta cuando la punta 14 toca o golpea ligeramente sobre la superficie del sustrato 16.

También se pueden utilizar puntas macizas 14 como el elemento de depósito 14, de acuerdo con otros modos de realización de la invención. Cuando se utilizan como elemento de depósito 14, se pueden utilizar puntas macizas con diámetros de extremo entre aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 700 micrómetros, y en otro modo de realización, se pueden utilizar puntas macizas que tienen diámetros entre aproximadamente 70 micrómetros y aproximadamente 300 micrómetros. El extremo de la punta se sumerge en un depósito de fluido 20 (por ejemplo en fluido contenido dentro de un pocillo de una microplaca 20) desde el que la punta 14 se retira entonces de tal manera que se captura una gotita de fluido en el extremo de la punta 14. La punta 14 se mueve entonces, relativamente, para tocar el extremo de la punta 14, o para tocar la gotita de fluido adherida al extremo de la punta 14, sobre un sustrato 16 y de ese modo transferir una parte del fluido al sustrato 16.

Con referencia a las FIG. 2A-2B, se muestran puntas macizas 14 sostenidas dentro de un conjunto de soporte de punta 24 que mantiene el posicionamiento preciso de un extremo 26 de la punta 14 en un plano horizontal mientras que permite holgura en una dimensión vertical. Las puntas macizas 14 en diversos modos de realización, son puntas escalonadas y puntas cónicas. El conjunto de soporte de punta 24 incluye orificios superiores 28 y orificios inferiores 30 a través de los que las puntas 14 se extienden. Los orificios superiores 28 son ligeramente mayores que la anchura (el diámetro de la punta, si es de sección transversal circular) de la sección superior de la punta de manera que la punta 14 puede moverse verticalmente dentro del conjunto de soporte de punta 24, pero está obligada a moverse mínimamente en el plano horizontal. Como se ilustra, los orificios inferiores 30 incluyen cada uno un asiento cónico 32 que coincide con un perfil similar formado en la punta 14. El asiento cónico 32 sirve tanto para a) proporcionar un límite inferior para el movimiento vertical de la punta 14, definiendo de este modo la posición vertical del extremo 26 de la punta 14 de longitud y proporciones conocidas, como b) para localizar con precisión la sección inferior de la punta 14, y con ello el extremo 26 de la punta, en el plano horizontal. En un modo de realización, la punta 14 es empujada contra el asiento cónico 32 solo por el peso de la punta 14. En otro modo de realización, un medio de empuje, tal como un resorte que actúa verticalmente se utiliza para empujar la sección cónica de la punta 14 en el asiento 32. Se apreciará que pueden ser utilizadas otras técnicas para mantener la posición del extremo 26 de la punta, y el ejemplo anterior no debe considerarse como limitante.

Con referencia a las FIG. 1-2B, una multiplicidad de elementos de depósito 14 se sostienen en el cabezal de impresión 12 lo que mejora en gran medida la velocidad a la que las gotitas pueden depositarse sobre un sustrato 16. Típicamente, los elementos de depósito 14 están separados a una distancia correspondiente a la separación de centro a centro de los pocillos del depósito de múltiples pocillos de fluido 20 que se está utilizando, tal como una microplaca 20 que tiene 24, 48, 96, 384, 1536 o 3456 pocillos, o una microplaca que tiene un número de pocillos que es un múltiplo de cualquiera de estos números. Una ventaja de la utilización de puntas macizas 14 en comparación con puntas huecas o plumas es que sus extremos 26 relativamente estrechos permiten su penetración en pocillos pequeños de alta densidad, como los de las microplacas 20 típicas de 1536 y 3456. Del mismo modo, los cuerpos estrechos de puntas macizas permiten que los cabezales de impresión 12 contengan una mayor densidad de puntas 14 dentro de una zona dada. Los cabezales de impresión 12 de puntas macizas de 192 puntas o más se pueden usar fácilmente en combinación con microplacas 20 de 1536 pocillos.

Una vez que los elementos de depósito 14 se montan en el cabezal de impresión 12, es deseable ajustar la planaridad de los extremos 26 para llevar el plano de los extremos 26 paralelo a un plano de los sustratos 16. Por

ejemplo, los ajustes de precisión para el cabeceo, balanceo y guiñada entre elementos de referencia fijos del cabezal de impresión 14 y el conjunto de soporte de punta 24 se pueden hacer con tornillos de ajuste 33.

b) Sustratos y portadores de sustratos

5 Se pueden observar micromatrices de gotitas de fluido en una amplia variedad de sustratos 16. En un modo de realización, el sustrato 16 está en la forma de un portaobjetos de vidrio, tal como un portaobjetos de microscopio. El sustrato 16, en otro modo de realización, es una placa de múltiples pocillos tal como una placa de microtitulación con pocillos de fondo plano. La ventaja de usar tal placa de múltiples pocillos es que los fluidos punteados en la parte inferior plana de cada pocillo se pueden evaluar de manera independiente. Esto es de un valor significativo para aplicaciones tales como el descubrimiento de fármacos, cribado de alto rendimiento y toxicogenómica. El formato de placa de pocillos para el sustrato 16 es muy adecuado para aplicaciones que requieren una multiplicidad de pruebas paralelas en un número limitado de muestras de fluido, típicamente hasta varios miles en número.

10 En otros modos de realización de acuerdo con la invención, los sustratos se pueden seleccionar de una variedad de materiales y formas, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, metal, plástico, nailon, semiconductores y materiales cerámicos, placas de vidrio, placas de pocillos claras o con fondo de vidrio o estructuras de múltiples pocillos similares que permiten un procesamiento adicional químico o biológico independiente.

15 En otro modo de realización, una superficie superior 17 del sustrato 16 se recubre con un material que unirá moléculas biológicas. En un modo de realización, el revestimiento tiene propiedades hidrófobas para reducir al mínimo la dispersión de la gotita sobre la superficie superior 17 del sustrato 16. Muchos recubrimientos han sido desarrollados para sustratos 16 de micromatrices y serán familiares para los expertos en la técnica.

20 Como se mencionó anteriormente, una limitación de la técnica anterior es que las disposiciones de montaje del sustrato han sido referenciadas inferiormente sobre un soporte, es decir, el sustrato, tal como un portaobjetos de vidrio, está montado de tal manera que su superficie inferior descansa sobre la superficie superior del soporte. La variabilidad en el espesor de los sustratos puede crear incertidumbre en la altura de la superficie sobre la cual se depositarán las gotitas de fluido y puede causar variaciones indeseables en la deposición de gotitas de sustrato a sustrato.

25 Con referencia a la FIG. 1, en un modo de realización, esta limitación se supera proporcionando un sensor de medición de distancia 34 (en un modo de realización el sensor de medición de distancia está montado en el cabezal de impresión 12 para minimizar las incertidumbres en la posición absoluta) para medir con precisión la distancia entre el cabezal de impresión 12 y la superficie superior 17 del sustrato 16 sobre el que se van a depositar gotitas de fluido. A continuación, se pueden emplear elementos de control de movimiento de precisión para ajustar la distancia relativa entre los extremos 26 de los elementos de depósito 14 y el sustrato 16 para efectuar el contacto de la gotita y la superficie superior 17 del sustrato 16. El sensor de medición de distancia, por ejemplo, puede ser:

35 a) capacitivo, en el que se detecta el cambio en la capacitancia a medida que un elemento se acerca a un objeto o superficie para medir la distancia,

b) inductivo, en el que se detecta el cambio en la inductancia a medida que un elemento se acerca a un objeto o superficie para medir la distancia,

c) conductor, en el que es o bien se establece o se rompe la conducción de una corriente eléctrica o señal (corriente continua o alterna) cuando un elemento toca un objeto o superficie,

40 d) magnético, en el que se detecta el cambio en el flujo magnético a medida que un elemento se acerca a un objeto o superficie para medir la distancia,

45 e) óptico, incluyendo, pero no limitado a i) medición de distancia por interferometría láser, ii) conmutación óptica (en el que un haz óptico o bien se establece o se rompe como resultado de un contacto físico de un elemento o un haz óptico con un objeto o superficie), iii) de detección de desplazamiento óptico, en el que la distancia a una superficie se mide midiendo el desplazamiento de un haz que se refleja desde esa superficie en un ángulo distinto al de incidencia normal, o

f) basado en radar, sonar o radar de láser, con medición de distancia usando transmisiones de impulsos o transmisiones de onda continua modulada.

50 En otro modo de realización, la variabilidad en el espesor de los sustratos 16 se supera referenciando superiormente los sustratos 16 en el portador de sustratos 18. Con referencia a la FIG. 3, se ilustra una disposición para referenciar superiormente un sustrato 16 en un portador de sustratos 18. La superficie superior 36 del portador de sustratos 18 (o al menos aquellas partes de la superficie superior 36 alrededor de los lugares en los que se montan los sustratos 16) se mecaniza o construye para ser precisamente coplanar. Abrazaderas 38 mecanizadas con precisión se acoplan a la superficie superior mecanizada del portador de sustratos 18 de tal manera que porciones 40 de las abrazaderas 38 sobresalen sobre un rebaje en el que los sustratos están dispuestos y presentan un soporte de tres

55

puntos para definir un plano contra el cual la superficie superior del sustrato 16 descansa. De esta manera, la superficie superior 17 de cada sustrato 16 será sustancialmente coplanar con la superficie superior 17 de cada otro sustrato 16 sobre el portador de sustrato, independientemente de los espesores individuales de los sustratos 16. Pinzas elásticas flexibles presionan el sustrato 16 contra las partes salientes 40 de la abrazadera 38 desde abajo.

- 5 Existen procedimientos alternativos para referenciar superiormente el sustrato 16 en el portador de sustratos 18. Por ejemplo, en lugar de utilizar abrazaderas, la superficie de referencia 36 sobre la que se presiona la superficie superior 17 del sustrato 16 podría ser continua y sobresalir sobre la abertura que recibe el sustrato 16. Todos estos modos de realización alternativos que tienen el efecto de localizar con precisión la superficie superior 17 del sustrato 16 en el mismo plano se incluyen dentro del alcance de la presente descripción.
- 10 Con referencia a las FIG. 4A 4C, en otro modo de realización, el sustrato 16 se monta inicialmente en un accesorio de montaje de sustrato 42 extraíble que es, a su vez, acoplado al portador de sustratos 18 de tal manera que la superficie superior 17 del sustrato 16 se presiona sobre la mencionada superficie de referencia 40 de las abrazaderas 38 del portador de sustrato. El portador de sustratos 18 incluye rebajes 27 diseñados para aceptar el accesorio de montaje de portaobjetos 42 con el sustrato 16 montado sobre él. El sustrato 16 se referencia en el
- 15 accesorio de montaje de sustrato 42 en un extremo y en un lado por lengüetas fijas 44 que no se extienden por encima de la superficie superior del sustrato 16. El sustrato 16 se mantiene contra las lengüetas 44 por una pinza elástica 46 que ejerce presión sobre el lado del sustrato 16, pero no se extiende por encima de la superficie superior 17 del sustrato 16. Con referencia a la FIG. 4C, un dispositivo de retención 48, con proyecciones 49 para girar el dispositivo 48 con los dedos, está montado en la superficie inferior del accesorio de montaje de sustrato 42. El
- 20 dispositivo de retención 48 es libre de girar alrededor de un eje z vertical. El dispositivo de retención 48 está montado sobre un muelle de compresión (no se muestra) que lo empuja fuera de la superficie inferior del accesorio de montaje de sustrato 42 contra una restricción que limita su movimiento de alejamiento del accesorio de montaje de sustrato 42. Dos puentes 50 con superficies de leva 51 formadas en superficies superiores que se enfrentan al portador de sustratos 18 están firmemente acoplados al portador de sustratos 18 en cada lado del rebaje 27. El
- 25 accesorio de montaje de sustrato 42 se inserta en el rebaje 27 en el lado inferior del portador de sustratos 18 hasta que la superficie superior 17 del sustrato 16 hace contacto con las superficies de referencia 40 de las abrazaderas 38 (siendo coplanares las superficies de referencia 40 para todos los rebajes para accesorios de montaje de portaobjetos). El dispositivo de retención 48 se hace girar, de manera que sus proyecciones 49 se acoplan y se deslizan sobre las superficies de leva 51 de los puentes 50. Esta acción comprime el muelle y provoca que la
- 30 superficie superior 17 del sustrato 16 presione firmemente contra las superficies de referencia 40 de la abrazadera 38 del portador de sustratos. Unos topes en los centros de las superficies de leva 51 proporcionan una posición en la que el dispositivo de retención 48 se apoya de forma segura en una posición "bloqueada".

Las estructuras de montaje repetibles, precisas, referenciadas a la superficie superior permiten una deposición sin contacto y sin un sensor de medición de posición de altura del sustrato 34. Opcionalmente, si un sensor 34 de este tipo es beneficioso, una sola medición puede ser suficiente para todos los sustratos 16 sobre el portador de sustratos 18.

Con referencia a la FIG. 5A, en otro modo de realización, el portador de sustratos 18 incluye un aparato para montar el portador de sustratos 18 en un soporte de portadores de sustratos 19, de manera que los sustratos 16 pueden colocarse con precisión repetidamente en un plano definido y en una ubicación definida en ese plano.

- 40 Las superficies de referencia están mecanizadas o formadas en tres insertos 54a, 54b, y 54c que están fijados de forma segura en dos esquinas del portador de sustratos 18 y en un punto medio en el lado lejano del portador de sustratos 18 como se ilustra. En un modo de realización, el inserto 54a incluye una superficie de referencia 55 de forma cónica. El inserto 54a se fija en el portador de sustratos 18, por ejemplo, atornillando el inserto 54a en el portador de sustratos 18 y, a continuación, fijando opcionalmente el inserto 54a en su posición usando un adhesivo.
- 45 El inserto 54a, en un modo de realización, está hecho de un metal endurecido. En otros modos de realización, pueden utilizarse materiales que son mecanizables, además de ser no deformables. El inserto 54a es acoplable con un punto de referencia dispuesto en un soporte de portadores de sustratos 19 para restringir el movimiento del portador de sustratos 18 a lo largo de un eje x y un eje y mutuamente ortogonales y que define un primer punto en un eje z, donde el eje z es mutuamente ortogonal al eje x y al eje y.
- 50 El inserto 54b en la esquina adyacente del portador de sustratos incluye una superficie de referencia 56 con ranura en V. El inserto 54b se inserta en el portador de sustratos 18 en un modo de realización de tal modo que el eje de la ranura en V pasa a través del vértice de la superficie cónica 55. El inserto 54b puede ser asegurado al portador de sustratos 18 a través de una espiga 58 y adhesivo. El inserto 54b puede estar hecho de un metal endurecido. El inserto 54b es acoplable con un segundo punto de referencia 64 dispuesto sobre el soporte de portadores de
- 55 sustratos 19 para localizar el portador de sustratos 18 a lo largo de al menos uno del eje x y del eje y, al mismo tiempo, define un segundo punto en el eje z.

El inserto 54c en el extremo más alejado del portador de sustratos 18 en un modo de realización incluye una superficie plana (horizontal) 60. El inserto 54c puede ser asegurado al portador de sustratos 18 a través de una rosca de tornillo y adhesivo. El inserto 54c puede estar hecho, por ejemplo, de un metal endurecido. El inserto 54c

es acoplable con un tercer punto de referencia dispuesto sobre el soporte de portadores de sustratos 19 y define un tercer punto en el eje z.

Con referencia a la FIG. 6A, como se ha mencionado, las superficies de referencia 55, 56, 60 de los insertos 54a, 54b, 54c están diseñadas para apoyar en contacto con puntos de referencia 64 dispuestos en el soporte de portadores de sustratos 19. Los puntos de referencia están dispuestos en el soporte de portadores de sustratos de tal manera que se alinean con los insertos 54a, 54b, y 54c dispuestos sobre el portador de sustratos 18. En el modo de realización ilustrado, los puntos de referencia 64 incluyen superficies semiesféricas. En un modo de realización, las superficies semiesféricas son proporcionadas por los lados superiores de rodamientos de bolas endurecidas montados en asientos de precisión ajustados en tornillos de ajuste de plano óptico. Los tornillos de ajuste se pueden ajustar en altura para ajustar el portador de sustratos 18 en el plano deseado, y luego bloqueados en posición.

En otro modo de realización, al menos un punto de referencia 64 incluye al menos una porción de una superficie esférica. En un modo de realización adicional, al menos un punto de referencia 64 incluye un punto formado por una punta. En otro modo de realización, los puntos de referencia 64 están dispuestos en el portador de sustratos 18 y los insertos están dispuestos en el soporte de portadores de sustratos 19 (FIG. 6C).

Durante el uso, cuando las superficies de referencia 55, 56, 60 de los insertos 54a, 54b, 54c se reciben en los puntos de referencia 64, los puntos de referencia 64 y las superficies de referencia 55, 56, 60 localizan el portador de sustratos 18 en un plano seleccionado. Además, si el portador de sustratos 18 se retira del soporte de portadores de sustratos 19, y a continuación se reasienta sobre el soporte de portadores de sustratos 19, el portador de sustratos 18 se localizará en el plano idéntico y en la ubicación idéntica en el plano. Además, cualquier portador de sustratos 18 con insertos 54a, 54b, 54c con superficies de referencia establecidos en las mismas posiciones y en las mismas alturas (las alturas son ajustables en dos de los insertos 54a y 54c) se localizará con precisión en la misma posición en el mismo plano con respecto al soporte de portadores de sustratos 19. Por tanto, este modo de realización permite cargar una serie de portadores de sustrato 18 de forma secuencial en el conjunto de microarrayer 10 sin la pérdida de precisión de la posición en la localización de los portadores de sustratos 18 en el soporte de portadores de sustratos 19. En el modo de realización ilustrado, la carga por gravedad es suficiente para asentar firmemente y con precisión el portador de sustratos 18 en los puntos de referencia 64 del soporte de portadores de sustratos 19. En otro modo de realización, se pueden utilizar medios adicionales para retener el portador de sustratos 18 contra los puntos de referencia 64 del soporte de portadores de sustratos 19. Por ejemplo, podrían utilizarse medios magnéticos, electromagnéticos, electrostáticos, de vacío o mecánicos para este propósito. En combinación, las superficies de referencia 55, 56, y 60 dispuestas en el portador de sustratos 18, los puntos de referencia 64 en el soporte de portadores de sustratos 19, junto con la referencia superior de los sustratos 16 en un portador de sustratos 18 proporcionan un aparato para la localización precisa de la superficie superior 17 de los sustratos 16 en una posición conocida en un plano conocido en el conjunto de microarrayer 10.

La capacidad de cargar portadores de sustrato 18 dentro y fuera de un conjunto de microarrayer 10 mientras se mantiene la precisión posicional de los sustratos 16 en tres dimensiones permite separar la elección del diseño funcional del aparato de deposición de microarrayer de la selección de la capacidad de manipulación de sustratos del conjunto de microarrayer 10.

En un modo de realización, la precisión de la posición global del portador de sustratos y del sistema de soporte de portadores de sustratos tiene una tolerancia de $\pm 0,002''$ en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,01''$ en los ejes x e y. En un modo de realización preferido, la precisión de la posición global del portador de sustratos y del sistema de soporte de portadores de sustratos tiene una tolerancia de $\pm 0,001''$ en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,005''$ en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión de la posición global del portador de sustratos y del sistema de soporte de portadores de sustratos tiene una tolerancia de $\pm 0,0002''$ en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,001''$ en los ejes x e y.

Con referencia a las FIG. 5B y 6B, en otro modo de realización, las superficies de referencia están mecanizadas o formadas en cuatro insertos 54a, 54b, 54c y 54d de metal endurecido que se fijan de forma segura en las esquinas del portador de sustratos 18. En un modo de realización, el inserto 54a incluye una superficie de referencia 55 de forma cónica. insertos 54b y 54d adicionales de metal endurecido en las dos esquinas adyacentes del portador de sustratos incluyen superficies de referencia 56, 57 con ranuras en V. Las dos superficies de referencia con ranuras en V 56, 57 están orientadas con los ejes de sus ranuras pasando por el vértice de la superficie cónica 55. Los insertos 54b, 54d con superficies de referencia de ranura en V se fijan al portador de sustratos 18 por medio de espigas 58 y adhesivo. El inserto 54c en la esquina restante del portador de sustratos 18 tiene una superficie de plano simple (horizontal) 60 y se fija al portador de sustratos 18 a través de una rosca de tornillo y el adhesivo.

Con referencia a la FIG. 6B, las superficies de referencia 55, 56, 57, y 60 en los insertos 54a, 54b, 54c, 54d que están fijados en el portador de sustratos 18 se diseñan para apoyar en contacto con puntos de referencia 64 dispuestos en el soporte de portadores de sustratos 19. En el modo de realización ilustrado, los puntos de referencia 64 incluyen superficies semiesféricas y están dispuestos en cuatro esquinas en el soporte de portadores de sustratos 19.

- Como antes, cuando las superficies de referencia 55, 56, 57, 60 de los insertos 54a, 54b, 54c y 54d se reciben en los puntos de referencia 64 del soporte de portadores de sustratos 19, los puntos de referencia 64 y las superficies de referencia 55, 56, 57 y 60 localizan el portador de sustratos 18 en una posición seleccionada en un plano seleccionado. Además, si el portador de sustratos 18 se retira del soporte de portadores de sustratos y a continuación se reasienta en el soporte de portadores de sustratos 19, el portador de sustratos 18 se localizará a sí mismo en el plano idéntico y en la ubicación idéntica en el plano. Además, cualquier portador de sustratos 18 con las superficies de referencia 55, 56, 57, 60 ajustadas en las mismas posiciones y en las mismas alturas (los insertos 54a y 54c son ajustables para este propósito) se localizarán con precisión en el mismo plano y en la posición sustancialmente idéntica dentro del plano con respecto al soporte de portadores de sustratos 19.
- 5 Otros modos de realización para proporcionar un posicionamiento preciso y repetible del portador de sustratos 18 en un soporte de portadores de sustratos 19 se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación. Posibles modos de realización alternativos incluyen, pero no se limitan a:
- 10 a) Proporcionar tres o más rebajes en la superficie inferior del portador de sustratos 18 y un número igual de salientes coincidentes en la superficie superior del soporte de portadores de sustratos 19. Todos los rebajes, cuando se acoplan con los salientes correspondientes del portador de sustratos 18, proporcionan superficies de apoyo para definir la ubicación de apoyo del portador de sustratos 18 en el eje perpendicular a la superficie superior del portador de sustratos 18. Si al menos dos de los rebajes, cuando se acoplan en las proyecciones correspondientes en el soporte de portadores de sustratos 19, también proporcionan restricción al movimiento en el plano del portador de sustratos 18 (como mínimo dos de los elementos acoplados deben proporcionar restricción al movimiento en dos ejes perpendiculares paralelos al plano del portador de sustratos 18), el portador de sustratos 18 estará firmemente localizado en tres dimensiones.
- 15 b) La disposición equivalente a a), en la que los rebajes están dispuestos en el soporte de portadores de sustratos 19 y los salientes están dispuestos en la superficie inferior del portador de sustratos 18.
- 20 c) Proporcionar zonas de la superficie inferior mecanizadas con precisión (por ejemplo, fresado o desbastado) en el portador de sustratos 18 diseñada para acoplarse con tres o más proyecciones de soporte en el soporte de portadores de sustratos 19 (esto define el plano del portador de sustratos 18 y define su posición en el eje z). También se proporcionan superficies de referencia en el soporte de portadores de sustratos 19 para restringir el movimiento en los ejes X e Y, y el portador de sustratos 18 es empujado por un muelle, un imán, por vacío o por otros medios elásticos o de empuje contra estas superficies.
- 25 d) Proporcionar una parte inferior fresada o desbastada con precisión en el portador de sustratos 18 diseñada para acoplarse a una superficie fresada o desbastada con precisión en el soporte de portadores de sustratos 19 (esto define el plano del portador de sustratos y define su posición en el eje z). También se proporcionan superficies de referencia 72 en el soporte de portadores de sustratos 18 para restringir el movimiento en los ejes X e Y y el portador de sustratos 18 es empujado por un muelle 73, un imán, vacío o por otros medios elásticos o de empuje contra estas superficies (FIG. 5E).
- 30 e) Proporcionar tres o más superficies de apoyo en la parte inferior del soporte de portadores de sustratos 19 diseñadas para apoyar sobre regiones fresadas o desbastadas con precisión en el portador de sustratos 18 (esto define el plano del portador de sustratos 18 y define su posición en el eje z). También se proporcionan superficies de referencia en el soporte de portadores de sustratos 19 para restringir el movimiento en los ejes X e Y y el portador de sustratos 18 es empujado por un muelle, un imán, por vacío o por otros medios elásticos o de desviación contra estas superficies.
- 35 f) Proporcionar tres o más rebajes en forma de ranura (por ejemplo, ranura en V) con ejes paralelos en la superficie inferior del portador de sustratos 18 para acoplarse con puntos de soporte correspondientes en proyecciones dispuestas en el soporte de portadores de sustratos 19. Una superficie de referencia también se proporciona en el soporte de portadores de sustratos 19, perpendicular a los ejes de las ranuras. El portador de sustratos 18 es empujado por un muelle, un imán, por vacío o por otros medios elásticos o de empuje contra la superficie de referencia.
- 40 g) La disposición equivalente a f), en la que los rebajes están en soporte de portadores de sustratos 19 y las proyecciones están en la superficie inferior del portador de sustratos 18.
- 45 h) Proporcionar dos o más rebajes en forma de ranura alargada (por ejemplo, ranura en V) con ejes paralelos en la superficie inferior del portador de sustratos 18 para acoplarse con soportes alargados (por ejemplo soportes de barra) correspondientes que se proyectan desde el soporte de portadores de sustratos 19. También se proporciona una superficie de referencia en un soporte de portadores de sustratos 19 que es perpendicular a los ejes de las ranuras. El portador de sustratos 18 es empujado por un muelle, un imán, por vacío o por otros medios elásticos o de empuje contra la superficie de referencia.
- 50 i) La disposición equivalente a h), en la que los rebajes están en el soporte de portadores de sustratos 19 y las proyecciones están en la superficie inferior del portador de sustratos 18.
- 55

j) Cualquiera de los mecanismos descritos en b) – i) anteriores, que incluye además dos o más orificios pasantes en el portador de sustratos 18 que están diseñados para localizar el portador de sustratos en proyecciones cónicas correspondientes en el soporte de portadores de sustratos 19 (similar al depósito de fluido dispuesto en el soporte de depósito de fluido ilustrado en la FIG. 8).

5 k) La disposición descrita en j) anterior, que incluye además medios elásticos o de empuje (por ejemplo un muelle, un imán, un electroimán, o vacío) para empujar el portador de sustratos 18 hacia el lado de una o más de las proyecciones cónicas.

10 l) Proporcionar dos ranuras en V paralelas 71 y cuatro tornillos de ajuste de precisión de punta esférica o puntos de referencia 64. Una superficie de referencia 72 se proporciona en el soporte de portadores de sustratos 19 que es perpendicular a los ejes de las ranuras 71. El portador de sustratos 18 es empujado por un muelle 73, un imán, por vacío o por otros medios elásticos o de empuje contra la superficie de referencia 72 (FIG. 5D).

m) Proporcionar un portador de sustratos 18 con insertos 54a, 54b, 54c y 54d que tienen pares de ranuras en V opuestas para acoplarse con puntos de referencia 64 (por ejemplo, esférica o cónica) complementarios, dispuestos en el soporte de portadores de sustratos 19 (FIG. 5C).

15 En referencia ahora a la FIG. 1, en otro modo de realización, el uso de portadores de sustrato 18 que pueden ser cargados de modo repetible y preciso en un soporte de portadores de sustratos 89 se combina con un almacén de portadores de sustratos 70 para almacenar temporalmente una multiplicidad de portadores de sustrato 18 y los sustratos 16 situados en los mismos. Un sistema de transportador (no se muestra) para retirar portadores de sustrato 18 desde el almacén de portadores de sustratos 70, cargar los portadores de sustratos 18 sobre los
20 soportes de portadores de sustratos 89 para la deposición de fluidos sobre los sustratos 16, y luego devolver los portadores de sustratos 18 al almacén de portadores de sustratos 70 también puede ser incluido. Opcionalmente, el sistema de movimiento sobre el cual se dispone el soporte de portadores de sustratos 89 puede acceder directamente al almacén de portadores de sustratos 70 para retirar un portador de sustratos 18 desde el almacén de portadores de sustratos 70 o para colocar un portador de sustratos 18 en el mismo.

25 Varios componentes del conjunto de microarrayer 10 descrito anteriormente se pueden combinar entre sí en modos de realización alternativos. Cuando se combinan, se pueden conseguir diversos beneficios.

30 Por ejemplo, en un modo de realización, el portador de sustratos 18 se puede cargar, y retirarse fácilmente de la zona de deposición (la zona que generalmente está debajo de los cabezales de impresión) del conjunto de microarrayer 10 sin pérdida de precisión posicional. En otras palabras, todos los portadores de sustratos 18 debidamente calibrados, cuando se montan en el soporte de portadores de sustratos 89, se posicionarán las superficies superiores 17 de los sustratos 16 en un plano sustancialmente idéntico, así como en una posición sustancialmente idéntica en el plano.

35 En otro modo de realización, el número de sustratos 16 que pueden ser procesados por el conjunto de microarrayer 10 está limitado solo por el número de sustratos 16 de cada portador de sustratos 18 y el número de portadores de sustratos 18 disponibles en el almacén de portadores de sustratos 70. Este beneficio se deriva en modos de realización en los que el microarrayer puede acceder de forma autónoma al almacén de portadores de sustratos 70.

40 En otro modo de realización, los portadores de sustratos 18 pueden ser retirados y añadidos al almacén de portadores de sustratos 70 mientras que las deposiciones están en marcha sobre un portador de sustratos 18 activo cargado en la zona de deposición del conjunto de microarrayer 10. Por lo tanto, no es necesario que cesen las operaciones de punteado para cargar y descargar los sustratos 16 o portadores de sustratos 18, como en microarrayers existentes. Se apreciará que las operaciones de deposición pueden continuar indefinidamente si, periódicamente, se introducen sustratos 16 nuevos en el almacén de portadores de sustratos 70 y los sustratos 16 procesados se retiran del almacén 70.

45 En otro modo de realización en el que el número de sustratos 16 que pueden ser procesados solo está limitado por la capacidad del almacén de portadores de sustratos 70 y no por el tamaño del portador de sustratos 18, se pueden usar portadores de sustratos 18 relativamente pequeños, que albergan, por ejemplo de seis a veinte sustratos 16 en portaobjetos, minimizando el tamaño de la zona de deposición y el volumen del conjunto de microarrayer 10. Por otra parte, el uso de portadores de sustratos 18 pequeños puede eliminar la necesidad de elementos de movimiento grandes, lentos, excesivamente complejos y caros que son necesarios para portadores de sustratos 18 móviles
50 mayores.

En otro modo de realización adicional que incluye un almacén de portadores de sustratos 70, la carga / descarga manual de sustratos 16 de la sección del microarrayer 10 dedicada a la deposición se elimina. La carga y descarga automática de sustratos 16 minimiza o elimina fuentes de error resultantes del acceso humano frecuente a la zona de deposición.

5 En otro modo de realización que incluye la carga automática de sustratos 16 en el conjunto de microarrayer 10, la zona para deposición de gotitas (la cámara de deposición) está relativamente cerrada y relativamente no perturbada por el acceso humano. Por lo tanto, es posible un buen control y acondicionamiento ambiental estable de esta zona. En otro modo de realización, se pueden aplicar controles ambientales separados al almacén de portadores de sustratos 70 y a la zona de deposición.

10 En otro modo de realización adicional en el que se utilizan portadores de sustratos 18 relativamente pequeños, la exposición de los sustratos 16 al medio ambiente de la zona de deposición puede ser relativamente corta. Esto puede ser beneficioso, por ejemplo, si los fluidos que se depositan se mantienen mejor en frío, pero pueden estar a una temperatura más alta para la deposición. En otro modo de realización adicional, el conjunto de microarrayer 10 se puede escalar en tamaño, ya que el tamaño y las funciones del equipo de deposición no están ligados a la cantidad de sustratos 16 que se están procesando. Por lo tanto, como se describirá más tarde, se pueden realizar diseños de arrayer utilizando múltiples motores de deposición trabajando de manera cooperativa para aumentar significativamente el rendimiento.

c) Depósitos de fluidos y portadores de depósito de fluido

20 Una variedad de depósitos de fluido 20 puede ser utilizada para suministrar las muestras de fluido a los cabezales de impresión 12 del conjunto de microarrayer 10. En un modo de realización, se utiliza una microplaca 20 con 96 pocillos, o un múltiplo de 96 pocillos. El uso de las microplacas 20 de mayor densidad, por ejemplo, con 1536 pocillos, es adecuado a implementaciones de un elemento de depósito 14 de punta maciza ya que extremos 26 de puntas muy estrechos se fabrican fácilmente con puntas macizas 14.

25 En modos de realización de conjunto de microarrayer 10 que incluyen una matriz de depósitos de fluido de alta densidad, tales como microplacas 20 con 1536, 3456 o 6144 pocillos, se requiere una mayor precisión posicional para mantener el depósito de fluido 20 en el conjunto de microarrayer 10. Con referencia a la FIG. 7, se ilustra un portador de depósitos de fluido 21 que incluye insertos 76, 78, 80 y 82 diseñados para acoplarse con puntos de referencia 65 dispuestos sobre un soporte de portadores de depósitos de fluido 22. Similar a la disposición de montaje para el portador de sustratos 18 y el soporte de portadores de sustratos 19 descritos anteriormente en las figuras. 5B y 6B, los insertos y los puntos de referencia dispuestos respectivamente en el portador de depósitos de fluido 21 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 22 permite que los depósitos de fluido 20 sean cargados precisa y repetiblemente en el conjunto de microarrayer 10. En otro modo de realización, se proporcionan tres insertos para acoplarse con tres puntos de referencia tal como se describe con referencia a las FIG. 5A y 5B. En otros modos de realización, cualquiera de los sistemas de referencia o de planarización descritos anteriormente para su uso con el portador de sustratos 18 y el soporte de portadores de sustratos 19 puede ser utilizado ya sea con un depósito de fluido 20 montado directamente sobre un soporte de portadores de depósitos de fluido 22 o un portador de depósitos de fluido 21 montado en un soporte de portadores de depósitos de fluido 22, donde el portador de depósitos de fluido alberga el depósito de fluido 20. Además, un almacén de portadores de depósitos de fluido 83 puede estar incluido en el conjunto de microarrayer 10. Similarmente a los mecanismos de manipulación de sustratos descritos anteriormente, los portadores de depósitos de fluido 21 pueden ser retirados robóticamente desde el almacén de portadores de depósitos de fluido 83 y colocados de nuevo en el almacén 83 después de su uso. Esto proporciona muchas de las mismas ventajas descritas anteriormente con respecto a la manipulación automatizada de sustratos.

45 En referencia todavía a la FIG. 7, el depósito de fluido 20 está referenciado contra bordes elevados 84 mecanizados con precisión dispuestos en el portador de depósitos de fluido 21. A continuación se usan pinzas elásticas flexibles 86 para sostener el depósito de fluido 20 firmemente contra los bordes de referencia elevados 84 del portador de depósitos de fluido 21.

50 En un modo de realización, la precisión global en la posición del sistema de soporte de portadores de depósitos de fluido y portador de depósitos de fluido tiene una tolerancia de $\pm 0,02$ " en los ejes x, y, y z. En un modo de realización preferido, la precisión global en la posición del sistema de soporte de portadores de depósitos de fluido y portador de depósitos de fluido tiene una tolerancia de $\pm 0,002$ " en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,01$ " en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión global en la posición del sistema de soporte de portadores

de depósitos de fluido y portador de depósitos de fluido tiene una tolerancia de $\pm 0,0002$ " en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,001$ " en los ejes x e y.

Con referencia a la FIG. 8, se ilustra un modo de realización alternativo de un portador de depósitos de fluido 121. El soporte de portadores de depósitos de fluido 122 incluye una superficie superior plana 124 fabricada con precisión diseñada para interactuar con una superficie inferior plana 126 fabricada con precisión del portador de depósitos de fluido 121. Orificios pasantes 128 mecanizados con precisión en el portador de depósitos de fluido 121 están configurados para aceptar puntas de referencia o puntos de referencia 130 con segmentos de superficie cónica. El depósito de fluido 20, cuando se instala, se referencia contra bordes elevados 184 dispuestos en el portador de depósitos de fluido 121. Pinzas elásticas flexibles 186 se pueden usar para mantener el depósito de fluido 120 firmemente contra los bordes de referencia elevados 184. Dos pares de elementos magnéticos 129, uno dispuesto en la superficie inferior del portador de depósitos de fluido 121 y uno dispuesto sobre el soporte de portadores de depósitos de fluido 122 proporcionan una precarga para mantener la superficie inferior del portador de depósitos de fluido 121 firmemente contra el soporte de portadores de depósitos de fluido 122 y también para empujar el lado de los orificios 128 en contra de los elementos verticales de las puntas de referencia 130 para restringir cualquier movimiento en el plano horizontal.

En algunos modos de realización, especialmente cuando se utilizan depósitos de fluidos 20 que incluyen una matriz densa de pocillos, es deseable colocar tapas sobre los depósitos de fluido 20 cuando no están en uso para minimizar la evaporación del fluido y la introducción de contaminantes o partículas del aire en el líquido. En tales casos, una estación de destapado automatizada puede añadirse al conjunto de microarrayer 10 para retirar la tapa antes de que el depósito de fluido 20 se utilice para suministrar fluidos a los elementos de depósito 14, y para volver a colocar la tapa después de la finalización de uso del depósito de fluido 20.

d) Arquitecturas de microarrayer

La deposición de micro gotitas de fluido en matrices ordenadas sobre sustratos 16 requiere un mínimo conjunto de movimientos físicos para llevar el cabezal de impresión 12 a la proximidad de todas las ubicaciones de retención de fluido del depósito de fluido 20 y todos los sitios de deposición sobre el sustrato 16. Los sistemas de movimiento lineal o de rotación de precisión que están controlados por ordenador y, en algunos casos, tienen una realimentación posicional de precisión, se asume que se incluyen en los siguientes modos de realización. Los elementos de programas de ordenador, físicos y eléctricos necesarios para realizar tal control de movimiento de precisión, con capacidad de posicionamiento en el rango de micras o inferior a la micra, son bien conocidos para los expertos en la técnica, y por lo tanto no se describen adicionalmente.

En diversos modos de realización, cualquiera de los conjuntos descritos puede estar configurado con cubiertas, calentadores, enfriadores, humidificadores, deshumidificadores, sistemas de control y otros elementos para proporcionar un entorno controlado en el que las gotitas de fluido se depositan sobre los sustratos 16. En algunos casos, puede ser preferible proporcionar control de temperatura a todo el conjunto de microarrayer 10, y en algunos casos pueden ser controlados elementos individuales del conjunto de microarrayer 10, por ejemplo enfriamiento localizado del depósito de fluido 20 para inhibir la desnaturalización de muestras biológicas sensibles. También puede proporcionarse filtración de aire para inhibir la contaminación de las muestras de fluido o los sustratos 16 por partículas en el aire. Del mismo modo, el almacén de portadores de sustratos 70 y el almacén de portadores de depósitos de fluido 83 pueden ser acondicionados mediomambientalmente de manera similar, con los mismos, o con diferentes parámetros ambientales.

i) Arquitecturas de microarrayer para punteado con "mismo tiempo de exposición"

En diversos modos de realización, el sistema de control de movimiento, además de controlar las posiciones relativas de los portadores de sustrato 19 y los portadores de depósitos de fluido 21, está diseñado y dispuesto para:

i) mover el cabezal de impresión 12 y/o el depósito de fluido 20, relativamente, para sumergir los elementos de depósito 14 en el depósito de fluido 20 para capturar fluido;

ii) mover el cabezal de impresión 12 y/o el sustrato 16, relativamente, para posicionar la ubicación de deposición de fluido deseada en el sustrato 16 bajo el cabezal de impresión 12;

iii) mover el cabezal de impresión 12 y/o el sustrato 16, relativamente, de modo que el elemento de depósito 14, o la gotita de fluido en el extremo del elemento de depósito 14, haga contacto con la superficie superior 17 del sustrato 16; y,

iv) variar la velocidad de movimiento de los diferentes elementos móviles o, equivalentemente, introducir retardos variables en los movimientos, calculados y aplicados de tal manera que para cada gotita depositada de fluido sobre el sustrato 16 o sustratos 16, el fluido capturado por el elemento de deposición 14 se expone a la atmósfera circundante durante sustancialmente la misma cantidad de tiempo entre su extracción desde el depósito de fluido 20 y su deposición sobre el sustrato 16 sin importar de qué parte del depósito de fluido 20 se extrae el fluido, ni donde sobre el sustrato 16, o en qué el sustrato 16 se deposita la gota de fluido.

El uso del sistema de control de movimiento de esta manera ecualiza la evaporación del fluido que es llevado por el elemento de depósito 14 durante el período de tiempo entre la captura de fluido de cualquier ubicación de depósito de fluido 20, a la deposición en cualquier sitio de deposición de gotitas sobre el sustrato 16. La disposición se ilustra conceptualmente en la FIG. 9. En referencia a la FIG. 9, los sustratos 16 están fijados al portador de sustratos 18 y un depósito de fluido 20 está fijado a un portador de depósitos de fluido 21. El portador de sustratos 18 incluye uno de los sistemas de planarización descritos anteriormente para cargar de forma precisa y repetible el portador de sustratos 18 en puntos de referencia 64 dispuestos en el soporte de portadores de sustratos 19. Asimismo, el portador de depósitos de fluido 21 que contiene el depósito de fluido 20 incluye uno de los sistemas de planarización descritos anteriormente para cargar de forma precisa y repetible el portador de depósitos de fluido 21 en puntos de referencia 65 dispuestos sobre el soporte de portadores de depósito de fluido 22. En el modo de realización ilustrado, el soporte de portadores de sustratos 19 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 22 son un soporte 89 único, formado integralmente. Con fines ilustrativos, un elemento de depósito 14 individual es sostenido por un cabezal de impresión 12, sin embargo, el cabezal de impresión 12 puede albergar una pluralidad de elementos de depósito 14. El fluido es capturado desde el depósito de fluido 20 por inmersión del extremo 26 del elemento de depósito 14 en los pocillos. El fluido es entonces punteado sobre el sustrato 16 al tocar el extremo 26 del elemento de depósito 14, o la gotita de fluido en el extremo del elemento de depósito 14, en la posición deseada del sustrato 16. Un sistema de control de movimiento, por ejemplo, un ordenador 90, proporciona estímulos a los actuadores para mover el soporte 89 y el cabezal de impresión 12, de manera que el tiempo de exposición de la gotita de fluido en el extremo 26 del elemento de depósito 14 al aire es el mismo para el recorrido más corto y el recorrido más largo entre un pocillo y una ubicación de deposición, y todos los recorridos entremedias. En la FIG. 9, el recorrido más corto está representado por recorrido "A" y el recorrido más largo es representado por recorrido "B". La ecualización de los tiempos de exposición como se ha descrito puede llevarse a cabo mediante la extensión de los tiempos de exposición para todas las deposiciones para que coincida con el tiempo de exposición más largo, por ejemplo, el tiempo necesario para que el elemento de depósito 14 y el soporte 89 se muevan relativamente a lo largo del recorrido "B". El tiempo de exposición más largo se puede calcular sobre la base de los parámetros de movimiento de los elementos móviles implicados, o por medición del tiempo de exposición asociada con la longitud máxima de recorrido implicada, es decir, el recorrido "B", a la aceleración máxima de funcionamiento, la velocidad máxima, y desaceleración máxima. La extensión de los tiempos de exposición para recorridos más cortos que el recorrido B, (por ejemplo, recorrido A), se puede aplicar como retardos entre los diversos movimientos (por ejemplo, retardo en el descenso del cabezal de impresión 12 para depositar la gotita sobre el sustrato 16 o retardando la velocidad de uno o más del cabezal de impresión 12 y el soporte 89).

ii) Arquitecturas de microarrayer con combinación de movimiento de sustrato de movimiento de depósito de fluido

En referencia ahora a la FIG. 1, se describe un modo de realización de una arquitectura para el conjunto de microarrayer 10. En el modo de realización ilustrado, el portador de sustratos 18 y el portador de depósitos de fluido 21 se muestran montados en el soporte 89 compartido que es movable en un plano X-Y cuando se dispone debajo del cabezal de impresión 12. El soporte 89 compartido puede ser operado para acceder tanto al almacén de portadores de sustratos 70 como al almacén de portadores de depósitos de fluido 83. El almacén de portadores de sustratos u "hotel" 70 incluye un bastidor verticalmente móvil de espacios de receptáculos separados verticalmente en el que los portadores de sustratos 18, junto con los sustratos 16 montados en el mismo, pueden ser instalados inicialmente de forma manual o automática. Cada portador de sustratos 18 se apoya en el almacén de portadores de sustratos 70 por medio de carriles 92 que se extienden ligeramente por debajo del portador de sustratos 18 en lados opuestos. Cada receptáculo está separado, o se puede separar, por una distancia que permita el acceso entre los espacios de receptáculo al soporte 89 del conjunto de microarrayer 10. En un modo de realización, los portadores de sustratos 18 se transfieren al soporte 89 del conjunto de microarrayer 10:

a) moviendo verticalmente el bastidor de portadores de sustratos 18 en el almacén de portadores de sustratos 70 a una posición un espacio por debajo del portador de sustratos 18 para su retirada en el plano de movimiento del soporte 89. El espacio debe ser lo suficientemente grande para la entrada del soporte 89,

b) moviendo el soporte 89 bajo el portador de sustratos 18 para ser transferido,

c) moviendo verticalmente el portador de sustratos 18 en el almacén de portadores de sustratos 70 para bajar el portador de sustratos 18 deseado sobre el soporte 89 de tal manera que los insertos 54 del portador de sustratos 18 hagan contacto con y se acoplen con los puntos de referencia 64 sobre el soporte 89 para posicionar con precisión el portador de sustratos 18 sobre el soporte 89 en un plano definido como se describió anteriormente. En este momento, el portador de sustratos 18 ya no está soportado por los carriles 92,

d) moviendo el soporte 89 en la dimensión y para retirar el portador de sustratos 18 desde el almacén de portadores de sustratos 70.

La devolución de un portador de sustratos 18 al almacén de portadores de sustratos 70 puede ser efectuada por la misma serie de etapas a la inversa. Un conjunto equivalente de etapas puede ser utilizado para cargar y descargar los portadores de depósitos de fluido 21 desde el almacén de portadores de depósitos de fluido 83.

iii) Arquitecturas de microarray con movimiento independiente del sustrato y del depósito de fluido

Con referencia a la FIG. 10, se ilustra otro modo de realización de un conjunto de microarray 200. En este modo de realización, el movimiento de un cabezal de impresión 212 que incluye uno o más elementos de depósito 214 se coordina con los movimientos de un soporte de portadores de sustratos 219 y un soporte de portadores de depósitos de fluido 222 que son accionables en planos X-Y separados. El soporte de portadores de sustratos 219 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 son móviles independientemente, pero se mueven de una manera coordinada para efectuar la deposición de gotitas de fluido sobre sustratos 216. El portador de sustratos 218 y el soporte de depósitos de fluido 221 se sostienen respectivamente sobre el soporte de portadores de sustratos 219 y sobre el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 mediante el sistema de referencia planar descrito anteriormente. En otro modo de realización, un depósito de fluido 220 se coloca directamente sobre el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 mediante el sistema de referencia planar descrito anteriormente sin el uso de un portador 221.

Todavía en referencia a la FIG. 10, el soporte de portadores de depósitos de fluido 222, en un modo de realización, puede:

a) moverse de tal manera que cualquier ubicación deseada del depósito de fluido 220 se coloca directamente debajo de los elementos de depósito 214 del cabezal de impresión 212 para permitir la carga o la recarga de dichos elementos de depósito 214 sumergiendo los elementos de depósito 214 en los fluidos albergados en el depósito de fluido 220.

b) moverse fuera del recorrido vertical del conjunto de cabezal de impresión 212 para permitir que el cabezal de impresión 212 descienda por debajo del plano X-Y en el que el depósito de fluido 220 se mueve cuando se dispone debajo del cabezal de impresión para i) depositar gotitas de fluido sobre los sustratos 216 o ii) acceder a una estación de lavado 224, que está verticalmente por debajo del cabezal de impresión 212.

c) moverse fuera del recorrido vertical del cabezal de impresión 212 en una zona a la que el portador de depósitos de fluido 221 puede acceder para la sustitución manual o robótica del portador de depósitos de fluido 221, por ejemplo, a un almacén 270.

Del mismo modo, el soporte de portadores de sustratos 219 puede moverse en un plano desplazado del plano de movimiento del soporte de portadores de depósitos de fluido 222 para:

a) posicionar los sustratos 216 de tal manera que cualquier conjunto respectivo deseado de ubicaciones de impresión sobre cualquier sustrato 216 esté directamente debajo de los elementos de depósito 214 del cabezal de impresión 212 para permitir la deposición de una muestra de fluido, o muestras de fluido, en el sustrato 216 cuando el cabezal de impresión 212 desciende de tal manera que el extremo 226 de cada uno de los elementos de depósito 214 está en contacto con, o la gotita de fluido en el extremo 226 de cada uno de los elementos de depósito 214 está en contacto con, la superficie superior 217 del sustrato 216,

b) moverse fuera del recorrido vertical del cabezal de impresión 212 para permitir que el cabezal de impresión 212 descienda sin obstrucciones por debajo del plano X-Y en el que el soporte de portadores de sustratos 219 se mueve cuando se dispone debajo del cabezal de impresión 212 para acceder a componentes o equipos por debajo, como la estación de lavado 224, y

c) moverse fuera del recorrido del cabezal de impresión 212 a una zona desde la que el portador de sustratos 218 puede estar accesible para su retirada o sustitución manual o robótica para el propósito de la retirada o sustitución de los sustratos 216, por ejemplo, para el almacén 270.

5 d) detectar la posición (por ejemplo, utilizando codificadores de posición) permite automatizar la monitorización de la ubicación del soporte de portadores de sustratos 219, el soporte de portadores de depósitos de fluido 222, y el cabezal de impresión 212. El control por ordenador inhibe cualquier movimiento de estos componentes que resultarían en un contacto involuntario entre ellos.

10 La deposición de gotitas de material líquido biológico o químico sobre los sustratos 216 puede conseguirse en un modo de realización al: (Nota: Este procedimiento supone que los elementos de depósito 214, por ejemplo, puntas macizas 214, están limpios y que el(los) depósito(s) de fluido(s) 220 y los sustratos 216 ya están soportados sobre el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 y el soporte de portadores de sustratos 219 respectivamente):

a) mover el cabezal de impresión 212 a una posición completamente elevada en un eje z,

15 b) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 en un plano X-Y para alinear un primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 220 debajo de los elementos de depósito 214 del cabezal de impresión 212 mientras se mueve al mismo tiempo el soporte de portadores de sustratos 219 en tándem con el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 de tal manera que la distancia absoluta entre el depósito de fluido 220 y los sustratos 216 permanece sustancialmente constante,

20 c) mover (hacer descender) el cabezal de impresión 212 en el eje z de tal manera que los extremos 226 de los elementos de depósito 214 se sumergen en las muestras de fluido y pequeñas cantidades de fluido son capturadas en los extremos de los elementos de depósito 214 cuando los elementos de depósito 214 se elevan posteriormente fuera de las muestras líquidas,

d) mover (elevar) el cabezal de impresión 212 alejándolo del depósito de fluido 220 una distancia suficiente para que el depósito de fluido 220 se pueda mover en su plano X-Y sin ponerse en contacto con los elementos de depósito 214 o cualquier parte del cabezal de impresión 212,

25 e) mover el depósito de fluido 220, en su plano X-Y, lejos del recorrido vertical del cabezal de impresión 212 hacia su posición de partida para permitir que el cabezal de impresión 212 descienda por debajo del plano X-Y del depósito de fluido 220,

f) mover el soporte de portadores de sustratos 219 para alinear un primer conjunto de ubicaciones de impresión deseadas en un sustrato 216 bajo el cabezal de impresión 212,

30 g) hacer descender el cabezal de impresión 212 en el eje z de tal manera que el extremo 226 de cada elemento de depósito 214 está en contacto con, o la gotita de fluido en el extremo 226 de cada elemento de depósito 220 está en contacto con, la superficie superior 217 del sustrato 216, depositando de esta forma pequeñas gotitas de fluido (una gotita por punta) sobre la superficie superior 217 del sustrato 216,

35 h) elevar el cabezal de impresión 212 por encima de los planos X-Y tanto del soporte de portadores de depósitos de fluido 222 como del soporte de portadores de sustratos 219 de tal manera que cualquiera de ellos se puede mover en sus respectivos planos sin ponerse en contacto los elementos de depósito 214 o cualquier parte del cabezal de impresión 212,

i) mover el soporte de portadores de sustratos 219 lejos del recorrido vertical del cabezal de impresión 212,

40 j) repetir las etapas b) a i) para el siguiente conjunto de sitios de deposición deseados en el mismo sustrato 216 utilizando el primer conjunto de pocillos sobre los depósitos de fluido 220 hasta que todos los sitios de deposición deseados en ese sustrato 216 han sido punteados con el fluido de ese conjunto de pocillos (nota: los usuarios pueden desear puntear la misma muestra varias veces sobre un sustrato 216 de modo que pueda evaluar la repetibilidad),

45 k) repetir las etapas b) a i) para los sitios de deposición deseados en el segundo sustrato 216 y en todos los otros sustratos deseados 216 sobre el portador de sustratos 218 utilizando el mismo conjunto de pocillos hasta que todos los sitios de deposición deseados sobre todos los sustratos 216 han sido punteados con el fluido del primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 220,

l) una vez que todos los sitios de deposición deseados sobre todos los sustratos 216 en el portador de sustratos 218 han sido punteados con las muestras de fluido del primer conjunto de pocillos en el depósito de fluido 220, apartar tanto el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 como el soporte de portadores de sustratos 219 a un lado en sus respectivos planos X-Y para permitir que el cabezal de impresión 212 descienda a una estación de lavado 224 donde los elementos de depósito 214 se lavan y se secan para evitar el arrastre de muestras de fluido a la siguiente serie de puntos impresos, y

m) repetir la secuencia de a) a l), pero ahora para el siguiente conjunto de muestras de fluido (es decir, el siguiente conjunto de pocillos en el depósito de fluido 220) y después para todos los conjuntos de muestras de fluido hasta que todas las muestras deseadas (quizás de múltiples depósitos de fluido 220) han sido punteadas en todos los sitios de deposición deseados en todos los sustratos 216.

En otro modo de realización, puede ser deseable añadir ciclos de lavado y secado a la secuencia de punteado descrita anteriormente, después de que un cierto número de gotitas hayan sido depositadas para evitar acumulación por evaporación de la muestra en los elementos de depósito 214. Estos ciclos intermedios de lavado y secado se han ignorado en la descripción anterior para evitar complicar la narración del procedimiento de deposición.

En la FIG. 10, el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 se mueve, cuando se dispone debajo del cabezal de impresión 212, en un plano X-Y por encima del plano X-Y de movimiento del soporte de portadores de sustratos 219. En otro modo de realización, el soporte de portadores de sustratos 219 puede moverse en un plano de movimiento que está por encima del plano de movimiento del soporte de portadores de depósitos de fluido 222. En esta disposición, el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 puede ser mantenido estacionario por debajo del cabezal de impresión 212 a lo largo del ciclo de impresión para un conjunto dado de pocillos del depósito de fluido 220.

En un modo de realización, el procedimiento para depositar fluido sobre un sustrato 216 usando la configuración alternativa que se acaba de describir es el siguiente. Como primera etapa, el primer conjunto deseado de pocillos del depósito de fluido 220 están posicionados debajo de los elementos de depósito 214 del cabezal de impresión 212. Los extremos 226 de los elementos de depósito 214 se sumergen en las muestras de fluido haciendo descender el cabezal de impresión 212. Como una etapa más, el cabezal de impresión 212 se eleva antes de que el soporte de portadores de sustratos 219 se desplace para colocar un conjunto deseado de ubicaciones de impresión por debajo del cabezal de impresión 212. El cabezal de impresión 212 se hace descender entonces para depositar fluido sobre el sustrato 216 y luego se eleva antes de que el soporte de portadores de sustratos 219 se mueva lejos del recorrido vertical del cabezal de impresión 212. En la siguiente etapa, el cabezal de impresión 212 se hace descender de nuevo en los mismos pocillos del depósito de fluido 220. Este proceso se continúa hasta que todas las ubicaciones de deposición deseadas han sido punteadas desde el primer conjunto de pocillos en el depósito de fluido 220. Después de mover el soporte de portadores de sustratos 219 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 222 a un lado para lavar los elementos de depósito 214, un nuevo conjunto de pocillos se coloca debajo de los elementos de depósito 214 del cabezal de impresión 212. Este proceso se repite hasta que todas las muestras de fluido deseadas se han depositado en todas las ubicaciones deseadas sobre todos los sustratos deseados 216.

En otros modos de realización, se apreciará que se pueden prever un dispositivo de almacén 270 y un medio para transferir los portadores de sustratos 218 y los portadores de depósitos de fluido 221 entre el almacén 270 y el soporte de portadores de sustratos 219 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 222. La transferencia de portadores de sustratos 219 y portadores de depósitos de fluido 221 hacia y desde el almacén 270 y sus soportes móviles 219, 222 respectivos se pueden implementar de la misma manera descrita anteriormente.

Las diversas arquitecturas descritas se pueden usar con puntas macizas 214 ya que las arquitecturas se pueden utilizar para minimizar el tiempo de ciclo para el ciclo continuo de inmersión y depósito que se requiere cuando se usan puntas macizas 214. Además, en las arquitecturas descritas, ya que los elementos de depósito 214 hacen el mismo ciclo de movimiento vertical para cada deposición (es decir, el recorrido vertical del extremo 226 de cualquier elemento de depósito 214 es el mismo para cualquier deposición), las arquitecturas son adecuadas para puntear fluidos utilizando el procedimiento de "igual tiempo de exposición" con relativamente poco impacto en las tasas de deposición en general. Además, dado que el cabezal de impresión 212 no se mueve lateralmente, no hay efecto de secado diferencial en un lado de la punta 214 como se experimentaría de los efectos de "corrección vertical" en modos de realización en los que el cabezal de impresión se mueve en un plano X-Y. El secado diferencial en un lado de la punta 214 puede afectar a la forma de la gotita depositada. Utilizando las arquitecturas descritas, el secado de la muestra en la punta 214 se producirá de manera uniforme alrededor de la punta 214 ya que cabezal de impresión 212 solamente se mueve verticalmente.

iv) Arquitecturas de microarrayer con una pluralidad de cabezales de impresión

La separación de movimientos en el plano del soporte de portadores de sustratos y el soporte del depósito de fluido, combinado con el movimiento del cabezal de impresión en un eje perpendicular a los soportes, permite desarrollar más arquitecturas que aumentan significativamente las tasas de deposición. Las arquitecturas resultantes son particularmente beneficiosas para aumentar las tasas de deposición que se pueden conseguir usando puntas macizas. Sin embargo, otros elementos de deposición tales como puntas huecas, plumas y dispositivos de chorro de tinta también pueden ser utilizados eficazmente.

Con referencia a la FIG. 11, se ilustra un conjunto de microarrayer 310 que tiene una pluralidad de cabezales de impresión 312. En el modo de realización ilustrado, el movimiento de dos cabezales de impresión 312a, 312b (en conjunto 312) independientemente móviles, cada uno incluyendo uno o más elementos de depósito 314, por ejemplo puntas macizas 314, y cada uno obligado a moverse en un eje vertical (el eje z), están coordinados con los movimientos de a) un soporte de portadores de sustratos 319, que puede moverse en cualquier dirección dentro de un plano X-Y sensiblemente perpendicular al eje vertical antes mencionado cuando se dispone debajo de los cabezales de impresión, y b) un soporte de portadores de depósitos de fluido 322, que puede moverse en cualquier dirección dentro de un plano X-Y separado del plano de movimiento del soporte de portadores de sustratos 319 cuando se dispone debajo de los cabezales de impresión, también esencialmente perpendiculares al eje vertical antes mencionado. Los ejes de movimiento de los cabezales de impresión 312a y 312b son paralelos y desplazados entre sí lateralmente (horizontalmente). El soporte de portadores de sustratos 319 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 son móviles independientemente, pero se mueven de una manera coordinada para efectuar la deposición de gotitas de fluido sobre los sustratos 316. Los sustratos 316 y los depósitos de fluido 320 pueden estar montados, respectivamente, sobre un portador de sustratos 318 y un portador de depósitos de fluido como se describió anteriormente. Las platinas motorizadas lineales requeridas asociadas con los movimientos en X, Y y Z se han omitido del dibujo para mayor claridad.

Todavía en referencia a la FIG. 11, las platinas que sostienen los dos cabezales de impresión 312 están montadas a la misma altura, y están separadas en la dimensión Y por una distancia mayor que la anchura del portador de sustratos 318 (o su soporte de portador 319 si es mayor). Los elementos de depósito 314 se montan en los cabezales de impresión 312 con una separación repetitiva que es una función de la separación de los pocillos de los depósitos de fluido 320.

El depósito de fluido 320 (tal como una microplaca, de 96 pocillos, o un múltiplo de 96 pocillos), para el suministro de muestras fluidas a los extremos de los elementos de depósito 314 de los cabezales de impresión 312 está montado sobre un portador de depósitos de fluido 321, que a su vez está sostenido en el soporte de portadores de sustratos 322 controlado robóticamente utilizando el sistema de planarización descrito anteriormente. En un modo de realización, el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 puede:

a) moverse de tal manera que cualquier conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 se coloca directamente debajo de los elementos de depósito 314 de cualquiera de los cabezales de impresión 312 para permitir la carga o la recarga de esos elementos de depósito 314 sumergiendo los elementos de depósito 314 en los fluidos albergados en los pocillos,

b) moverse fuera del recorrido vertical de los cabezales de impresión 312 para permitir que los cabezales de impresión 312 desciendan por debajo del plano X-Y en la que el depósito de fluido 320 se mueve cuando se dispone debajo del cabezal de impresión para i) depositar puntos de fluido sobre el sustrato 316, o ii) acceder a estaciones de lavado 324 por debajo (en el modo de realización ilustrado, hay estaciones de lavado 324 separadas para cada cabezal de impresión 312, aunque en otro modo de realización se utiliza una sola estación de lavado móvil), y

c) moverse fuera de los recorridos verticales de ambos cabezales de impresión 312 en una zona en la que se puede acceder a los portadores de depósitos de fluido 321 para el reemplazo manual o robótico de los portadores de depósitos de fluido 321 (y por tanto los depósitos de fluido 320).

El soporte de portadores de sustratos 319 se dispone mecánicamente de tal manera que, en un modo de realización, puede:

a) moverse de tal manera que cualquier conjunto respectivo deseado de ubicaciones de impresión sobre cualquier sustrato 316 se puede colocar directamente debajo de los elementos de depósito 314 en cada cabezal de impresión 312 para permitir la deposición de una muestra de fluido, o muestras de fluido, en el sustrato 316 cuando los cabezales de impresión 312 se hacen descender de tal manera que el extremo 326 de cada uno de los elementos

de depósito 314 está en contacto con, o la gotita de fluido en el extremo 326 de cada elemento de depósito 314 está en contacto con, la superficie superior 317 del sustrato 316,

5 b) moverse fuera del recorrido vertical de los cabezales de impresión 312 para permitir que los cabezales de impresión 312 desciendan por debajo del plano X-Y en el que el soporte de portadores de sustratos 319 se mueve cuando se dispone por debajo de los cabezales de impresión para acceder a una estación de lavado 324, o estaciones de lavado 324, por debajo y

c) moverse fuera del recorrido de los cabezales de impresión 312 en una zona desde la que se puede acceder al portador de sustratos 318 para la retirada o la sustitución manual o robótica del portador de sustratos 318 para el propósito de la retirada o sustitución de los sustratos 316.

10 Puede lograrse la deposición de gotitas de material fluido biológico o químico sobre el (los) sustrato(s) 316 con dos cabezales de impresión 312, por ejemplo, utilizando cualquiera de dos procedimientos: lavado secuencial o concurrente. El procedimiento asociado con el lavado secuencial se describe primero (nota: este procedimiento asume que los elementos de depósito 314 de ambos cabezales de impresión 312 se han lavado y que los depósitos de fluido 320 y los sustratos 316 ya están instalados en el conjunto de microarrayer 310). Se puede conseguir la
15 deposición de gotitas utilizando un ciclo de lavado secuencial mediante la siguiente secuencia de acciones; sin embargo, otras secuencias de movimiento también se pueden utilizar, y la siguiente es solamente a modo de ejemplo:

a) mover cabezales de impresión 312a, 312b a sus posiciones completamente elevadas,

20 b) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 en el plano X-Y para alinear un primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a al mismo tiempo que se mueve el soporte de portadores de sustratos 319 en tándem con el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 tal que la distancia absoluta entre el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 y el soporte de portadores de sustratos 319 permanece sustancialmente constante,

25 c) mover el soporte de portadores de sustratos 319 para alinear un primer conjunto de ubicaciones de impresión deseadas sobre un primer sustrato 316 debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a,

d) bajar el cabezal de impresión 312a en el eje z de tal manera que los extremos 326 de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a se sumergen en el primer conjunto de muestras de fluido, y una pequeña cantidad de fluido es capturada en los extremos 326 de los elementos de depósito 314 cuando los elementos de depósito 314 se levantan posteriormente fuera de los pocillos,

30 e) elevar el cabezal de impresión 312a alejándolo del depósito de fluido 320 una distancia suficiente de tal manera que el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 se puede mover en su plano X-Y sin ponerse en contacto los elementos de depósito 314 o los cabezales de impresión 312,

35 f) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 alejándolo del eje vertical del cabezal de impresión 312a para permitir que el cabezal de impresión 312a descienda sin obstrucciones por debajo del plano X-Y de movimiento del soporte de portadores de depósitos de fluido 322,

g) hacer descender el cabezal de impresión 312a en el eje z de tal manera que el extremo 326 de cada elemento de depósito 314 está en contacto con, o la gotita de fluido en el extremo 326 de cada elemento de depósito 314 está en contacto con, la superficie superior 317 del sustrato 316, depositando de esta forma pequeñas gotitas de fluido (una gotita por elemento de depósito 314) sobre la superficie superior 317 del sustrato 316,

40 h) elevar el cabezal de impresión 312a por encima de los planos X-Y de movimiento tanto del soporte de portadores de depósitos de fluido 322 como el soporte de portadores de sustratos 319 de tal manera que cualquiera de ellos se puede mover en sus respectivos planos sin ponerse en contacto con los elementos de depósito 314 o los cabezales de impresión 312,

45 i) repetir las etapas b) a h) para el segundo y siguientes conjuntos de ubicaciones de impresión deseadas sobre el primer sustrato 316 utilizando el primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320,

j) cuando todas las ubicaciones de impresión deseadas sobre el primer sustrato 316 se han punteado usando el primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320, repetir b) a h) para los próximos y posteriores sustratos 316 con el primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320,

- 5 k) al finalizar el punteado de todos los sustratos 316 con el primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320, mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 en su plano X-Y de movimiento para alinear un segundo conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312b mientras se mueve al mismo tiempo el soporte de portadores de sustratos 319 en tándem con el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 de tal manera que la distancia absoluta entre el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 y el soporte de portadores de sustratos 319 permanece sustancialmente constante,
- 10 l) repetir las etapas c) a j), pero ahora usando el cabezal de impresión 312b. Mientras que el cabezal de impresión 312b está punteando, los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a se lavan. Después del lavado, el cabezal de impresión 312a se eleva a su posición completamente elevada por encima de los planos X-Y de movimiento del soporte de portadores de sustratos 319 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 322, y el cabezal de impresión 312a espera sin uso hasta que el cabezal de impresión 312b entra en un ciclo de lavado, y
- 15 m) se continúa repitiendo la secuencia descrita anteriormente, cambiando los cabezales de impresión 312 en funcionamiento en cada evento de ciclo de lavado, hasta que todas las ubicaciones de impresión deseadas se puntean en todos los sustratos 316 de todos los conjuntos deseados de pocillos en el (los) depósito(s) de fluido(s) 320.
- Opcionalmente, la deposición de gotitas de material fluido biológico o químico sobre el (los) sustrato(s) 316 se puede lograr con los dos cabezales de impresión 312a, 312b utilizando el procedimiento de lavado simultáneo. Todavía en referencia a la FIG. 11, un ejemplo del procedimiento de lavado simultáneo es el siguiente:
- 20 a) mover los cabezales de impresión 312a, 312b a sus posiciones completamente elevadas como se muestra en la FIG. 11,
- b) mover el soporte de portadores de sustratos 319 bajo el cabezal de impresión 312b,
- c) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 en su plano X-Y de movimiento para alinear un primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a,
- 25 d) mover el soporte de portadores de sustratos 319 para alinear un primer conjunto de ubicaciones de deposición sobre el primer sustrato 316 para el primer conjunto de muestras de fluido bajo los elementos de depósito del cabezal de impresión 312a,
- 30 e) hacer descender el cabezal de impresión 312a en el eje z de tal manera que los extremos 326 de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a se sumergen en el primer conjunto de muestras de fluido, y una pequeña cantidad de fluido es capturada en los extremos 326 de los elementos de depósito 314 cuando los elementos de depósito 314 son levantados posteriormente fuera de las muestras líquidas,
- f) elevar el cabezal de impresión 312a alejándolo del soporte de portadores de depósitos de fluido 322 una distancia suficiente para que el depósito de fluido 320 se puede mover en su plano X-Y de movimiento sin contacto con los elementos de depósito 314 o el cabezal de impresión 312a,
- 35 g) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 en su plano X-Y de movimiento para alinear un segundo, nuevo conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 bajo las puntas 314 del cabezal de impresión 312b. La separación de los cabezales de impresión 312a, 312b es tal que con cualquier conjunto de pocillos del (los) depósito(s) de fluido(s) 320 ubicado debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312b, el cabezal de impresión 312a puede descender sin obstrucciones por debajo del plano X-Y de movimiento del soporte de portadores de depósitos de fluido 322,
- 40 h) hacer descender ambos cabezales de impresión 312a, 312b en el eje z de tal manera que (i) los extremos 326 de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a están en contacto con, o la gotita de fluido en el extremo 326 de cada elemento de depósito 314 del cabezal de impresión 312a está en contacto con, la superficie superior 317 del sustrato 316, depositando de esta forma pequeñas gotitas de fluido (una gotita por elemento de depósito 314) sobre la superficie superior 317 del sustrato 316, y (ii) los extremos 326 de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312b se sumergen en el segundo conjunto de muestras de fluido, y se cargan con muestras de fluido,
- 45 i) elevar ambos cabezales de impresión 312a, 312b por encima de los planos X-Y de movimiento tanto del soporte de portadores de depósitos de fluido 322 como del soporte de portadores de sustratos 319 de tal manera que el

soporte de portadores de depósitos de fluido 322 y el soporte de portadores de sustratos 319 se pueden mover en sus respectivos planos sin afectar los cabezales de impresión 312a, 312b,

5 j) mover el soporte de portadores de sustratos 319 de tal manera que el primer conjunto de ubicaciones de deposición deseadas sobre el primer sustrato 316 para el segundo conjunto de muestras de fluido está directamente debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312b,

k) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 de tal manera que el primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 está de nuevo directamente debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a,

10 l) hacer descender ambos cabezales de impresión 312a, 312b en el eje z de tal manera que (i) los extremos 326 de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312b están en contacto con, o la gotita de fluido en el extremo 326 de cada elemento de depósito 314 está en contacto con, la superficie superior 317 del sustrato 316, depositando de esta forma pequeñas gotitas de fluido (una gotita por elemento de depósito 314) sobre la superficie superior 317 del sustrato 316, y (ii) los extremos 326 de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a se sumergen de nuevo en el primer conjunto de pocillos del depósito de fluido 320 y se recargan con muestras de fluido,

m) elevar ambos cabezales de impresión 312a, 312b por encima de los planos X-Y de movimiento tanto del soporte de portadores de depósitos de fluido 322 como del soporte de portadores de sustratos 319 de tal manera que tanto el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 como el soporte de portadores de sustratos 319 pueden moverse en sus respectivos planos sin afectar los cabezales de impresión 312a, 312b,

20 n) mover el soporte de portadores de sustratos 319 para alinear un segundo conjunto de ubicaciones de deposición sobre el primer sustrato 316 para el primer conjunto de muestras de fluido debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312a,

25 o) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 en su plano X-Y de movimiento para alinear el segundo conjunto de pocillos del depósito de fluido 322 debajo de los elementos de depósito 314 del cabezal de impresión 312b,

p) repetir las etapas h) a o), pero ahora para la segunda y todas las demás ubicaciones de deposición deseadas, hasta que todas las ubicaciones de deposición deseadas sobre el primer sustrato 316 han recibido deposiciones de los dos primeros conjunto de pocillos del depósito de fluido 320,

30 q) repetir la secuencia anterior hasta que todos los sustratos 316 deseados sobre el portador de sustratos 318 han sido punteados desde los dos primeros conjuntos de pocillos del depósito de fluido 320,

r) mover el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 y el soporte de portadores de sustratos 319 lejos de los ejes de movimiento de ambos cabezales de impresión 312a, 312b y hacer descender los cabezales de impresión 312a, 312b a las estaciones de lavado 324 debajo,

35 s) después de lavar los elementos de depósito 314 de ambos cabezales de impresión 312a, 312b al mismo tiempo, reiniciar en la etapa a) pero con el uso de los terceros y cuartos conjuntos de pocillos en el depósito de fluido 320, y

t) repetir la secuencia anterior para cada conjunto subsiguiente de pocillos en el depósito de fluido 320 hasta que todas las ubicaciones de deposición deseadas sobre todos los sustratos 316 en el portador de sustratos 318 han sido punteadas desde todos los pocillos del depósito de fluido 320.

40 Aunque el conjunto de microarrayer 310 ilustrado en la FIG. 11 incluye el soporte de portadores de depósitos de fluido 322 que se mueve en un plano X-Y de movimiento por encima del plano de movimiento del soporte de portadores de sustratos 319, en otro modo de realización, el soporte de portadores de sustratos 319 se mueve en un plano X-Y de movimiento que está por encima del plano de movimiento del soporte de portadores de depósitos de fluido 322. Otros modos de realización pueden incluir cualquiera de los componentes del conjunto de microarrayer descrito anteriormente, por ejemplo, un almacén de portadores de sustratos y un almacén de portadores de depósitos de fluido. Los procedimientos de impresión descritos también se pueden alterar para proporcionar
45 impresión de igual tiempo de exposición.

A pesar de la idoneidad de la arquitectura mostrada en la FIG. 11 para su uso con puntas de deposición macizas 314, la arquitectura también puede usarse con puntas huecas, plumas o dispositivos de chorro de tinta. Un aspecto

beneficioso de la arquitectura de la FIG. 11 utilizando estos dispositivos es la potencial minimización, o eliminación, del tiempo de punteado perdido debido al lavado. Los tiempos de lavado para puntas huecas, plumas y dispositivos de chorro de tinta pueden ser más largos que para las puntas macizas 314 debido a la dificultad de enjuagar fluidos de muestra de superficies interiores, menos accesibles. Usando un procedimiento de lavado secuencial y la arquitectura de la FIG. 11, las velocidades de deposición usando puntas huecas, plumas, o dispensadores de chorro de tinta de aspiración se pueden aumentar sustancialmente dado que un cabezal de impresión 312 puede continuar con las operaciones de deposición mientras que los elementos de depósito 314 del otro cabezal de impresión 312 se están lavando.

Con referencia a la FIG. 12, en otro modo de realización, la velocidad de deposición de un conjunto de microarrayer 410 se puede incrementar mediante el uso de cuatro cabezales de impresión 412 independientemente móviles. Una ventaja de este modo de realización es que el beneficio en velocidad de deposición derivado del entrelazamiento de acciones de inmersión y depósito de dos cabezales de impresión tal como se describe con respecto a la FIG. 11 se puede lograr sin perder tiempo de deposición debido a un ciclo de lavado. En el modo de realización ilustrado, los movimientos de los cuatro cabezales de impresión independientemente móviles 412, cada uno obligado a moverse en un eje vertical, están coordinados con los movimientos de a) un soporte de portadores de sustratos 419, que puede moverse en cualquier dirección dentro de un plano sustancialmente perpendicular al eje vertical antes mencionado cuando se dispone por debajo de los cabezales de impresión, y b) un soporte de portadores de depósitos de fluido 422, que puede moverse en cualquier dirección dentro de un plano separado cuando se dispone por debajo de los cabezales de impresión, también esencialmente perpendicular al eje vertical mencionado anteriormente, que se desplaza desde el plano de movimiento del soporte de portadores de sustratos 419. Los ejes de movimiento de los cabezales de impresión 412 son paralelos y desplazados entre sí lateralmente (horizontalmente). Los cabezales de impresión 412, en un modo de realización, pueden estar dispuestos de forma lineal o, como se muestra, en forma de un cuadrado o rectángulo. El soporte de portadores de sustratos 419 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 422 son independientemente móviles, pero se mueven de una manera coordinada para efectuar la deposición de gotitas de fluido sobre los sustratos 416. La detección de posición (por ejemplo, utilizando codificadores de posición) permite automatizar el seguimiento de la ubicación de los elementos móviles del conjunto de microarrayer 410 y el control por ordenador inhibe cualquier contacto no deseado entre los componentes del conjunto 410. Como antes, los depósitos de fluido y sustratos están dispuestos respectivamente en el soporte de portadores de sustratos 419 y el soporte de portadores de depósitos de fluido 422 y están colocados con precisión dentro de un plano conocido y definido y en una ubicación conocida dentro del plano.

En la arquitectura de cuatro cabezales de impresión, dos cabezales de impresión 412a y 412b se alternan inicialmente en acciones entrelazadas de "inmersión y depósito" (uno está recargando sus elementos de depósito 414 en el depósito de fluido 420, mientras que el otro está depositando sobre el sustrato 416, y luego a la inversa), y los otros dos cabezales de impresión 416c y 416d se lavan y luego esperan para ser utilizados. Cuando se requiere un ciclo de lavado para el primer par de cabezales de impresión 412a, 412b (por ejemplo, en la conclusión de su depósito de un conjunto de muestras de fluido en todas las ubicaciones de depósito deseadas en todos los sustratos 416 en el portador de sustratos 418), el soporte de portadores de depósitos de fluido 422 y el soporte de portadores de sustratos 419 se mueven debajo del otro par de cabezales de impresión 412c, 412d que luego asumen las operaciones de impresión. Para cada par de cabezales de impresión, en un modo de realización, las acciones entrelazadas de inmersión y depósito siguen los principios esbozados en el procedimiento de "lavado concurrente" descrito anteriormente para el conjunto de dos cabezales de impresión ilustrado en la FIG. 11.

En otros modos de realización, el uso de:

a) una pluralidad de cabezales de impresión independientemente móviles, cada uno obligado a moverse en ejes individuales paralelos, junto con

b) el movimiento de un depósito de fluido en cualquier dirección dentro de un plano perpendicular a los ejes individuales cuando se dispone por debajo de los cabezales de impresión, y

c) el movimiento independiente de un sustrato en cualquier dirección dentro de un plano perpendicular a los ejes individuales, pero desplazado del plano de movimiento del depósito de fluido cuando se dispone debajo de los cabezales de impresión

puede extenderse a cualquier número de cabezales de impresión para mejorar las tasas de deposición de gotas.

v) Arquitecturas de microarrayer con una pluralidad de motores de deposición

Los componentes de microarrayer que incluyen insertos que se acoplan con puntos de referencia en otra pieza de equipo, como se describió previamente, permiten que tales componentes sean cargados en un conjunto de microarrayer con un posicionamiento preciso, repetible. Por ejemplo, cuando los sustratos se referencian a la parte superior en el portador de sustrato, las superficies superiores de los sustratos pueden estar situadas en un plano y una posición absoluta conocidos con respecto al cabezal de impresión. Del mismo modo, el uso de los portadores de depósitos de fluido que incorporan insertos que incluyen superficies de referencia que se acoplan con puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de depósitos de fluido, como se describió anteriormente, permite que dichos portadores de depósitos de fluido sean cargados en un conjunto de microarrayer con un posicionamiento preciso, repetible de los depósitos de fluido con respecto al cabezal de impresión. La capacidad de cargar portadores de sustratos y depósitos de fluido o portadores de depósitos de fluido en un conjunto de microarrayer de manera repetible y precisa permite desarrollar una variedad de otras arquitecturas que aumentan el rendimiento. Por ejemplo, en un modo de realización, un microarrayer multimotor aumenta el rendimiento mediante la disposición de una pluralidad de "motores de deposición" para funcionar juntos de una manera cooperativa. Un "motor de deposición", como el término se usa en este documento, incluye la funcionalidad para a) depositar gotitas de fluido sobre sustratos montados sobre portadores de sustratos, b) cargar y descargar opcionalmente depósitos de fluidos desde un transportador externo y c) cargar y descargar portadores de sustratos desde un transportador externo. La concatenación de una pluralidad de motores de deposición modulares permite la escalabilidad en el diseño de un aparato de microarrayer para lograr un nivel deseado de rendimiento (es decir, deposiciones por hora). El funcionamiento autónomo de un conjunto de microarrayer de este tipo se posibilita por:

i) el suministro y retorno automatizados de depósitos de fluidos (o de portadores de depósitos de fluido con depósitos de fluido en los mismos) en sistemas de aspiración entre un almacén de depósitos de fluido y los motores de deposición, por ejemplo, por el transportador, y

ii) el suministro y retorno automatizados de portadores de sustratos entre un almacén de portadores de sustratos y los motores de deposición, por ejemplo por un transportador.

Además, la capacidad para reponer los depósitos de fluido de material origen y los sustratos de durante el proceso de impresión por reabastecimiento del almacén de depósitos de fluido y el almacén de portadores de sustratos facilita la operación de impresión continua con una mínima o ninguna parada en las operaciones de impresión.

Con referencia a la FIG. 13, se ilustra un modo de realización de un conjunto de microarrayer 510 que incluye una pluralidad de motores de deposición 515. El conjunto utiliza dispositivos de chorro de tinta sin aspiración. Un dispositivo de deposición de chorro de tinta sin aspiración es un dispositivo al que se alimenta un flujo continuo de fluido de muestra, (por ejemplo a través de un tubo desde un gran depósito 517) eliminando de este modo la necesidad de aspirar fluido de un depósito de fluido, tal como una microplaca. Cada motor de deposición 515 mostrado en la FIG. 13 representa un motor de deposición usando uno o más dispositivos de chorro de tinta sin aspiración. Las deposiciones se realizan dentro de los motores de deposición utilizando sustancialmente las mismas técnicas de punteado descritas anteriormente, y por lo tanto no se repiten en el presente documento.

Todavía en referencia a la FIG. 13, portadores de sustratos 518 se instalan inicialmente en el almacén de portadores de sustratos 570a. Para depositar gotitas de fluido sobre los sustratos 516, un portador de sustratos 518 con sustratos 516 sobre el mismo se retira del almacén de portadores de sustratos 570a y se hace pasar, a través de un sistema de transporte 523, al motor de deposición 515a, que carga el portador de sustratos 518 colocándolo en un soporte de portadores de sustratos 519 y comienzan las operaciones de deposición sobre el sustrato 516 sobre el mismo. Una vez que las muestras de fluido del motor de deposición 515a se han depositado sobre todos los sustratos 516 en el portador de sustratos 518, el portador de sustratos 518 se mueve desde el motor de deposición 515a al motor de deposición 515b, y un nuevo portador de sustratos 518 es cargado en el motor de deposición 515a. Cuando ambos motores 515a y 515b han completado las operaciones de deposición, el primer portador de sustratos 518 se pasa al motor de deposición 515c y el segundo portador de sustratos 518 se pasa al motor de deposición 515b, y un nuevo portador de sustratos 518 se retira del almacén de portadores de sustratos 570a y se instala en el motor de deposición 515a. La secuencia de pasar los portadores de sustratos 518 de motor a motor continúa hasta que todos los motores han depositado todas las muestras de fluido en todos los sustratos 516 de todos los portadores de sustratos 518, y todos los portadores de sustratos 518 se han instalado en el almacén de portadores de sustratos 570b. Dos almacenes de portadores de sustratos 570a y 570b se muestran en la FIG. 13, sin embargo en algunos modos de realización, solamente un único almacén de portadores de sustratos 570 se usa para dispensar y recibir portadores de sustratos 518.

Con referencia a la FIG. 14, se ilustra otro modo de realización de un conjunto de microarrayer 610 de motor de deposición múltiple. En este modo de realización, que usa puntas macizas, plumas, o dispositivos de chorro de tinta de aspiración dentro de cada motor de deposición 615, se utilizan dos sistemas de transporte 623, 624. El primer transportador 623 transfiere portadores de sustratos 618 y el segundo transportador 624 transfiere portadores de depósitos de fluido 621 con depósitos de fluido 620 fijados en los mismos u, opcionalmente, un depósito de fluido 620 que no está fijado en un portador 621. En el modo de realización ilustrado, cuatro motores de deposición 615 se muestran; sin embargo, cualquier otro número de motores de deposición 615 se puede concatenar para lograr un nivel deseado de rendimiento.

Existen varios procedimientos para el funcionamiento del conjunto de la FIG. 14. En un modo de realización, cuatro portadores de sustratos 618 se retiran del almacén de portadores de sustratos 670a y se instalan en los cuatro motores 615a, 615b, 615c, 615d a través del sistema de transportador robótico 623. A continuación, el primer portador de depósitos de fluido 621 que sostiene un depósito de fluido 620 se retira del almacén de portadores de depósitos de fluido 683a y se instala, por medio del transportador robótico 624, en el motor de deposición 615a. Todas las muestras de fluido en el depósito de fluido 620 se depositan en todos los sustratos 516 en el primer portador de sustratos 518. El primer portador de depósitos de fluido 621 se transfiere entonces al motor de deposición 615b, a través del transportador robótico 624, y se instala un segundo portador de depósitos de fluido 621, desde el almacén de portadores de depósitos de fluido 683 A al motor de deposición 615a. Ahora, tanto el motor de deposición 615a como el motor de deposición 615b funcionan para depositar todas las muestras de fluido de los respectivos depósitos de fluido 620 en todos los sustratos 616 en los respectivos portadores de sustratos 618. Después de la finalización de las operaciones de punteado, el primer portador de depósitos de fluido 621 se transfiere al motor de deposición 615C, el segundo portador de depósitos de fluido 621 se transfiere al motor de deposición 615b, y un nuevo tercer portador de depósitos de fluido 621 se instala en el motor de deposición 615a, por medio del transportador robótico 624. Los motores 615a, 615b, 615c funcionan para depositar todas las muestras de fluido de los respectivos depósitos de fluido 620 en todos los sustratos 616 en los respectivos portadores de sustratos 618. El mismo proceso se repite para puntear a partir desde un cuarto depósito de fluido 620 y así sucesivamente. Como una etapa más, el primer portador de depósitos de fluido 621 que alberga el primer depósito de fluido 620 se transfiere al almacén de portadores de depósitos de fluido 683b a medida que los depósitos de fluido 620 siguen pasando por la línea de motores de deposición 615. La secuencia de pasar los portadores de depósitos de fluido 621 de motor a motor continúa hasta que todos los portadores de depósitos de fluido 621 se transfieren al almacén de portadores de depósitos de fluido 683b. En este punto, los cuatro portadores de sustratos 618 instalados en los cuatro motores 615 han recibido todas las muestras de fluido en la totalidad de sus respectivos sustratos 616. Por lo tanto, los portadores de sustratos 619 se retiran de los motores de deposición 615 y se transfieren al almacén de portadores de sustratos 670B, y cuatro portadores de sustratos 618 nuevos se cargan en los motores de deposición 615 por medio del transportador robótico 623. El proceso descrito anteriormente se repite entonces, pero con los portadores de depósitos de fluido 621 ahora en movimiento del almacén de portadores de depósitos de fluido 683b al almacén de portadores de depósito de fluido 683a.

En otro modo de realización, en lugar de hacer pasar depósitos de fluido 621 entre los motores de deposición 615 como se acaba de describir, los sustratos 616 o portadores de sustratos 619 se hacen pasan entre los motores de deposición 615, y los depósitos de fluido 620 o portadores de depósitos de fluido 621 se cargan inicialmente en los motores 615.

Las operaciones de deposición de los motores del arrayer en un conjunto de múltiples motores, tales como el descrito se pueden realizar síncrona o asincrónamente. En el funcionamiento síncrono, los cabezales de impresión, los soportes de portadores de sustratos y los soportes de portadores de depósitos de fluido en cada motor de deposición se mueven al unísono para depositar fluido sobre los sustratos. En el funcionamiento asíncrono, las acciones de deposición que impliquen cualquier movimiento de los cabezales de impresión, sustratos o microplacas dentro de un motor son controladas de forma independiente. Sin embargo, los motores de deposición permanecen coordinados con respecto al inicio y fin de las operaciones de deposición y la transferencia de los portadores de depósitos de fluido y los portadores de sustratos entre los motores y los centros de almacenaje. Otros componentes pueden ser compartidos entre los motores, tales como un sistema de control por ordenador y las interfaces de operador, una cubierta, una calefacción, refrigeración, y sistema de control de humidificación, filtros de aire, líneas de vacío, suministros de agua, y suministros de presión.

Los conjuntos de microarrayer con múltiples motores de deposición descritos anteriormente pueden incluir cualquiera de las características anteriormente descritas, por ejemplo, uno, dos o cuatro cabezales de impresión independientemente móviles.

En modos de realización adicionales, los conjuntos de microarrayer 10, 210, 310, 410, 510, 610 anteriores pueden incluir una variedad de otras características. Por ejemplo, en un modo de realización, un sensor está incluido para la detección de la presencia o ausencia de un portador de sustratos dentro del receptáculo (o puerto) de un almacén de portadores de sustratos, o dentro de un microarrayer, o dentro de un motor de deposición de un microarrayer multimotor. El sensor puede ser de cualquier tipo incluyendo, pero no limitado a, óptico, capacitivo, inductivo, magnético, infrarrojos, radiofrecuencia, o electromagnético. Un sensor basado en establecer o romper un circuito eléctrico se puede también utilizar. Pueden utilizarse sensores similares para detectar la presencia o ausencia de depósitos de fluido o portadores de depósitos de fluido en los conjuntos de microarrayer. En otro modo de realización, se puede incluir un sensor para la detección de la altura de fluido dentro de cada pocillo de un depósito de fluido. La presencia de alturas de fluido fuera de un rango especificado deseado puede afectar negativamente a la captura de fluido por el elemento de deposición y la consistencia de la deposición de gotitas de fluido sobre los sustratos. El sensor puede ser de cualquier tipo, incluyendo, pero no limitado a, óptico (medición directa utilizando transmisión modulada, o medición indirecta utilizando el desplazamiento físico de un haz reflejado desde la superficie del fluido en un ángulo distinto del de incidencia perpendicular), e infrarrojo o radiofrecuencia.

Otro uso para los microarrayers descritos anteriormente es producir matrices celulares. Las matrices celulares están compuestas de células individuales (o pequeñas cantidades de células) depositadas en matrices ordenadas sobre un sustrato tal como un portaobjetos de vidrio o una placa diana de múltiples pocillos. Considerando que el volumen depositado y el tamaño de los cabezales de impresión utilizados para producir matrices de células puede ser mayor que los utilizados para micromatrices en genómica o proteómica, tales matrices pueden ser generadas por las técnicas y procedimientos descritos en este documento.

vi) Puntear un agente aglutinante sobre un sustrato:

los sustratos de micromatriz utilizados para la captura de materiales biológicos están normalmente recubiertos en toda su superficie con un material que une las moléculas biológicas. Típicamente, un primer conjunto de moléculas biológicas concreto se puntea sobre el revestimiento en lugares específicos para unirse al recubrimiento en esos lugares. Una muestra de material biológico en ensayo se extiende luego con eficacia sobre el conjunto de puntos de forma que las interacciones biológicas entre el conjunto de moléculas punteadas en primer lugar y la muestra se pueden identificar mediante la localización de la unión de la muestra al sustrato. Es común, sin embargo, en experimentos de micromatrices en genómica y proteómica que la muestra se una también al recubrimiento del portaobjetos de una manera no deseada, no específica (es decir, no relacionada con una secuencia del genoma o estructura de plegado en particular).

Una solución potencial para este problema es colocar solamente el material de "agente de unión" en el portaobjetos en la ubicación en la que el primer conjunto de moléculas biológicas se va a colocar. El resto de la superficie del sustrato se puede dejar sin nada, o con un recubrimiento de material que va a inhibir o suprimir la unión no específica. Usando este concepto, el agente de unión puede ser depositado sobre el sustrato en ubicaciones puntuales que son más tarde punteadas de nuevo con el conjunto de las moléculas biológicas. Algunos de los modos de realización de microarrayer descritos en este documento, en particular a) la capacidad de posicionar con precisión sustratos repetidamente bajo un cabezal de impresión utilizando un portador de sustratos que se posiciona en una ubicación conocida y b) la provisión y uso de múltiples cabezales de impresión, se pueden utilizar para realizar la técnica anterior. Utilizando las arquitecturas descritas, una serie de materiales que tienen diferentes funciones, pueden ser punteados en la misma ubicación en un sustrato. También es posible depositar la muestra solo en las ubicaciones de la primera serie de moléculas biológicas, en lugar de extenderlo sobre toda la matriz, lo que resulta en una reducción significativa en la cantidad de muestra requerida.

2) Modos de realización de arrayer de tejido

Los modos de realización descritos en lo que antecede para la dispensación de gotitas de fluido en forma de micromatrices se adaptan fácilmente a un aparato para la deposición de muestras semisólidas o sólidas de tejido en matrices ordenadas.

Con referencia a la FIG. 15, en un modo de realización de un arrayer de tejido 710, bloques donante y receptor 716, 717, por ejemplo, hechos de parafina, están montados en un portador de bloques 718 que incluye referencia a la parte superior para mantener la parte superior de los bloques 716, 717 en un plano conocido y consistente. El sistema es similar al descrito en la FIG. 3 para su uso con sustratos. La superficie superior de los bloques de parafina se presiona desde abajo contra una superficie de referencia 740 (o elementos de referencia), de los portadores de bloques 718 que son mecanizados y/o construidos para asegurar que la superficie superior 725 de cada bloque 716, 717 está en un plano deseado, y que la superficie superior 725 del bloque es sustancialmente coplanar con la de todos los demás bloques 716, 717 sostenidos por el portador de bloques 718, si más de un bloque 716, 717 está instalado en el portador 718. El bloque 716, 717 se mantiene contra las superficies de referencia 740 del portador de bloques por medio de pinzas elásticas u otros mecanismos de bloqueo con elementos elásticos o de empuje. En otro modo de realización, un accesorio de montaje de bloque extraíble similar al descrito

en las Figs. 4A-4C para su uso con sustratos se proporciona para su uso con los bloques donantes y receptores 716,717. Una ventaja de usar referencia a la parte superior como se ha descrito es que los bloques donantes y receptores 716,717 se ubican repetidamente en el portador de bloques 718 en cada carga. Esto facilita la extracción consistente y precisa de núcleos de tejido del bloque donante 716 y la colocación consistente y precisa de núcleos de tejido en el bloque receptor 717.

En otro modo de realización, los portadores de bloques 718 incluyen insertos diseñados para apoyar sobre puntos de referencia dispuestos sobre un soporte de portadores de bloques 789 móvil. Los sistemas de referencia previamente descritos para su uso con el portador de sustratos del microarrayer, el soporte de portadores de sustratos, el portador de depósitos de fluido, y el portador de depósitos de fluido también son aplicables al portador de bloques 718 y al soporte de portadores de bloques 789 y por lo tanto no se describirán adicionalmente. El sistema de referencia permite la instalación de los portadores de bloques 718 sobre los soportes de portadores de bloques 789 móviles del arrayer de tejido 710 de una manera predecible, repetible de tal manera que las superficies superiores 725 de los bloques donantes y receptores 716, 717 pueden ubicarse con precisión dentro de un plano conocido con respecto a un cabezal de extracción 750.

En un modo de realización, la posición de precisión global portador de bloques y sistema de soporte de portadores de bloques tiene una tolerancia de $\pm 0,02''$ en los ejes x, y, y z. En un modo de realización preferido, la precisión global en la posición del portador de bloques y del sistema de soporte de portadores de bloques tiene una tolerancia de $\pm 0,002''$ en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,01''$ en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión global en la posición del portador de bloques y del sistema de soporte de portadores de bloques tiene una tolerancia de $\pm 0,0002''$ en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,001''$ en los ejes x e y.

Similar a las arquitecturas de microarrayer descritas anteriormente, el uso de portadores de bloques 718 y soportes de portadores de bloques 789 que incluyen un sistema de referencia como se ha descrito pueden combinarse beneficiosamente con almacenes de portadores de bloques 770a, 770b para almacenar temporalmente una multiplicidad de portadores de bloques 718 y los bloques 716, 717 en los mismos (ya sean bloques donantes o bloques receptores). En otro modo de realización, se puede incluir un sistema de transporte para retirar y suministrar portadores de bloques 718 desde y hacia los almacenes de portadores de bloques 770a, 770b. En estos modos de realización, ya que se elimina la carga / descarga manual de los bloques 716, 717 de la sección del arrayer dedicada a extracción / deposición de núcleos, muchas fuentes de error resultante de acceso humano frecuente a la zona de extracción de núcleos se minimizan o eliminan.

Otro beneficio es que los portadores de bloques 718 se cargan y se retiran fácilmente de la zona de extracción / deposición de núcleos del arrayer de tejido 710 sin pérdida de precisión posicional (es decir, todos los portadores de bloques 718 preparados adecuadamente, cuando se montan en el soporte de portadores de bloques 719, tendrán sus superficies superiores 725 en el mismo plano, y en la misma ubicación y la orientación).

Otro beneficio producido por los diversos modos de realización es que el número de bloques 716,717 que pueden ser procesados por el arrayer de tejido 710 solo está limitado por el número de bloques 716, 717 en cada portador de bloques 718 y el número disponible de portadores de bloques 718 en los almacenes de portadores de bloques 770a, 770b. Además, en un modo de realización, portadores de bloques 718 pueden ser retirados y añadidos a los almacenes de portadores de bloques 770a, 770b mientras la extracción de núcleos / deposición de núcleos está en curso en un portador de bloques 718 activo cargado en la zona de extracción / deposición de núcleos del arrayer 710. Esto facilita la operación continua del arrayer de tejido 710.

Otro beneficio derivado de diversos modos de realización es que se pueden utilizar portadores de bloques 718 relativamente pequeños que portan, por ejemplo, de 2 a 10 bloques de parafina 716, 717, ya que el número de bloques 716,717 que se puede procesar solo está limitado por la capacidad del almacén de los portadores de bloques 770 y no por el tamaño del portador de bloques 718. El uso de portadores de bloques 718 más pequeños permite reducir el tamaño de la zona de deposición y el volumen del arrayer de tejido 710.

En otro modo de realización, diseños de arrayers de tejido escalables son posibles, ya que el tamaño y las funciones del equipo de extracción /deposición de núcleos ya no está ligado a la cantidad de bloques 716, 717 que se puede procesar. Por ejemplo, se pueden desarrollar modos de realización que usan arrayers de tejido multimotor, utilizando los principios discutidos anteriormente para microarrayers multimotor.

Con referencia a la FIG. 15, se ilustra un modo de realización de un arrayer de tejido automatizado 710. Tanto los bloques donantes 716 como los bloques receptores 717 se pueden mover en cualquier dirección dentro de un plano X-Y horizontal cuando se dispone debajo de la cabeza de extracción de núcleos 750. El cabezal de extracción 750 está obligado a moverse en un eje perpendicular al plano X-Y. El cabezal de extracción 750 incluye dos agujas de extracción de núcleos 752, 754. La primera aguja 752 extrae volúmenes de recepción en los bloques receptores 717, y la segunda aguja 754 extrae los núcleos de tejido del bloque donante 716 y los deposita en los volúmenes de recepción anteriormente mencionados en el bloque receptor 717. En un modo de realización, los núcleos de parafina retirados del bloque receptor 717 se depositan en los orificios dejados después de extraer el núcleo del bloque donante 716 para ayudar a mantener la integridad estructural de este último. En otro modo de realización, parafina líquida o semisólida, u otro material adecuado, se inyecta en los orificios del bloque donante 716 para mantener la

integridad estructural de este último. En un modo de realización adicional, una aguja 756 para dispensar parafina líquida o semisólida es móvil verticalmente y está montada en un segundo eje vertical 751, desplazado lateralmente desde el cabezal de extracción 750 que tiene agujas 752, 754 primera y segunda.

5 Las agujas 752, 754 primera y segunda están montadas en una platina vertical lineal que está controlada por un ordenador 760. La platina vertical tiene codificadores (lineales o giratorios) para proporcionar realimentación posicional. La posición de las agujas 752, 754 en el eje vertical para las operaciones de extracción y deposición de núcleos se determina por el ordenador 760 bajo control de bucle cerrado. Los bloques donantes 716 se referencian superiormente y se montan en portadores de bloques 718. El portador de bloque donante 718 se apoya en puntos de referencia 764 dispuestos sobre un soporte común 789, como se describió previamente. Del mismo modo, los bloques receptores 717 se referencian superiormente y están montados en los portadores de bloques 718. En un modo de realización, un transportador mueve portadores de bloques donantes 718 hacia y desde un almacén de portadores de bloques donantes 770a. Del mismo modo, en otro modo de realización, un transportador mueve los portadores de bloques receptores hacia y desde un almacén de portadores de bloques donantes 770b.

10 En otros modos de realización, de la misma manera que se utilizaron planos de movimiento paralelos y separados para el portador de sustratos y el portador de depósitos de fluido en las arquitecturas de movimiento descritas para microarrays, los portadores de bloques donantes y receptores 718 pueden también estar dispuestos con planos de movimiento independientes y separados. Además, los planos de movimiento de los portadores de bloques donantes y receptores 718, cuando están bajo el cabezal de extracción 750, pueden también ser perpendiculares al eje de movimiento del cabezal de extracción 750.

15 Todavía en referencia a la FIG. 15, en otro modo de realización de un arrayer de tejido, también se incluyen un sistema de cámara de alta resolución 780 y una pantalla de vídeo de alta resolución 782. En un modo de realización el sistema de cámara 780 montado dentro del arrayer de tejido 710 y la pantalla de alta resolución 782 están situados en diferentes lugares, de tal modo que es posible examinar remotamente y actuar sobre las ubicaciones de núcleos en la muestra de tejido. El sistema de cámara 780 y el cabezal de extracción 750 están montados de forma segura en el mismo puente de tal forma que existe entre ellos un desplazamiento fijo conocido en dimensiones X e Y. En un modo de realización, una marca de referencia o una serie de marcas de referencia conocidas se proporcionan dentro del campo de visión del sistema de cámara 780 para establecer la distancia de separación entre el cabezal de extracción 750 y la cámara 780 y/o para corregir la falta de linealidad en la imagen de vídeo.

20 Por ejemplo, el arrayer de tejido 710 se puede utilizar como sigue. Como primera etapa el bloque donante 716, montado en un plano conocido en un portador de bloque donante 718 se mueve en el plano X-Y bajo el sistema de cámara de alta resolución 780, que está montado para proporcionar una imagen de la superficie superior 725 del bloque donante 716. Una imagen de alta resolución de la muestra de tejido del bloque donante se visualiza en el monitor de alta resolución 782. En la siguiente etapa, utilizando un dispositivo de puntero animado tal como un ratón de ordenador, un operador mueve un puntero, tal como un cursor de ordenador en el monitor de alta resolución 782, sobre la imagen de la muestra de tejido, y designa ubicaciones en la muestra de la que deben ser tomados núcleos de tejido. En algunos modos de realización, las ubicaciones de extracción de núcleos deseadas en una multiplicidad de bloques donantes 716 se especifican, retirándolos, a su vez, de un almacén de portadores de bloques donantes 770a, definiendo ubicaciones de extracción de núcleos y devolviéndolos almacén 770a. Un sistema informático 760 se utiliza para almacenar las coordenadas X-Y de las ubicaciones de extracción de núcleos deseadas. En la siguiente etapa, un operador inicia operaciones de extracción de núcleos automáticas, de manera que los bloques donantes 716 son transportados entre el almacén de portadores de bloques donantes 770a y la zona de extracción de núcleos, y los bloques receptores 717 son transportados entre el almacén de portadores de bloques receptores 770b y la zona de extracción de núcleos, hasta que se completen todas las acciones de extracción y de deposición de núcleos.

45 3) Robots para el manejo de líquidos

Muchos de los modos de realización dados a conocer en el presente documento para dispensar gotitas de fluido en forma de micromatrices son también directamente aplicables a los requisitos de dispensación de fluido de robots para el manejo de líquidos. Las aplicaciones de dispensación de fluido realizadas por robots para el manejo de líquidos pueden incluir, por ejemplo:

- 50 a) dispensar fluido desde depósitos externos en matrices de recipientes más pequeños, tales como tubos de microcentrifugado o microplacas;
- b) transferir fluido desde un depósito de fluido montado en el soporte del robot a otro depósito, por ejemplo dispensar el contenido de un tubo de centrifugado en los pocillos de una microplaca;
- c) transferir fluido de los pocillos de una microplaca a los mismos o diferentes pocillos de otra microplaca;
- 55 d) dividir muestras fluidas de una microplaca en múltiples microplacas con la misma distribución, (tal acción se conoce comúnmente como "replicación" de microplacas);
- e) dividir muestras de fluido de una microplaca en múltiples microplacas con una distribución diferente;

- f) transferir fluidos de microplacas con una disposición menos densa de pocillos a microplacas con una disposición más densa de pocillos (por ejemplo, transferencias de cuatro microplacas de 96 pocillos a una microplaca de 384 pocillos, o de cuatro de microplacas de 384 pocillos a una microplaca de 1536 pocillos) (tales acciones se conocen comúnmente como "compresión" de microplacas);
- 5 g) transferir fluidos de microplacas con una disposición más densa de pocillos a microplacas con una disposición menos densa de pocillos (por ejemplo, transferencias de una microplaca de 1536 pocillos a cuatro microplacas de 384 pocillos, o de una microplaca de 384 pocillos a cuatro microplacas de 96 pocillos) (tales acciones se conocen comúnmente como "expansión" de microplacas);
- 10 h) transferir fluidos de pocillos particulares de una o más microplacas a una nueva microplaca (tales acciones se conocen comúnmente como "recolocación" o "selección");
- i) comprimir placas, donde, por ejemplo, los contenidos de cuatro microplacas de 96 pocillos se combinan en una sola microplaca de 384 pocillos; y
- j) preparar ensayos, en los que varios fluidos se dispensan en un recipiente (tal como el pocillo de una microplaca) para causar una reacción química o biológica.
- 15 Con referencia a la FIG. 16, se ilustra un modo de realización de un robot para el manejo de líquidos 810. El robot 810 incluye un cabezal de dispensación 812 que es móvil en un eje vertical. En un modo de realización, el cabezal de dispensación 812 incluye tubos de dispensación 890 conectados a depósitos de fluido externos (no se muestra). En otro modo de realización, el cabezal de dispensación 812 incluye puntas de pipeta 891 para aspirar y dispensar fluido de depósitos origen locales 816, 817. Los tubos de dispensación y las puntas de pipeta 891 pueden ser
- 20 móviles unos con relación a otros en al menos uno de un eje x o del eje y para adaptarse a la distinta separación de los pocillos (es decir, la distancia de centro a centro entre los pocillos) en los depósitos origen y diana 816, 817. En un modo de realización, se proporciona una fuente de vacío 892 para aspirar fluidos de los depósitos de fluido. Del mismo modo, puede proporcionarse una fuente de presión para expulsar fluido del cabezal de dispensación 812.
- 25 El robot también incluye un depósito origen 816 montado en un portador de depósito origen 818; el portador de depósito origen 818 incluye insertos para apoyar sobre puntos de referencia 864 dispuestos sobre un soporte de portador de depósito origen 819. El portador de depósito origen 818 puede moverse en cualquier dirección dentro de un plano perpendicular al eje de movimiento del cabezal de dispensación 812 cuando se dispone debajo del cabezal de dispensación 812. Un transportador 823 puede ser utilizado para extraer los portadores de depósito origen 816 desde un almacén de portadores de depósitos origen 870 y devolverlos al mismo.
- 30 Del mismo modo, el robot 810 incluye también un depósito diana 817 montado en un portador de depósito diana 821, el portador de depósito diana 821 que incluye insertos para apoyar sobre puntos de referencia 864 dispuestos sobre un soporte de portador de depósito diana 822. El portador de depósito diana 821 puede moverse en cualquier dirección dentro de un plano perpendicular al eje de movimiento del cabezal de dispensación 821 y desplazado, pero paralelo, al plano de movimiento del portador de depósito origen 819. Un transportador 825 puede ser utilizado para
- 35 extraer los portadores de depósitos diana 819 de un portador de depósito diana 883 y devolverlos al mismo.
- Los sistemas de referencia previamente descritos para su uso con el portador de sustrato, el soporte de portadores de sustratos, el portador de depósitos de fluido, y el soporte de portadores de recipientes de fluido del microarrayer también son aplicables al portador de depósito origen 818, el soporte de portador de depósito origen 819, el portador de depósito diana 821, y el soporte de portador de depósito diana 822 y por lo tanto no se describirán
- 40 adicionalmente. El sistema de referencia permite la instalación de los portadores 818, 821 en el soporte de portador de depósito 819, 822 móvil del robot para el manejo de líquidos 810 de una manera predecible y repetible.
- En un modo de realización, la precisión global en la posición del portador y el sistema de soporte de portador tiene una tolerancia de $\pm 0,02$ " en los ejes x, y, y z. En un modo de realización preferido, la precisión global en la posición del portador y el sistema de soporte de portador tiene una tolerancia de $\pm 0,002$ " en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,01$ " en los ejes x e y. En un modo de realización más preferido, la precisión global en la posición del portador y el sistema de soporte de portador tiene una tolerancia de $\pm 0,0002$ " en el eje z y una tolerancia de $\pm 0,001$ " en los ejes
- 45 x e y.
- El uso de portadores estandarizados que pueden ser cargados de manera repetible y precisa en el robot para el manejo de líquidos 810 en una posición conocida dentro de un plano conocido, reduce la necesidad de reconfigurar
- 50 manualmente los conjuntos de dispensación del robot 810 para diferentes condiciones de funcionamiento. Como corolario, la necesidad de acceso humano a la zona de dispensación de la máquina se reduce al mínimo, reduciendo el potencial de error humano. Además, el sistema facilita la conversión del robot 810 de una operación de transferencia a otra. Por ejemplo, para cambiar la operación de transferencia que está siendo realizada por el robot 810, un usuario coloca el nuevo depósito origen 816 y el depósito diana 817 en los almacenes 870, 883, y actualiza
- 55 el sistema de control informático 893 del robot para el manejo de líquidos 810 para informar al ordenador 893 del tipo de depósitos de fluido 816, 817 que se alberga en los almacenes 870, 883, sus ubicaciones, y el tipo de operación de transferencia que se lleva a cabo.

En otro modo de realización, para evitar la contaminación cruzada entre muestras de fluido, se utilizan puntas de pipeta 891 desechables (que se desechan a continuación, después de acabar de pipetear la muestra). Opcionalmente, en otro modo de realización, se proporciona una estación de lavado 824 para lavar las puntas de pipeta 891 antes de aspirar una nueva muestra de fluido. En muchos casos, se proporcionan tanto una estación de lavado 824 como puntas de pipeta desechables 891. Todavía en referencia a la FIG. 16, se ilustra un conjunto de reemplazo de puntas de pipeta. El conjunto incluye un soporte de puntas de pipeta 895 móvil que mantiene las puntas de pipeta 891 desechables que pueden suministrar al cabezal de dispensación 812. El soporte de puntas de pipeta 895 también puede contener un cubo para puntas de pipeta 891 desechadas. El portador de puntas de pipeta 895 móvil se puede mover en cualquier dirección dentro de un plano paralelo al del portador de depósito origen 818 y el portador de depósito diana 821, pero está desplazado verticalmente respecto a ambos. En un modo de realización adicional, se incluye un almacén de bandejas de puntas de pipeta, del que puede recuperarse una pluralidad de bandejas de puntas de pipeta 895 que contiene una amplia gama de tamaños y tipos de puntas.

En otro modo de realización, una pluralidad de cabezales de distribución están incluidos en el robot para el manejo de líquidos. Cada cabezal de dispensación es independientemente móvil y está restringido a viajar en un eje vertical, estando los ejes separados. El aparato puede ser utilizado, por ejemplo, en situaciones donde se requiere una amplia gama de tamaños de puntas de pipeta para las operaciones de transferencia. En esta situación, cada cabezal de dispensación puede adaptarse a dispensadores que aceptan una gama diferente de tamaños de puntas de pipeta. En otro ejemplo, cada uno de los cabezales de distribución puede adaptarse a una gama diferente de espaciamientos entre pocillos. En otro ejemplo, un cabezal del conjunto puede ser diseñado para la recogida de colonias, de modo que colonias de células cultivadas en un medio de crecimiento en un recipiente pueden ser extraídas y dispensadas en otros depósitos, como el pocillo de una microplaca.

En otros modos de realización, dispositivos que procesan adicionalmente los ensayos que han sido preparados se pueden añadir al sistema 810. Por ejemplo, el depósito origen 816 o el depósito diana 817 pueden ser transferidos a uno o más de diversos dispositivos, incluyendo, pero no limitados a:

- 25 a) un dispositivo para realizar las reacciones en cadena de polimerasa mediante acciones de calentamiento y de enfriamiento sincronizadas,
- b) un dispositivo para mantener el tiempo de exposición a una temperatura y/o humedad específicas (por ejemplo, para una reacción de hibridación, una etapa de rehidratación o una etapa de enfriamiento para frenar una reacción),
- c) un dispositivo para la calefacción y enfriamiento sincronizados a otra presión distinta del ambiente,
- 30 d) un dispositivo para la centrifugación de las muestras de fluido,
- e) un dispositivo para el filtrado en vacío de fluidos (incluyendo filtrado en vacío en un formato de placa de pocillos),
- f) un dispositivo para el filtrado de plásmidos mediante perlas magnéticas (incluyendo el filtrado de perlas magnéticas en un formato de placa de pocillos),
- g) un dispositivo para agitar y revolver,
- 35 h) un dispositivo para la producción de imágenes ópticas del material dispensado o depositado,
- i) un dispositivo para detectar la presencia de sustancias basado en adsorción, o
- j) un escáner para producir imágenes de concentraciones de marcadores unidos a entidades biológicas, siendo detectables tales marcadores gracias a la emisión radioactiva, la emisión fluorescente después de iluminación con láser o la dispersión óptica (como el de dispersores ópticos diminutos conocidos como puntos cuánticos).

40 En un modo de realización, la operación de dispensación de fluido puede continuar en la zona de dispensación del conjunto mientras que otros portadores 818, 821 están siendo procesados en los dispositivos adicionales. Adaptaciones de identificación y seguimiento

En otros modos de realización del microarrayer, arrayer de tejido y sistemas de dispensación de fluido anteriores, el uso de uno o más de los siguientes elementos se puede incluir para mejorar su rendimiento general o utilidad. Estos elementos también pueden ser usados beneficiosamente en otros instrumentos para la generación, dispensación, procesamiento, muestreo, exploración, y examen de muestras depositadas fluidas, semisólidas o sólidas.

Por ejemplo, en diversos modos de realización, un medio de identificación puede proporcionarse en uno o más de los aparatos que se cargan en o se retiran de, cualquiera de los conjuntos anteriormente descritos. Como ejemplo, algunos de los elementos que pueden recibir eficazmente tales medios de identificación incluyen:

- 50 a) los sustratos de micromatrices, tales como portaobjetos,
- b) los portadores de sustrato de micromatrices,

- c) los depósitos de fluido de micromatrices, tales como microplacas,
- d) los portadores de depósito de fluido de micromatrices,
- e) los bloques donantes de arrayer de tejido,
- f) los portadores de bloque donante de arrayer de tejido,
- 5 g) los bloques receptores de arrayer de tejido,
- h) los portadores de bloque receptor de arrayer de tejido,
- i) los depósitos origen de robots para el manejo de líquidos, tales como microplacas,
- j) los portadores de depósitos origen de los robots para el manejo de líquidos,
- k) los depósitos diana de los robots para el manejo de líquidos,
- 10 l) los portadores de depósitos diana de los robots para el manejo de líquidos, y
- m) los portadores de puntas de pipeta de los robots para el manejo de líquidos,

La identificación permite que el elemento sea reconocido y/o su progreso rastreado y correlacionado con la información registrada en otra parte de los procesos que se han aplicado a ese elemento. Por ejemplo, el seguimiento de un código de identificación único en un portaobjeto de micromatriz permite localizar ese portaobjetos dentro de una colección de portaobjetos. Si el ordenador de control del microarrayer registra los detalles de las muestras de fluido depositadas en ese portaobjetos, y dónde se depositan, tanto el portaobjetos como la información sobre su contenido de datos se recuperan fácilmente. En otro ejemplo, los portadores de puntas de pipeta de diferentes tipos y tamaños pueden ser reconocidos automáticamente y elegidos apropiadamente por el robot para el manejo de líquidos. Del mismo modo, el robot para el manejo de líquidos puede reconocer de forma autónoma el tipo de los depósitos de fluido colocados en los distintos receptáculos del hotel de almacén y recuperarlos debidamente. Existen varios medios para proporcionar la identificación de estos elementos, incluyendo, pero no limitado a:

- I. la colocación, en el elemento, de un código de barras que puede ser ópticamente escaneado por medios sin contacto,
- 25 II. la colocación, en el elemento, de un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) que está programado con un código único, que puede ser leído por un interrogador de RFID por medios sin contacto,
- III. la colocación, en el elemento, de un dispositivo de memoria de semiconductor que está programado con un código único, que puede ser leído por un sensor eléctrico por contacto eléctrico directo, y
- 30 IV. la colocación, en el elemento, de un dispositivo de memoria de semiconductor que está programado con un código único, que puede ser leído a través de una comunicación óptica, de infrarrojos o de radiofrecuencia a un sensor externo.

En otros modos de realización, se proporciona un medio de almacenar los datos de identificación, contenido y proceso en uno o más de esos elementos que se cargan o se retiran de cualquiera de los conjuntos descritos en este documento. El almacenamiento local en un elemento tanto de la identificación como de la información de contenido puede proporcionar varias ventajas. Por ejemplo, el contenido de una microplaca recuperada de una pila de placas similares por lo demás idénticas en apariencia puede ser identificado inequívocamente. En otro ejemplo, un microarrayer puede detectar y registrar internamente la información sobre el contenido de cada posición de pocillo del cual se toman muestras de fluido; esta información puede ser transferida, por el microarrayer, para la grabación local asociada con el sustrato sobre el que se deposita el material (o el portador de sustrato). En otro ejemplo, un robot para el manejo de líquidos que prepara un ensayo en el pocillo de un depósito diana puede detectar el contenido de todos los depósitos de fluido origen que contribuyen y grabar toda la información en el almacenamiento de datos local del depósito diana. En otro ejemplo con el robot para el manejo de líquidos, el protocolo de reacción en cadena de polimerasa (PCR) aplicado a determinadas muestras de fluido en una microplaca puede ser registrado en el almacenamiento de datos local del depósito y pasado junto con la muestra a todo el procesamiento posterior. Existen muchos usos similares para el almacenamiento de datos local. Existen varios medios para proporcionar la identificación de estos elementos, incluyendo, pero no limitado a:

- I. la colocación, en el elemento, de un transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) que es programable dinámicamente con información sobre el elemento, que puede ser leído por un interrogador de RFID por medios sin contacto,

II. la colocación, en el elemento, de un dispositivo de memoria de semiconductor que es programable dinámicamente con información sobre el elemento, que puede ser leída por un sensor eléctrico por contacto eléctrico directo, y

5 III. la colocación, en el elemento, de un dispositivo de memoria de semiconductor que es programable dinámicamente con información sobre el elemento, que puede ser leído a través de una comunicación óptica, de infrarrojos o de radiofrecuencia a un sensor externo.

Otros modos de realización que incorporan los conceptos descritos en este documento pueden usarse sin apartarse del alcance de la invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas. Los modos de realización descritos han de ser considerados, en todos los aspectos, como solamente ilustrativos y no restrictivos.

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de depositar al menos dos gotitas minúsculas de líquido en un sustrato (16) que comprende:
 - suministrar un primer fluido a un elemento de depósito (14) por inmersión del elemento de depósito (14) en el primer fluido en un depósito de fluido (20);
 - 5 mover al menos uno del elemento de depósito (14) y el sustrato (16) relativamente para depositar una gotita del primer fluido en una primera ubicación sobre el sustrato (16);
 - suministrar un segundo fluido al elemento de depósito (14) por inmersión del elemento de depósito (14) en el segundo fluido en el depósito de fluido (20); y
 - 10 mover al menos uno del elemento de depósito (14) y el sustrato (16) relativamente para depositar una gotita del segundo fluido en una segunda ubicación en el sustrato, en donde
 - un volumen del primer fluido transportado por el elemento de depósito (14) y un volumen del segundo fluido transportado por el elemento de depósito (14) se exponen a una atmósfera circundante durante sustancialmente una misma cantidad de tiempo entre sus respectivas extracciones del depósito de fluido (20) y sus respectivas deposiciones sobre el sustrato (16) mediante el control de al menos uno de la velocidad y el sincronizado del movimiento relativo entre el elemento de depósito (14) y el sustrato (16).
 - 15
2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el primer fluido y el segundo fluido se obtienen sustancialmente de la misma ubicación en el depósito de fluido (20).
3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el control de la velocidad del movimiento relativo entre el elemento de depósito (14) y el sustrato (16) comprende ajustar la velocidad del movimiento relativo del elemento de depósito (14) y el sustrato (16).
- 20
4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el control del sincronizado del movimiento relativo entre el elemento de depósito (14) y el sustrato (16) comprende la introducción de un retardo de movimiento a uno del elemento de depósito (14) y el sustrato (16).
5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la etapa de suministro del primer fluido comprende la inmersión del elemento de depósito (14) en un primer pocillo que contiene el primer fluido y la etapa de suministro del segundo fluido comprende la inmersión del elemento de depósito (14) en un segundo pocillo que contiene el segundo fluido.
- 25
6. El procedimiento de la reivindicación 5, que comprende además las etapas de:
 - mover el elemento de depósito (14) a lo largo de un primer recorrido desde el primer pocillo a una primera ubicación de deposición; y
 - 30 mover el elemento de depósito (14) a lo largo de un segundo recorrido desde el segundo pocillo a una segunda ubicación de deposición,
 - en el que el primer recorrido comprende una primera longitud (B) y el segundo recorrido comprende una segunda longitud (A) menor que la primera longitud.
7. Un conjunto de micromatriz para depositar al menos dos gotitas minúsculas de líquido en un sustrato (16) que comprende:
 - un depósito de fluido (20) para contener un fluido;
 - un sustrato (16);
 - un elemento de depósito (14) para transferir un primer fluido y un segundo fluido desde el depósito de fluido (20) al sustrato (16); y
 - 40 un sistema de control de movimiento (90) que comprende un actuador para mover el sustrato (16) con respecto al elemento de depósito (14),
 - en el que el sistema de control de movimiento (90) está configurado para controlar al menos uno de la velocidad o el sincronizado del movimiento relativo entre el elemento de depósito (14) y el sustrato (16) para exponer un volumen del primer fluido en el elemento de depósito (14) y un volumen del segundo fluido en el elemento de depósito (14) a una atmósfera circundante durante sustancialmente una misma cantidad de tiempo entre sus respectivas extracciones desde el depósito de fluido (20) y sus respectivas deposiciones sobre el sustrato (16).
 - 45
8. El conjunto de micromatriz de la reivindicación 7 en el que el primer fluido y el segundo fluido se obtienen sustancialmente de la misma ubicación en el depósito de fluido (20).

9. El conjunto de micromatriz de la reivindicación 7 en el que el sistema de control del movimiento (90) está adaptado para controlar la velocidad del movimiento relativo entre el elemento de depósito (14) y el sustrato (16) mediante el ajuste de la velocidad del movimiento relativo del elemento de depósito (14) y el sustrato (16).
- 5 10. El conjunto de micromatriz de la reivindicación 7 en el que el sistema de control de movimiento (90) está adaptado para controlar el sincronizado del movimiento relativo entre el elemento de depósito (14) y el sustrato (16) mediante la introducción de un retardo en el movimiento a uno del elemento de depósito (14) o el sustrato (16).
11. El conjunto de micromatriz de la reivindicación 7 en el que el depósito de fluido (20) comprende un primer pocillo de fluido que contiene el primer fluido y un segundo pocillo de fluido que contiene el segundo fluido.
- 10 12. El conjunto de micromatriz de la reivindicación 11 en el que un primer recorrido desde el primer pocillo a una primera ubicación de deposición comprende una primera longitud (B) mayor que una segunda longitud (A) definida por un segundo recorrido desde el segundo pocillo a una segunda ubicación de deposición.

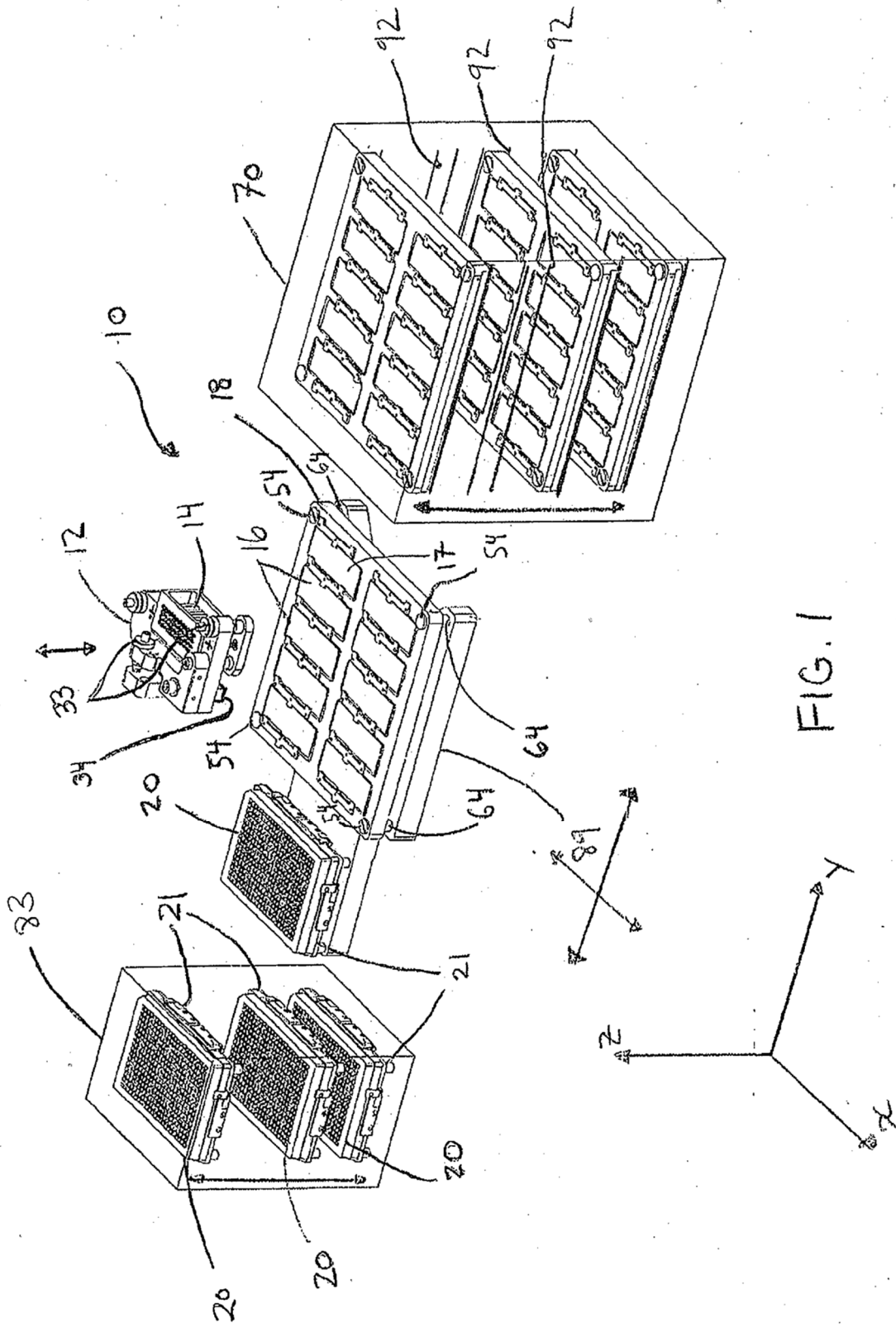
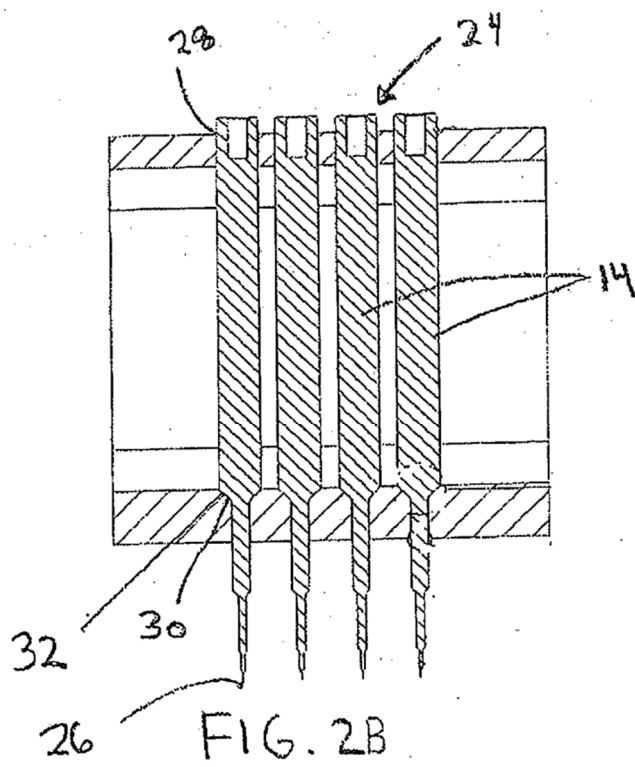
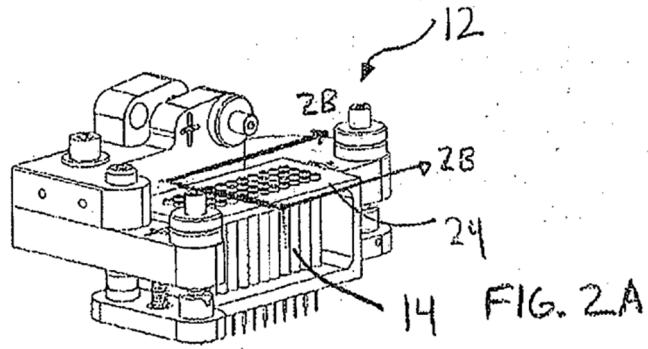


FIG. 1



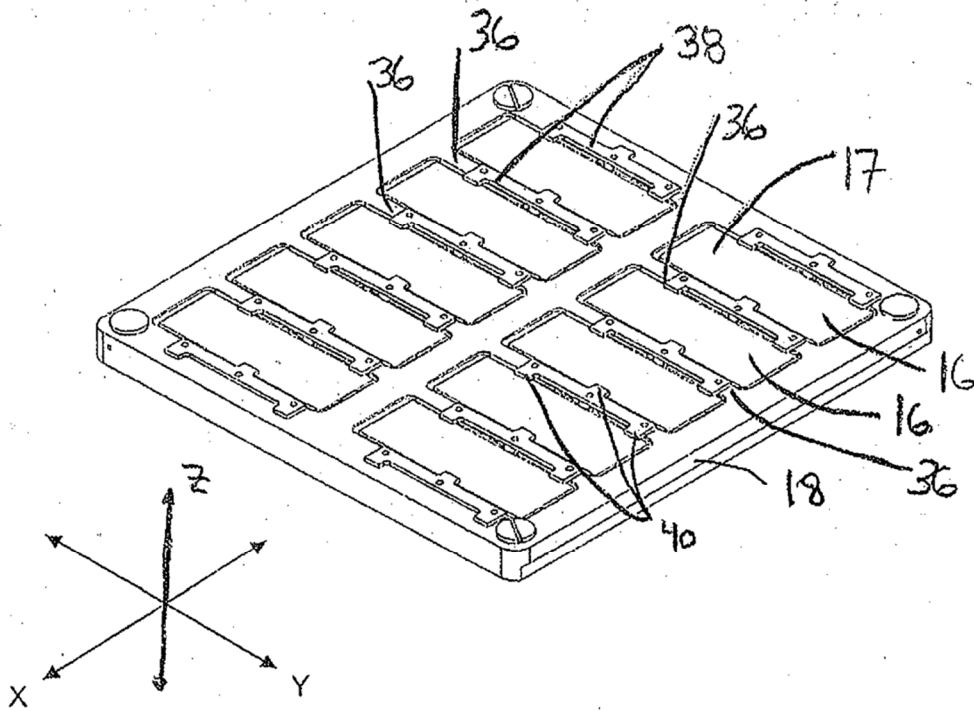
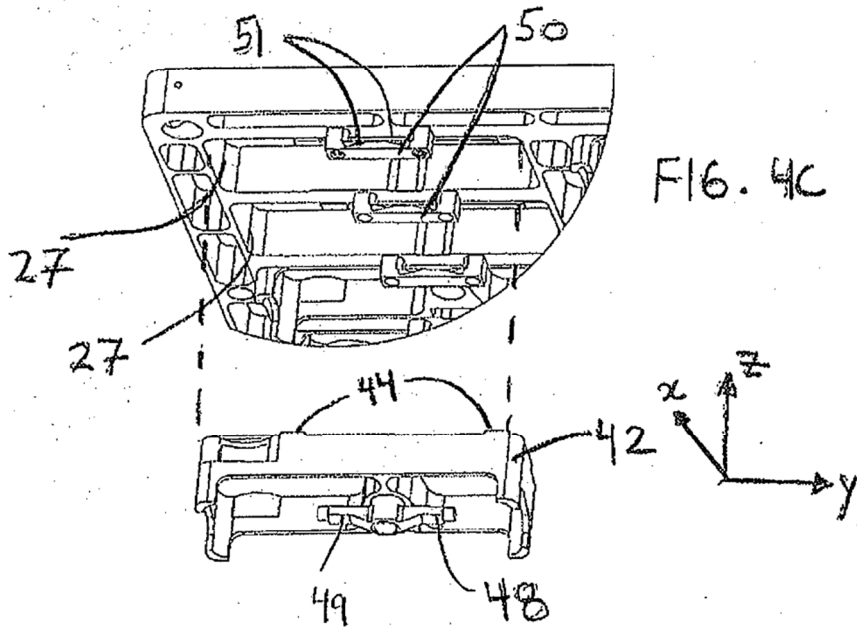
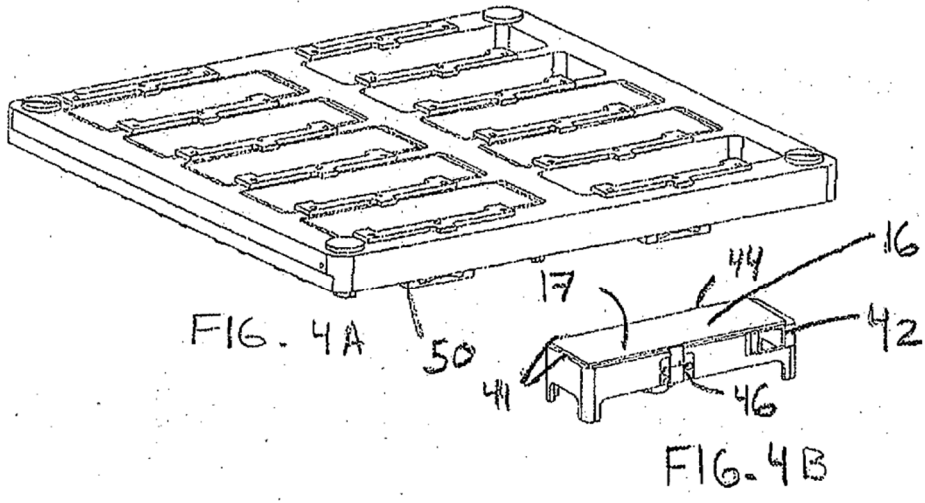
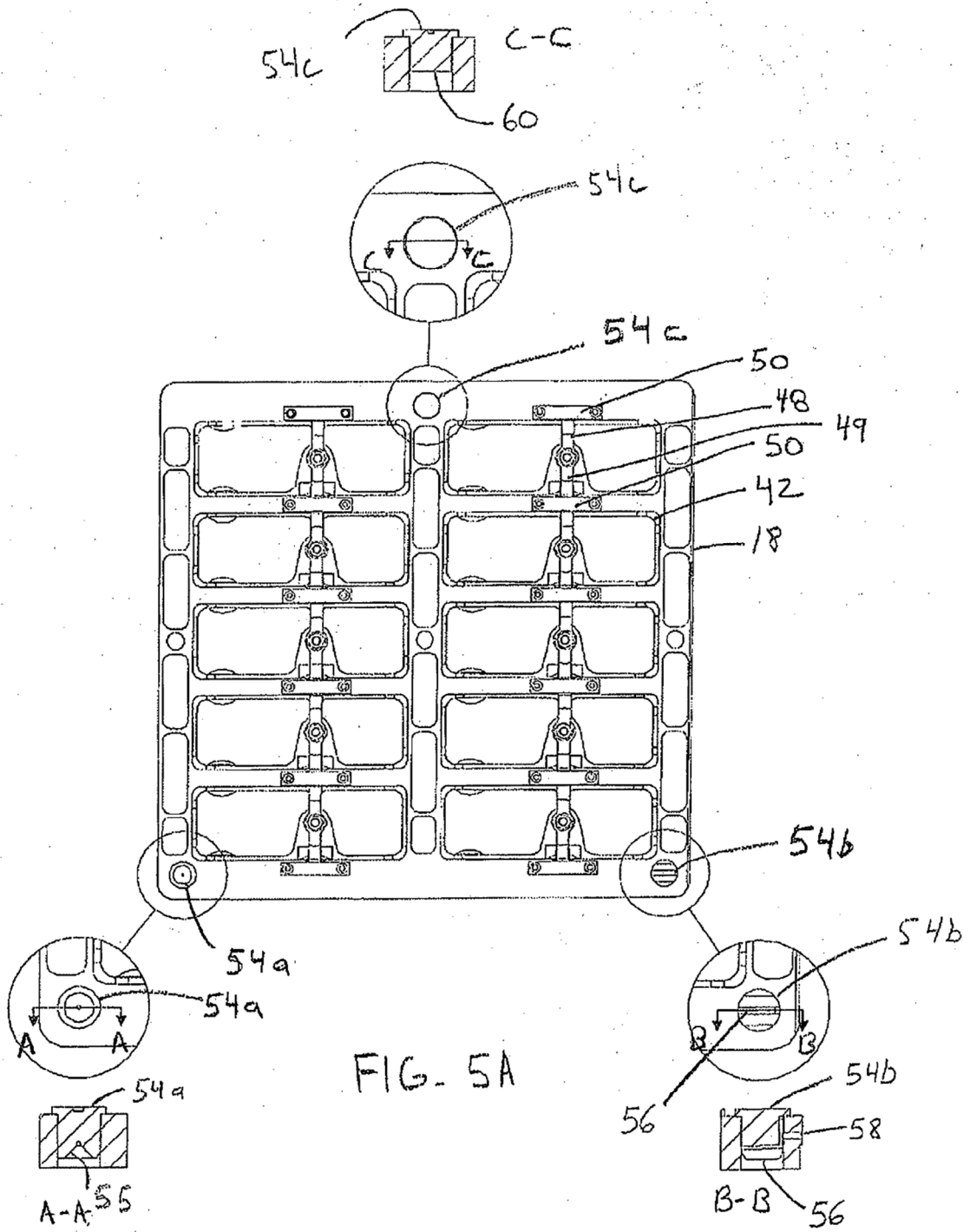


FIG. 3





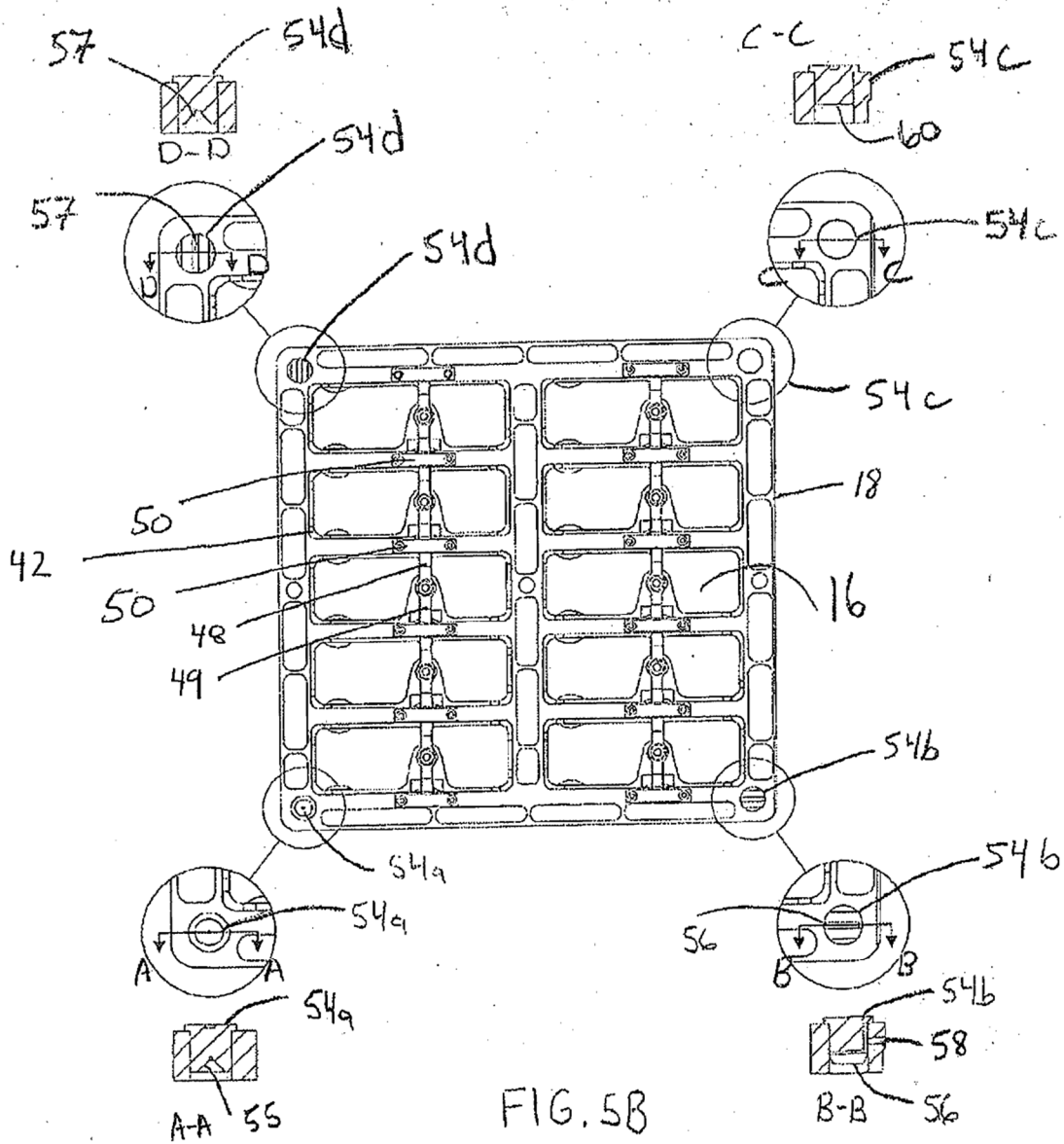


FIG. 5B

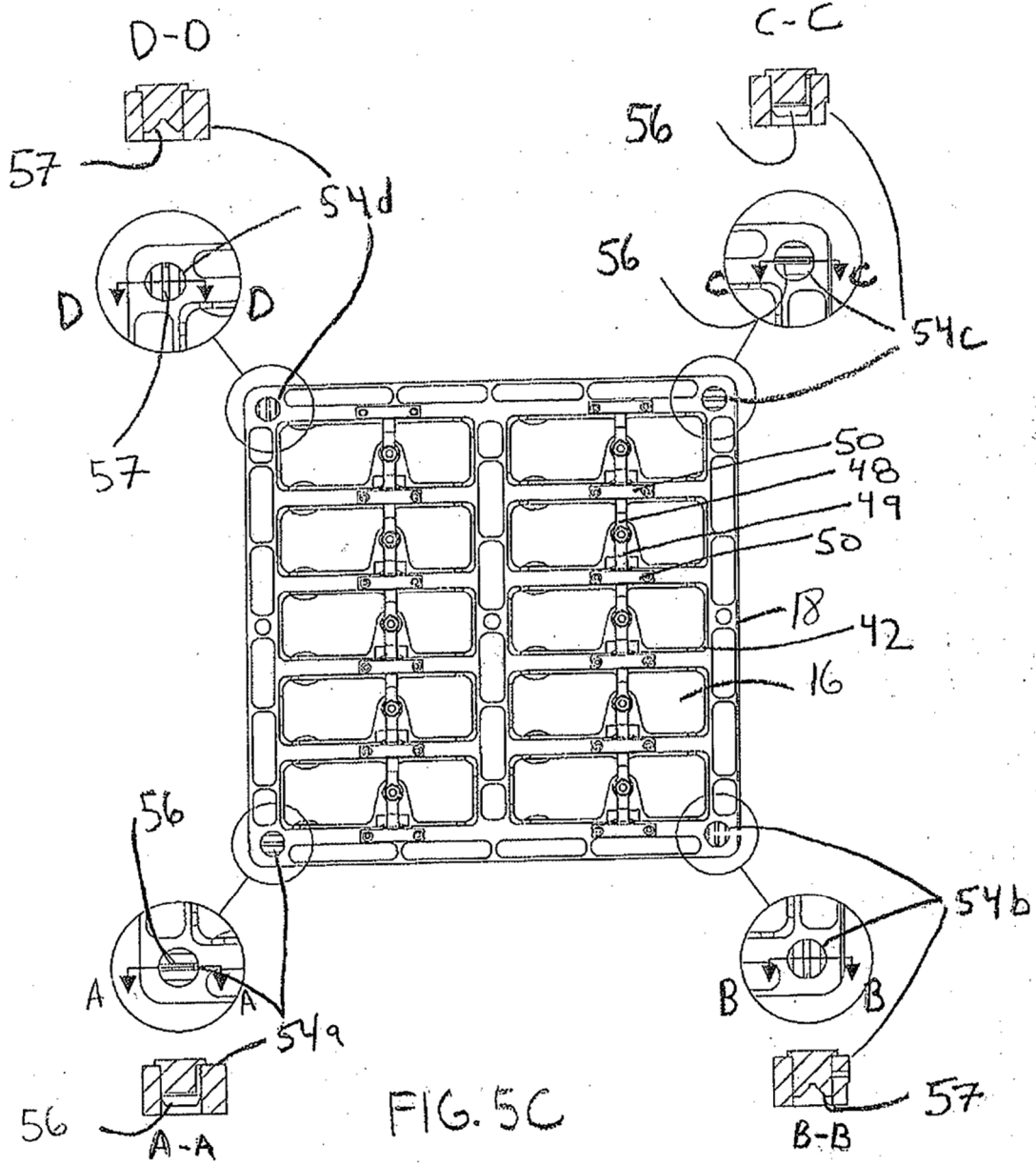


FIG. 5C

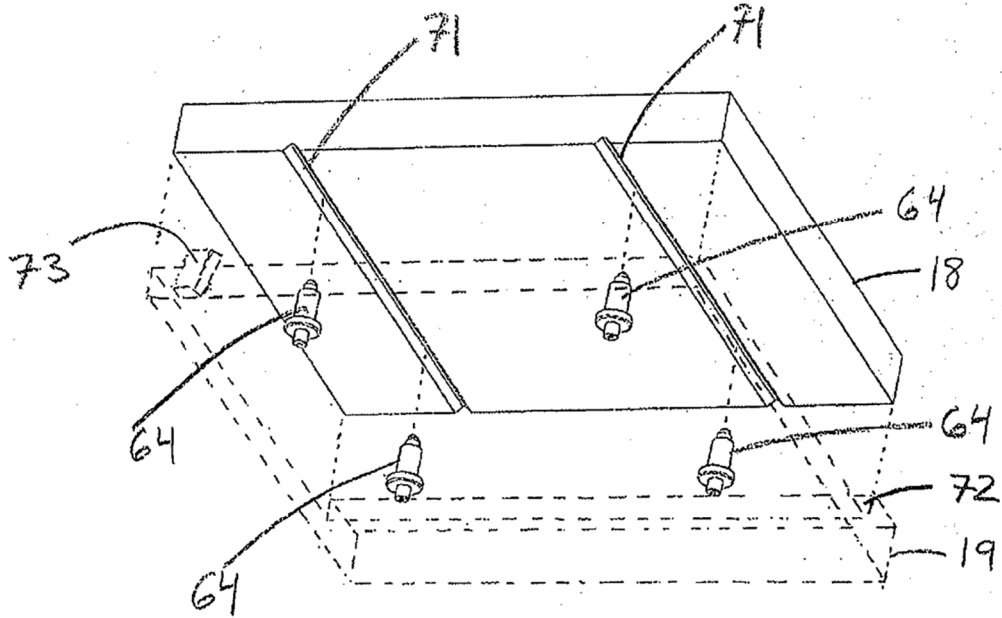
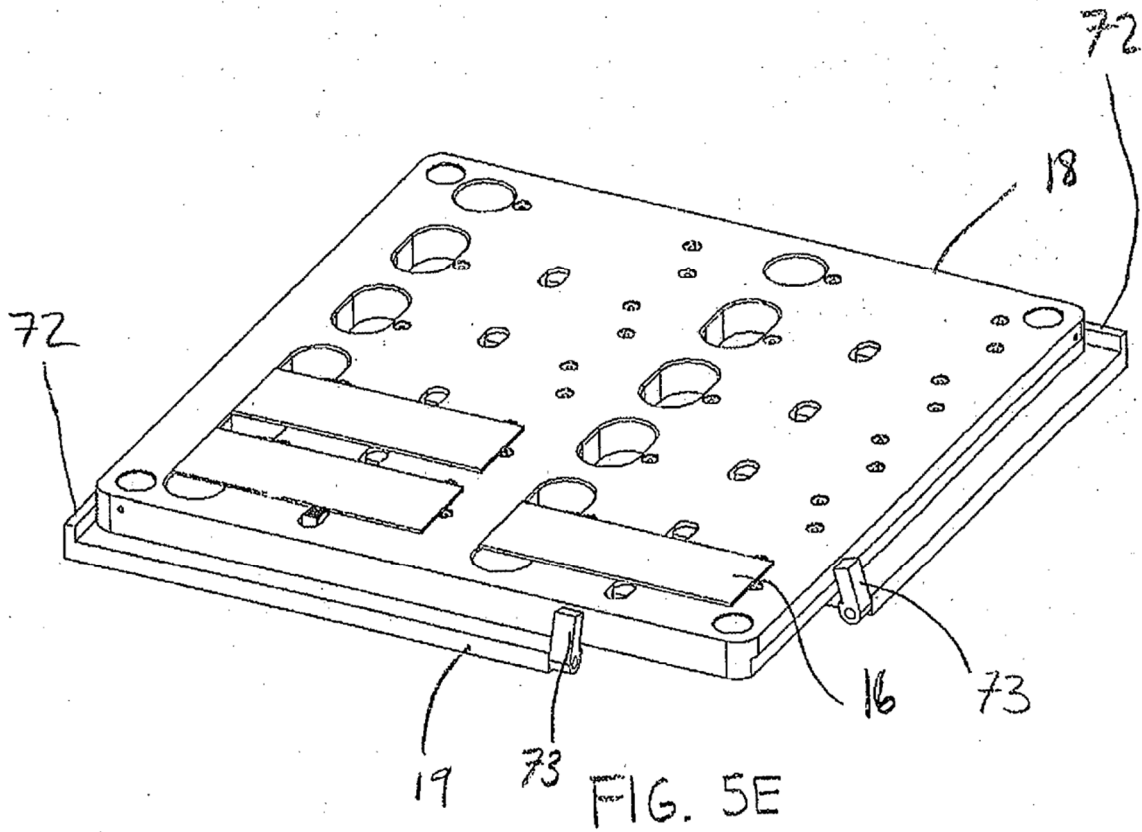


FIG. 5D



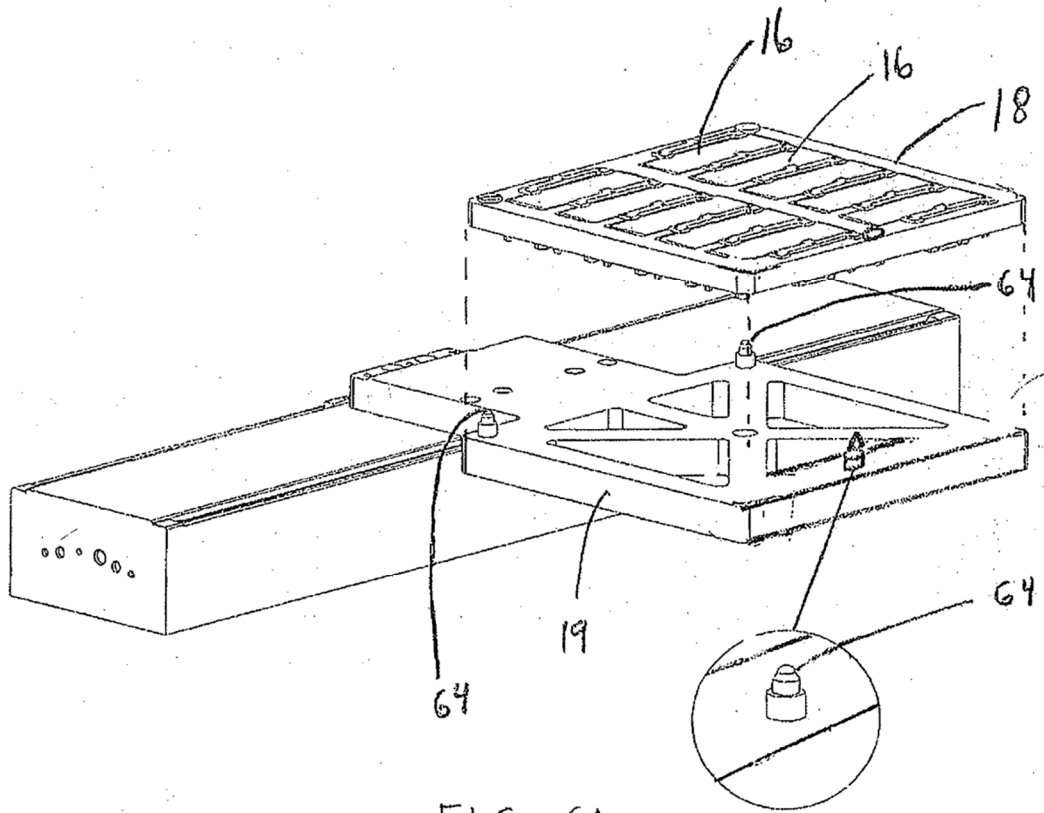


FIG. 6A

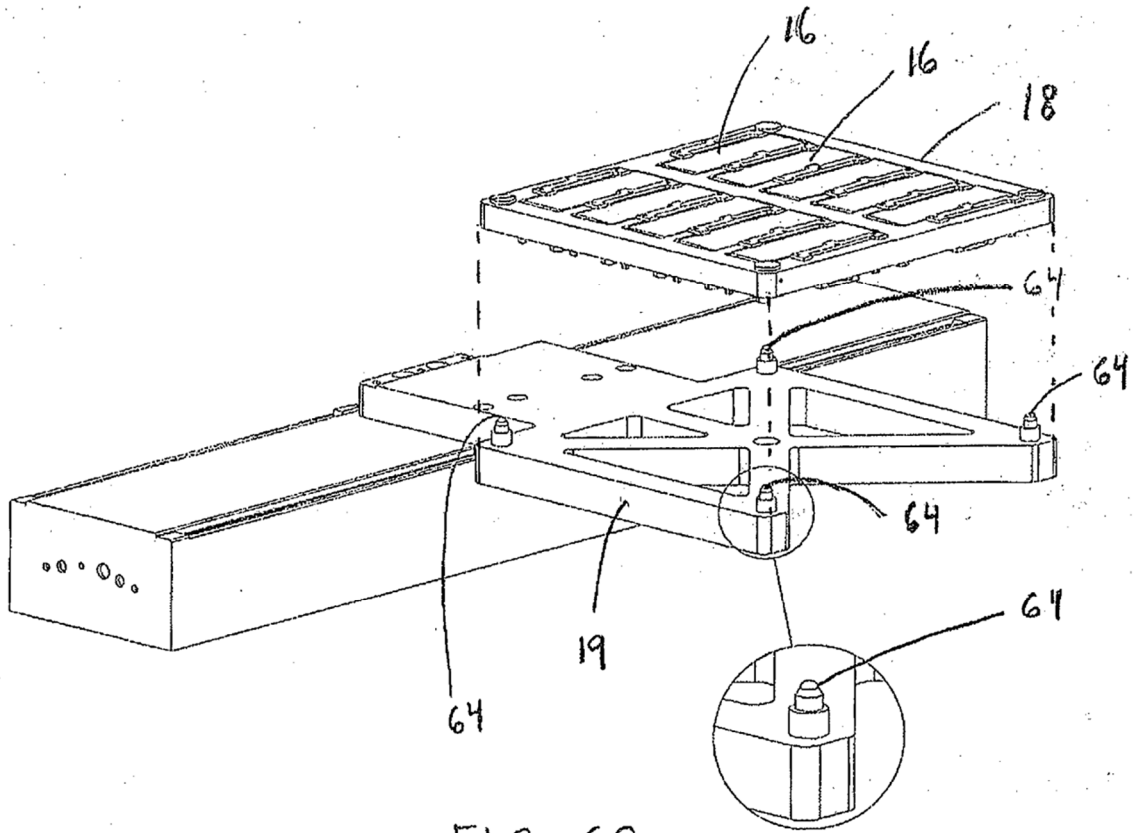


FIG. 6B

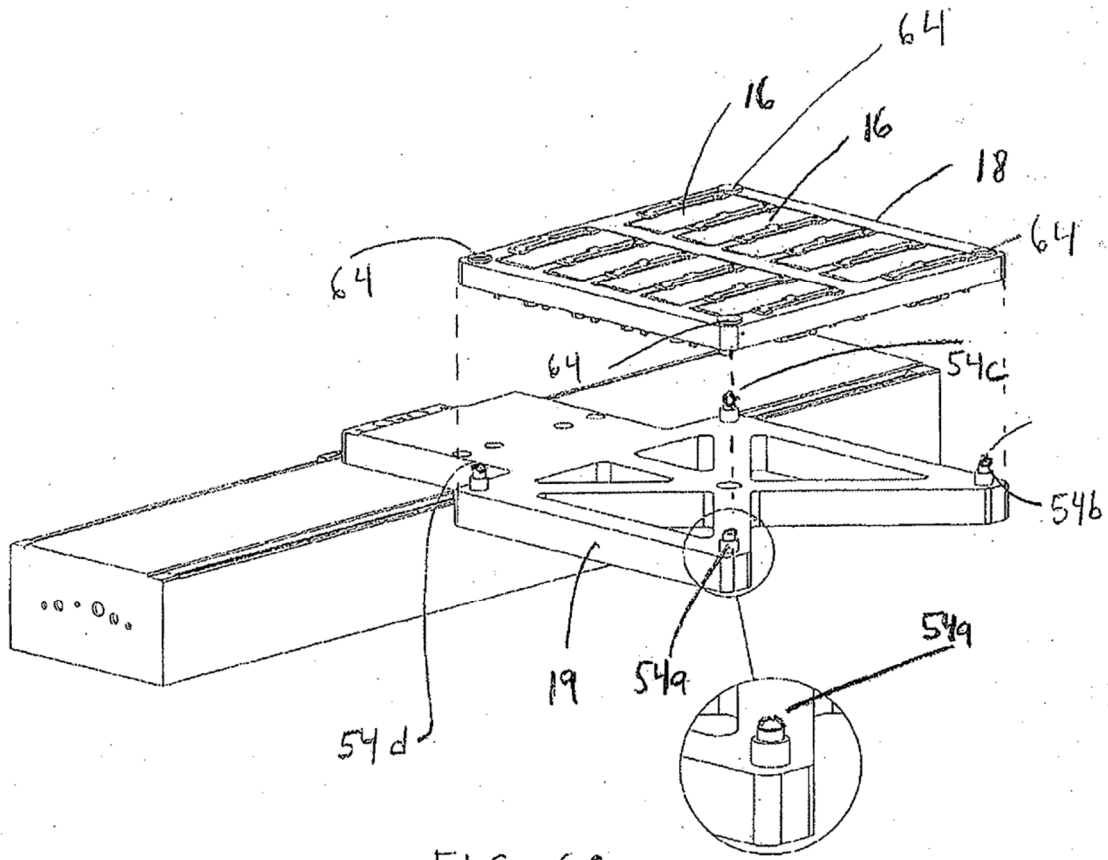
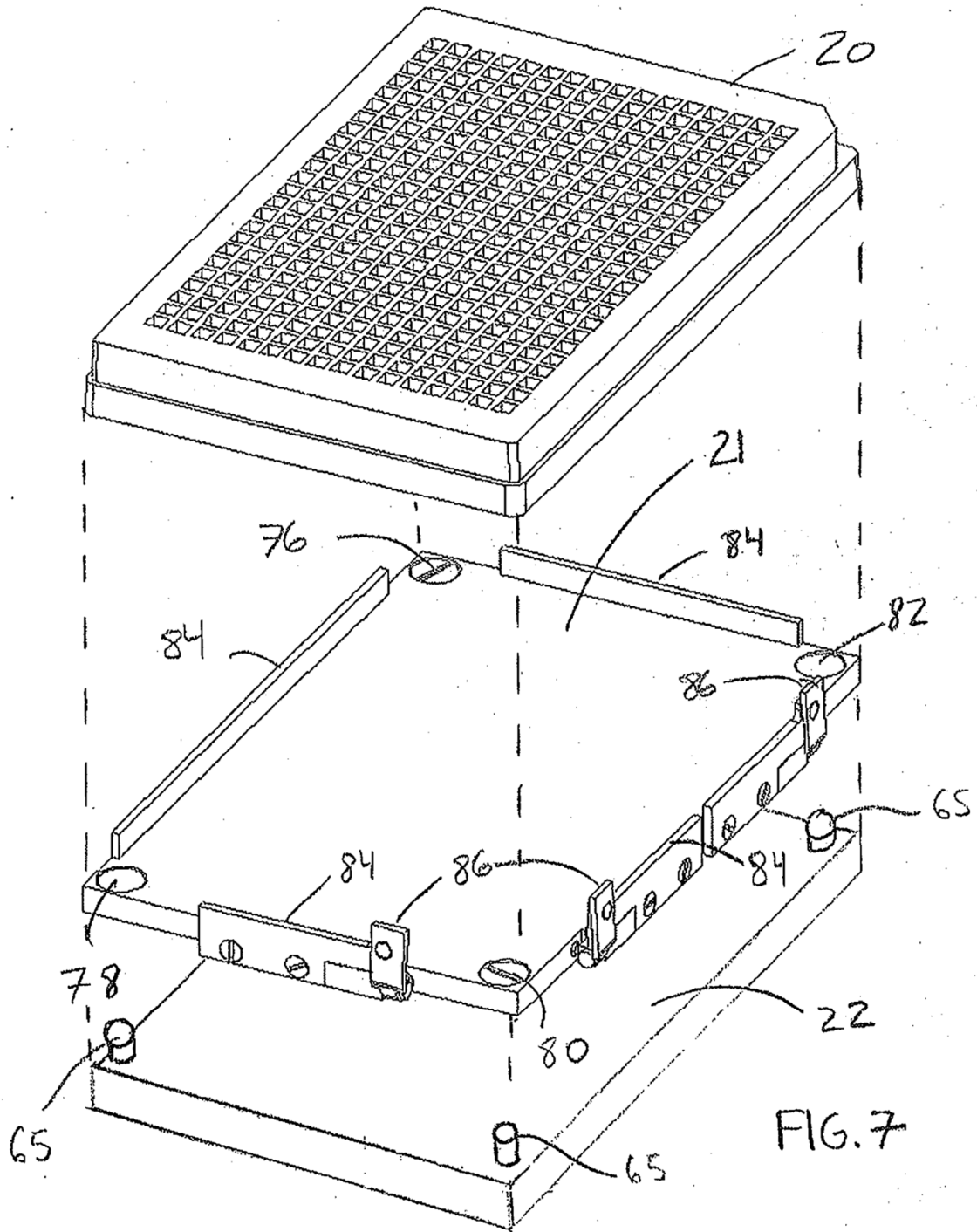


FIG. 6C



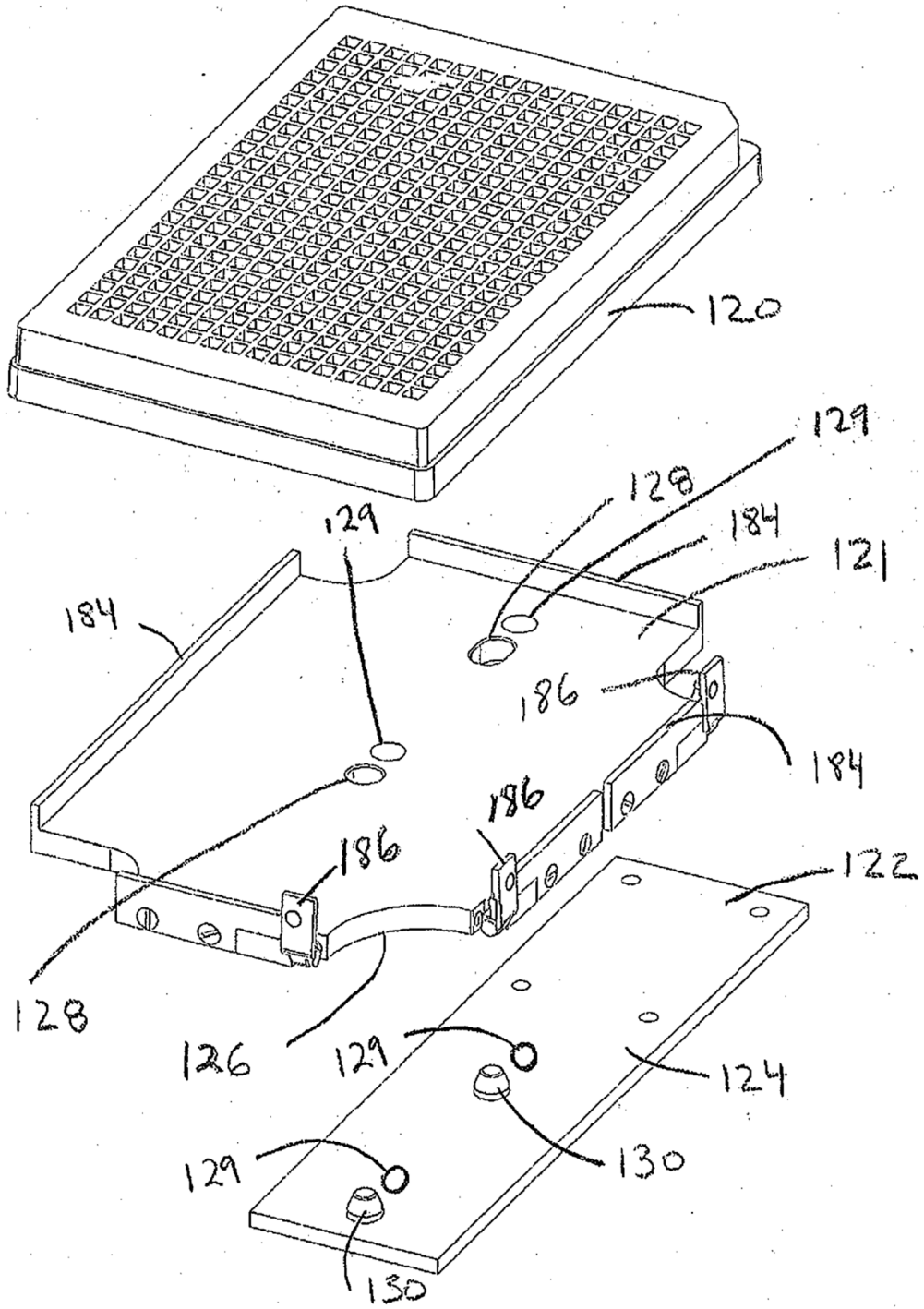
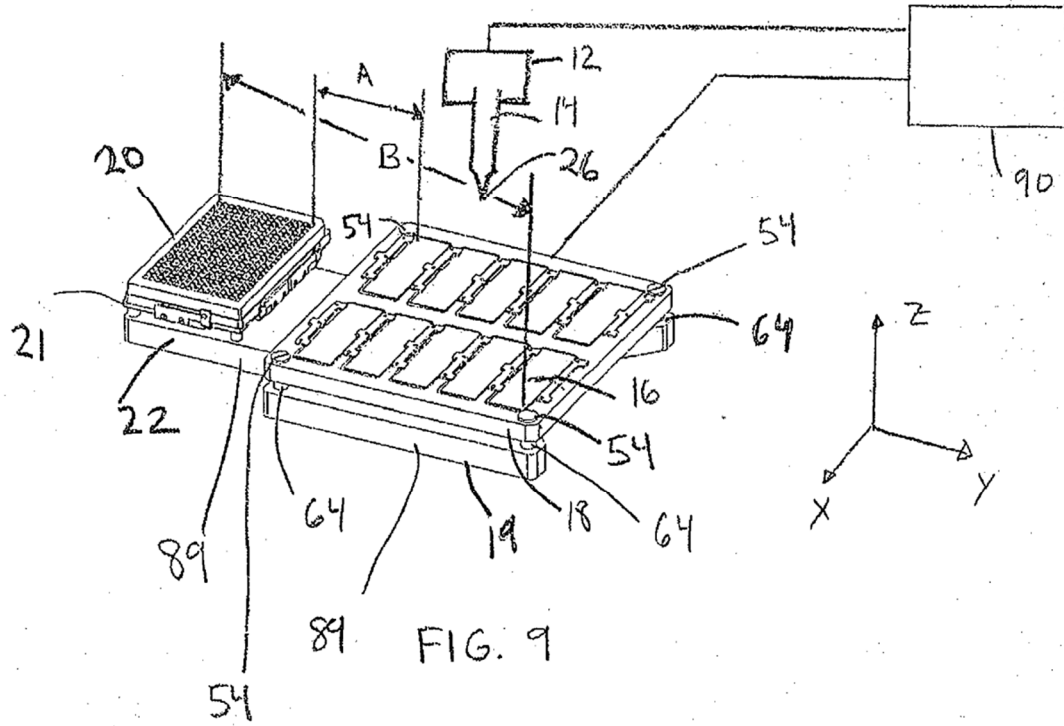


FIG. 8



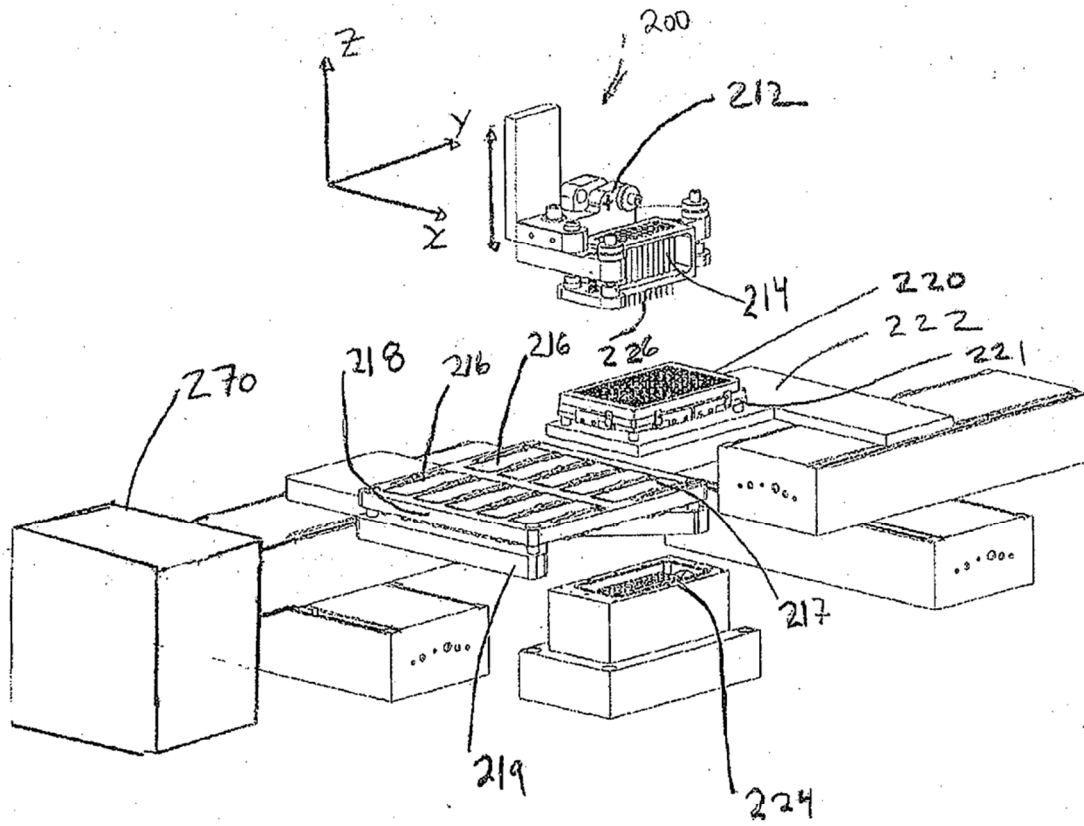


FIG. 10

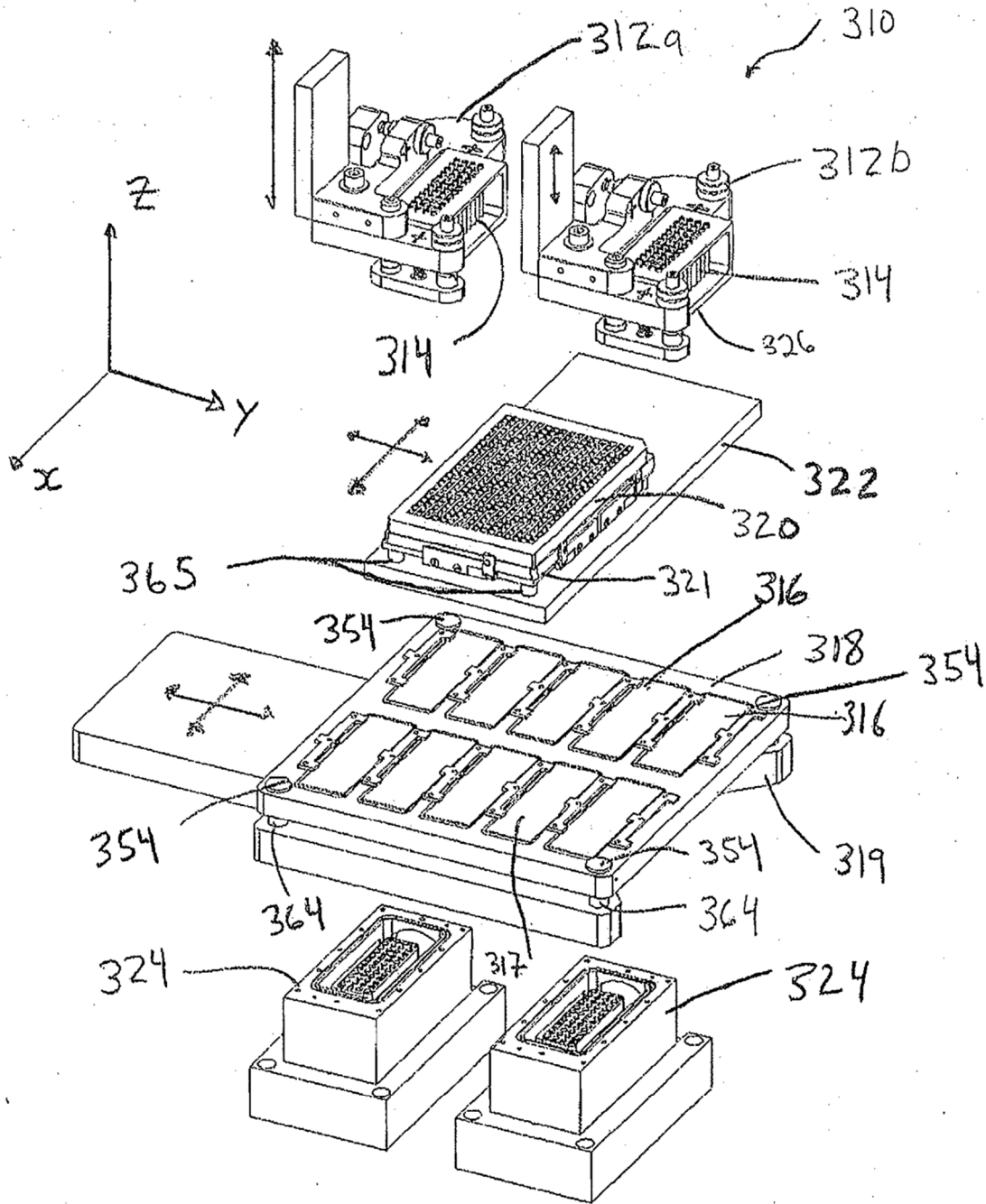


FIG. 11

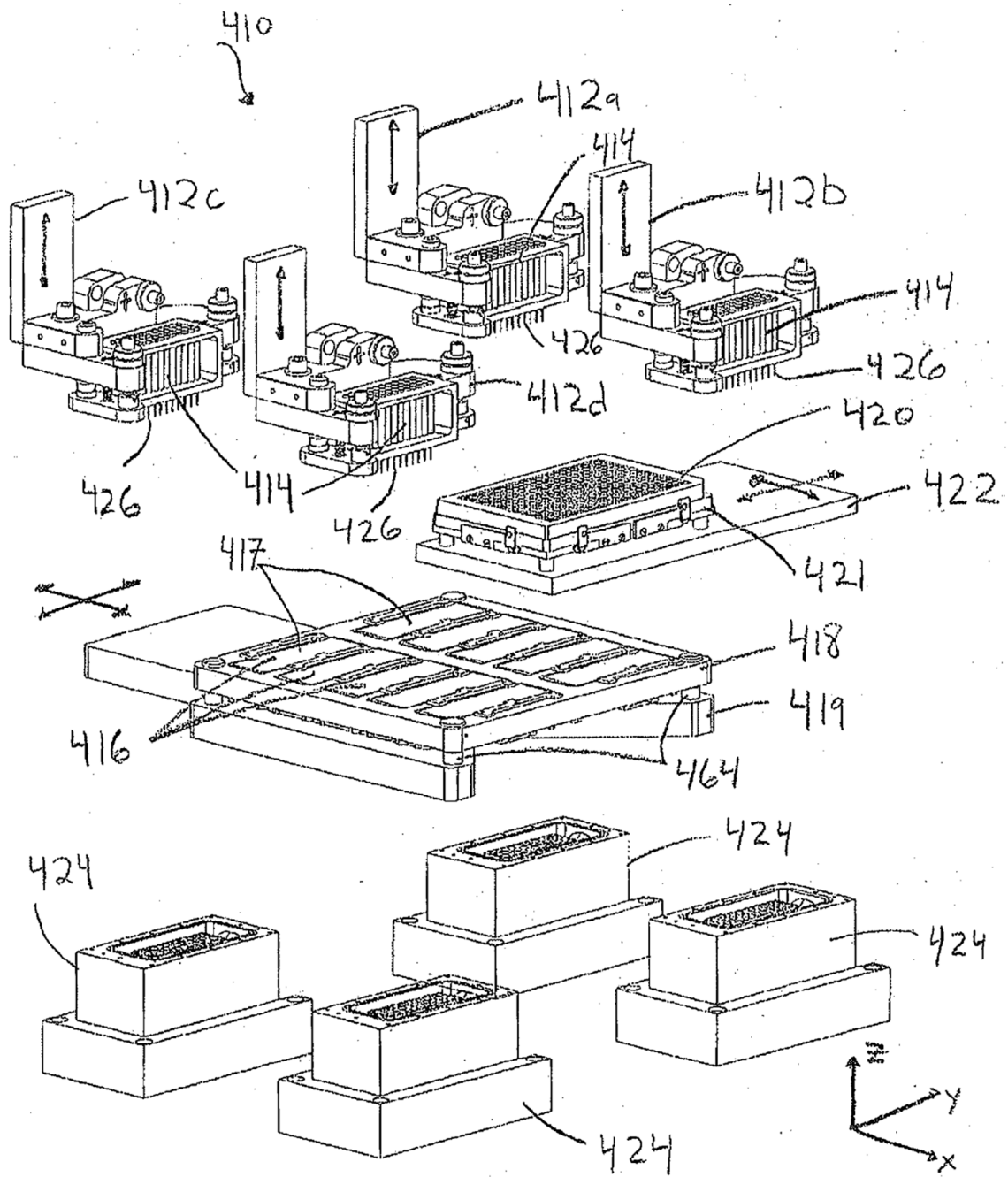


FIG. 12

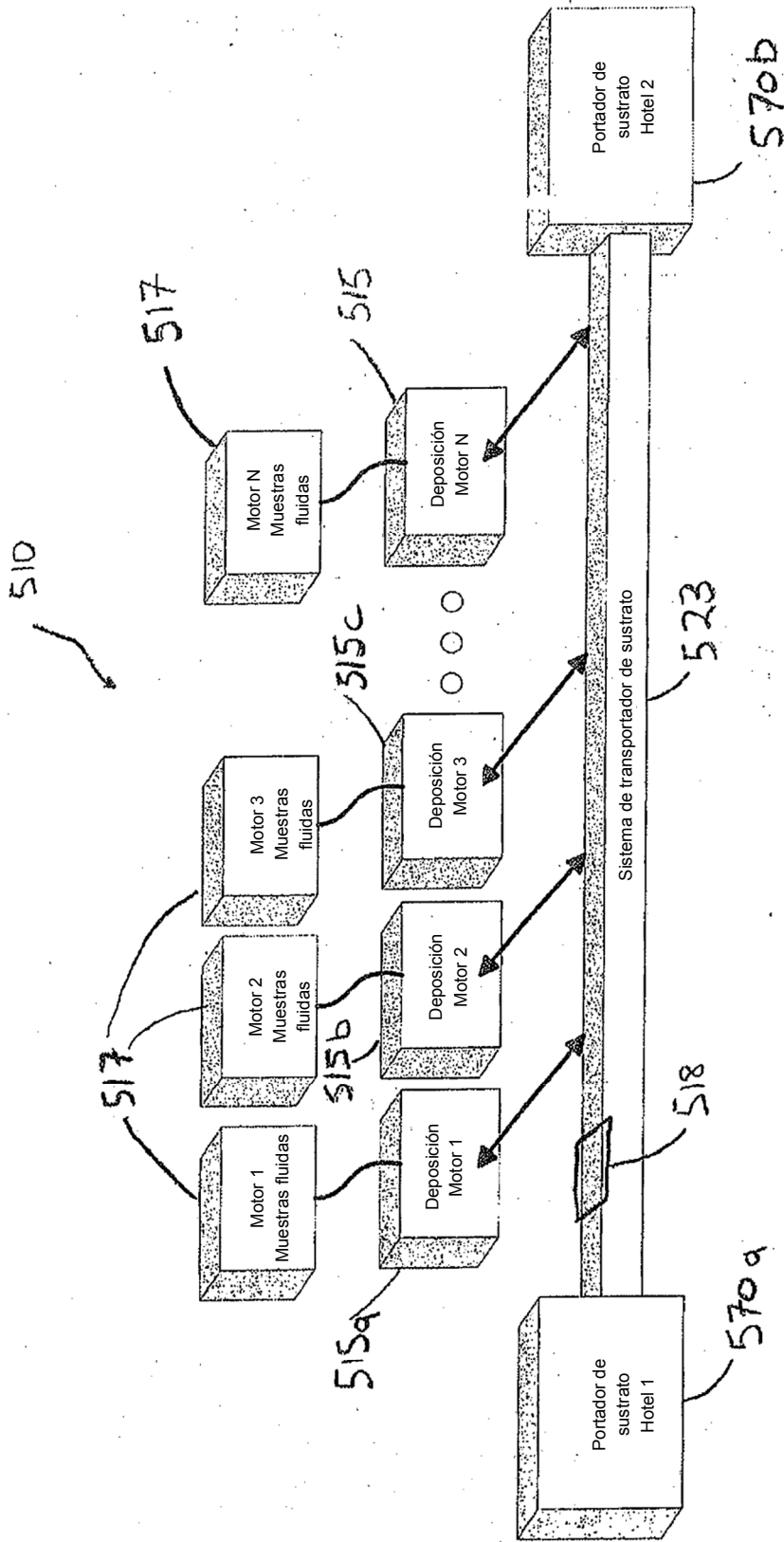


FIG. 13

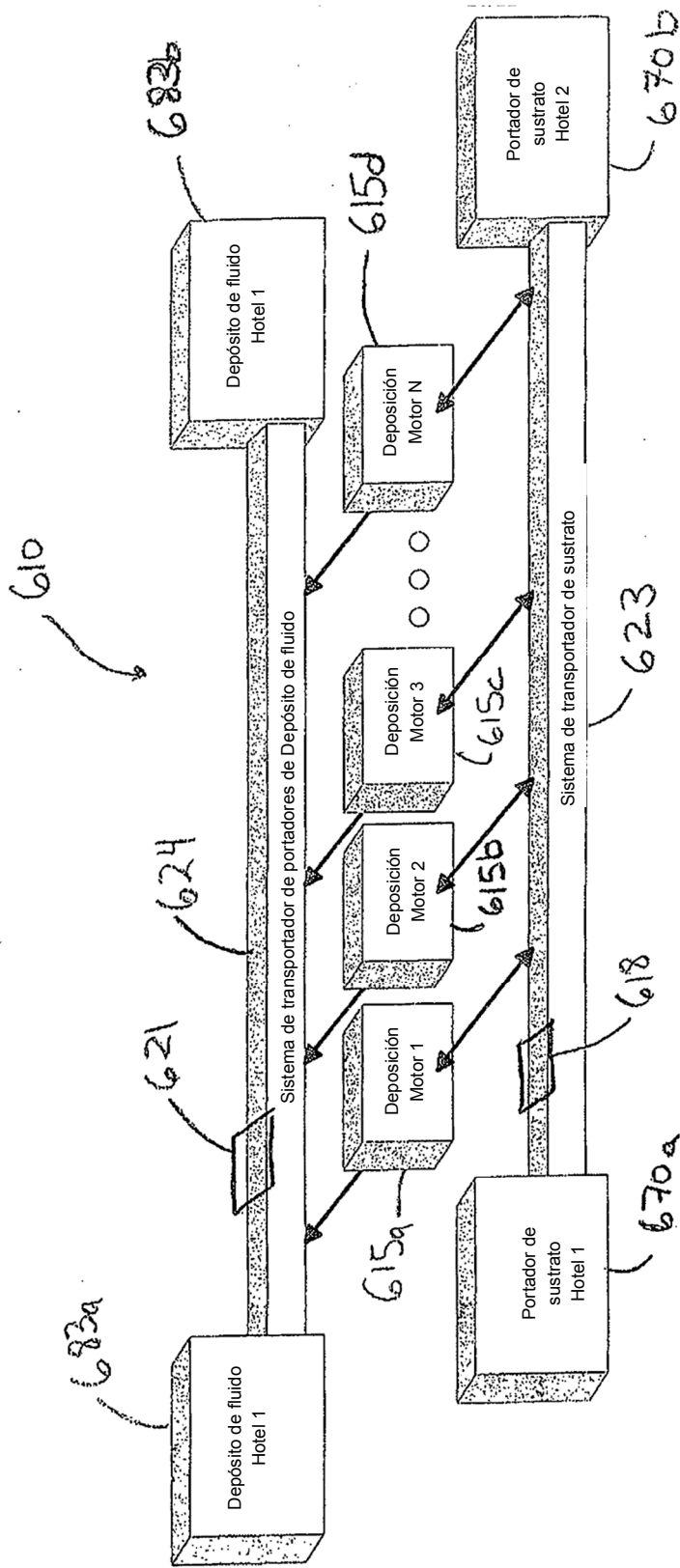
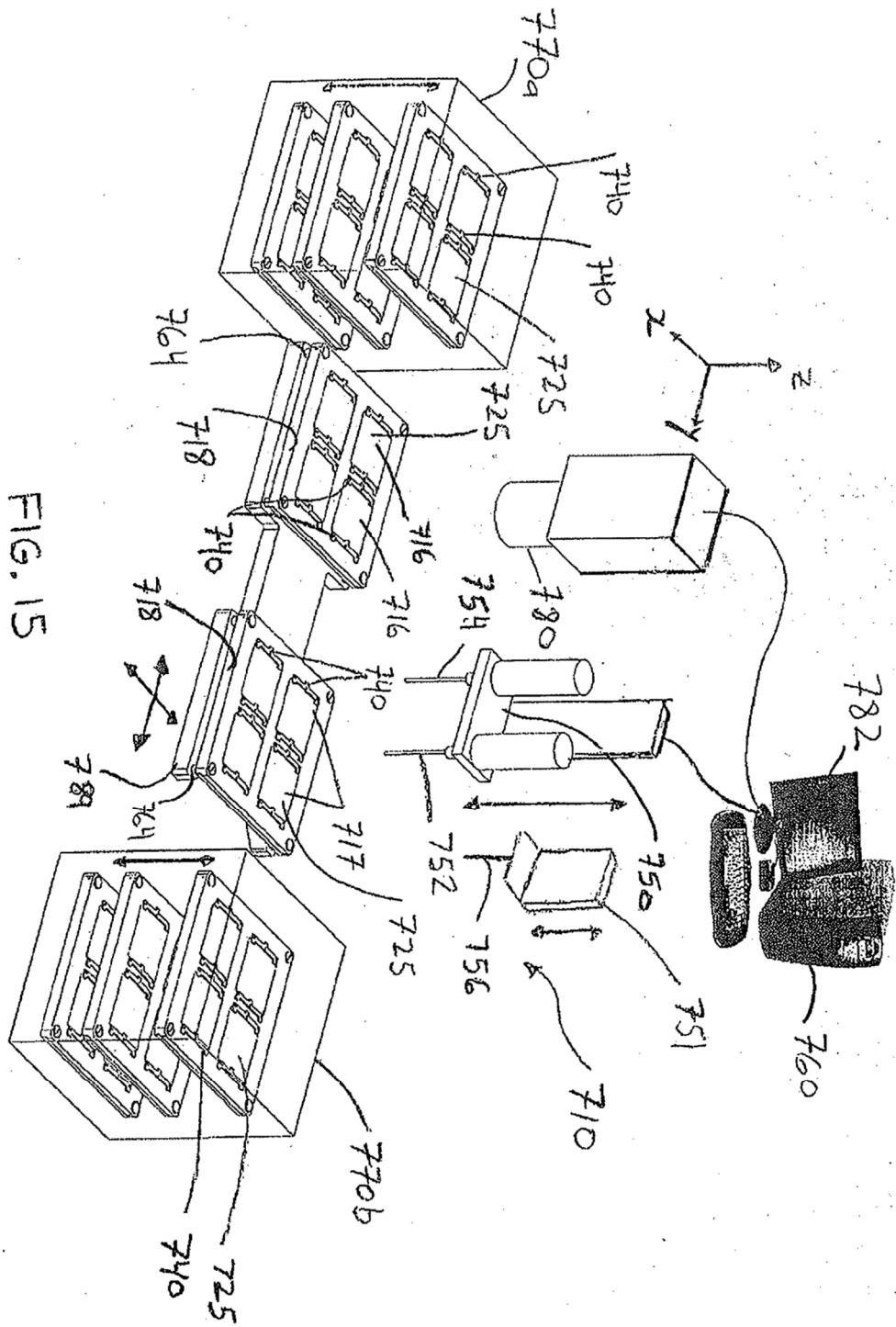


FIG. 14



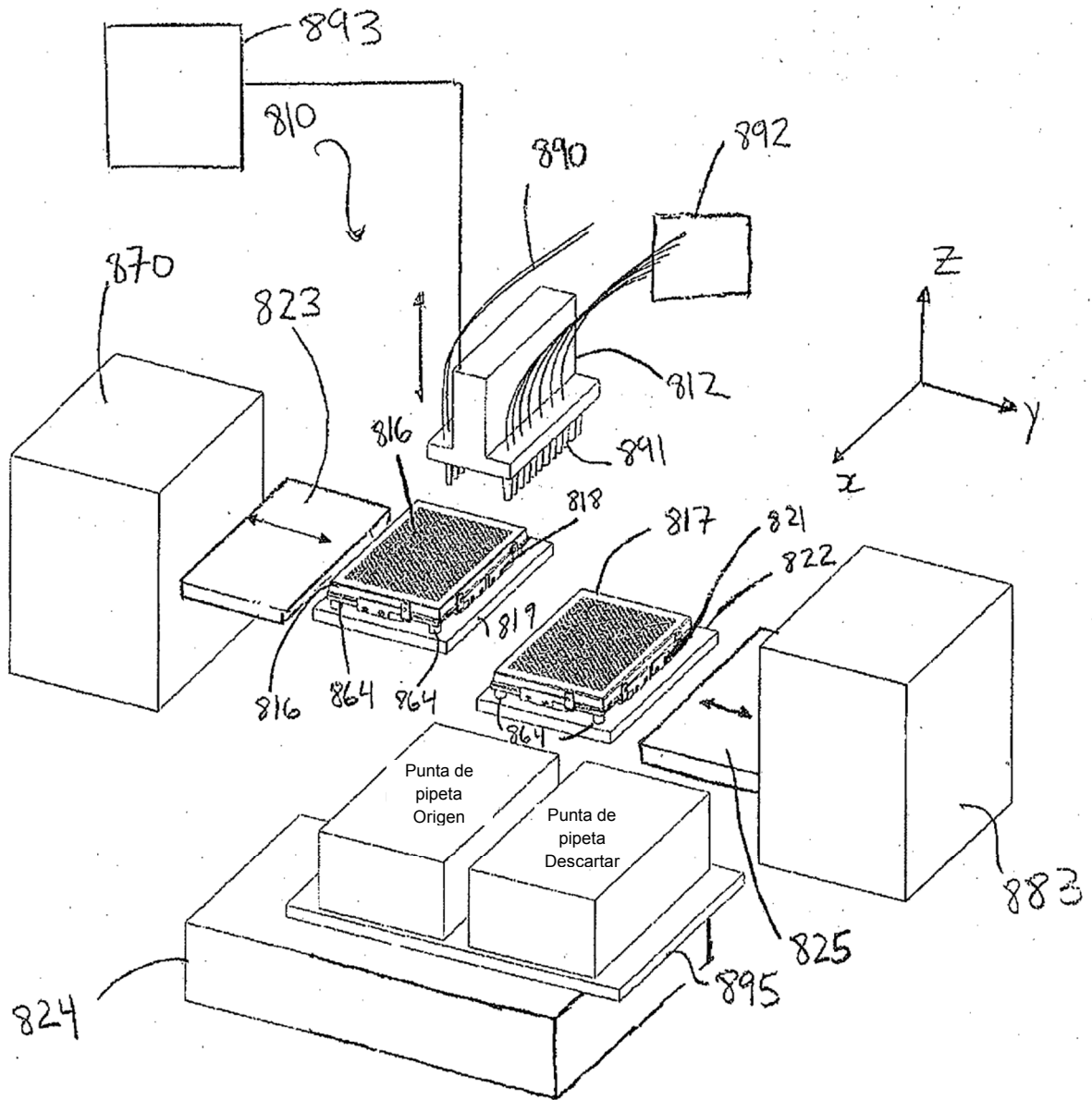


FIG. 16