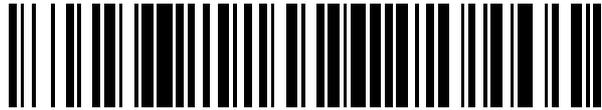


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 445**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2001 E 10185066 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2388074**

54 Título: **Dispositivos, sistemas y métodos mejorados para el tratamiento de muestras**

30 Prioridad:

28.06.2000 US 214642 P
28.06.2000 US 214508 P
02.10.2000 US 237051 P
06.01.2001 US 260063 P
18.04.2001 US 284637 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2014

73 Titular/es:

3M INNOVATIVE PROPERTIES CO. (100.0%)
3M Center P.O. Box 33427
St. Paul, MN 55133-3427 , US

72 Inventor/es:

BEDINGHAM, WILLIAM;
ROBOLE, BARRY W.;
RAJAGOPAL, RAJ y
SESHADRI, KANNAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 449 445 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

Dispositivos, sistemas y métodos mejorados para el tratamiento de muestras

La presente invención se refiere a métodos para el procesamiento de materiales de muestra, tales como los métodos utilizados para amplificar materiales genéticos, etc.

5 Muchas diferentes reacciones químicas, bioquímicas, y otras, son sensibles a las variaciones de temperatura. Los ejemplos de procesos térmicos en el área de la amplificación genética incluyen, pero no se limitan a, Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), secuenciación de Sanger, etc. Las reacciones pueden ser mejoradas o inhibidas basándose en las temperaturas de los materiales implicados. Aunque puede ser posible procesar muestras individualmente y obtener resultados precisos de muestra a muestra, el procesamiento individual puede ser lento y costoso.

10 Un enfoque para reducir el tiempo y el coste del procesamiento térmico de múltiples muestras es la utilización un dispositivo que incluye múltiples cámaras en las que se pueden procesar simultáneamente diferentes porciones de una muestra o muestras diferentes. Cuando se realizan múltiples reacciones en diferentes cámaras, sin embargo, un problema importante puede ser un control preciso de la uniformidad de temperatura cámara a cámara. Las variaciones de temperatura entre las cámaras pueden dar lugar a resultados erróneos o inexactos. En algunas reacciones, por ejemplo, puede ser crítico controlar las temperaturas cámara a cámara dentro del intervalo de $\pm 1^\circ\text{C}$ o menos para obtener resultados precisos.

15 La necesidad de un control preciso de la temperatura puede manifestarse como la necesidad de mantener una temperatura deseada en cada una de las cámaras, o puede implicar un cambio en la temperatura, p. ej., subir o bajar la temperatura en cada una de las cámaras hasta un punto de ajuste deseado. En reacciones que implican un cambio en la temperatura, la velocidad o tasa a las que cambia la temperatura en cada una de las cámaras también pueden plantear un problema. Por ejemplo, las transiciones de temperatura lentas pueden ser problemáticas si se producen reacciones secundarias no deseadas a temperaturas intermedias. Alternativamente, las transiciones de temperatura demasiado rápidas pueden causar otros problemas. Como resultado, otro problema que se puede encontrar es una tasa de transición de temperatura cámara a cámara comparable.

20 Además de la uniformidad de temperatura cámara a cámara y la tasa de transición de temperatura cámara a cámara comparable, puede encontrarse otro problema en aquellas reacciones en las que se requiere ciclación térmica es la velocidad global de todo el procedimiento. Por ejemplo, se pueden requerir múltiples transiciones entre las temperaturas superior e inferior. Alternativamente, se puede requerir una variedad de transiciones (hacia arriba y/o hacia abajo) de entre tres o más temperaturas deseadas. En algunas reacciones, p. ej., reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la ciclación térmica se debe repetir hasta treinta o más veces. Los dispositivos de ciclación térmica y los métodos que intentan abordar los problemas de la uniformidad de temperatura cámara a cámara y las tasas de transición de temperatura cámara a cámara comparables, sin embargo, típicamente adolecen de una falta de velocidad global -- lo que da como resultado tiempos de procesamiento prolongados que en última instancia elevan el coste de los procedimientos.

25 Uno o más de los problemas anteriores pueden estar implicados en una variedad de procesos químicos, bioquímicos y otros. Los ejemplos de algunas reacciones que pueden requerir un control preciso de temperatura cámara a cámara, tasas de transición de temperatura comparables, y/o transiciones rápidas entre temperaturas incluyen, p. ej., la manipulación de muestras de ácido nucleico para ayudar en el desciframiento del código genético. Véase, p. ej., T. Maniatis et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory (1982). Las técnicas de manipulación de ácidos nucleicos incluyen métodos de amplificación tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); métodos de amplificación de polinucleótidos diana tales como la replicación de secuencia autosostenida (3SR) y la amplificación mediada por desplazamiento de cadena (SDA); métodos basados en la amplificación de una señal unida al polinucleótido diana, tales como la amplificación de ADN de "cadena ramificada"; métodos basados en la amplificación de la sonda de ADN, tales como la reacción en cadena de la ligasa (LCR) y la amplificación de la replicasa QB (QBR); métodos basados en la transcripción, tales como la transcripción activada por ligación (LAT) y la amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA); y otros diversos métodos de amplificación, tales como la reacción de reparación en cadena (RCR) y la reacción de sondas cíclicas (CPR). Otros ejemplos de técnicas de manipulación de ácidos nucleicos incluyen, p. ej., la secuenciación de Sanger, los análisis de unión al ligando, etc.

30 Un ejemplo común de una reacción en la que pueden estar implicados todos los problemas comentados anteriormente es la amplificación mediante PCR. Los equipos de ciclación térmica tradicionales para la realización de la PCR utilizan microcubetas poliméricas que se insertan individualmente en orificios en un bloque de metal. Las temperaturas de la muestra se ciclan a continuación entre temperaturas bajas y altas, p. ej., 55°C y 95°C para los procesos de PCR. Cuando se utiliza un equipo tradicional de acuerdo con los métodos tradicionales, la alta masa térmica de los equipos de ciclación térmica (que incluyen típicamente el bloque de metal y un bloque de tapa calentada) y la conductividad térmica relativamente baja de los materiales poliméricos utilizados para las microcubetas da como resultado procesos que puede requerir dos, tres o más horas para completar una amplificación mediante PCR típica.

Un intento de abordar los tiempos de ciclación térmica relativamente largos en la amplificación por PCR implica el uso de un dispositivo que integra 96 micropocillos y canales de distribución en una sola tarjeta polimérica. La integración de 96 pocillos en una sola tarjeta no aborda los problemas relacionados con la carga de forma individual de cada cubeta de muestra en el bloque térmico. Este enfoque, sin embargo, no aborda las cuestiones de ciclación térmica tales como la alta masa térmica del bloque de metal y tapa calentada o la conductividad térmica relativamente baja de los materiales poliméricos utilizados para formar la tarjeta. Además, la masa térmica de la estructura de la tarjeta de integración puede ampliar los tiempos de ciclación térmica. Otro problema potencial de este enfoque es que si la tarjeta que contiene los pocillos de la muestra no se ha colocado precisamente en el bloque de metal, se pueden experimentar temperaturas de pocillo a pocillo desiguales, ocasionando resultados inexactos del ensayo.

Otro problema que se puede experimentar en muchos de estos enfoques es que el volumen de material de muestra puede ser limitado y/o el coste de los reactivos que se van a utilizar en conexión con los materiales de muestra también puede ser limitado y/o costoso. Como resultado, existe el deseo de usar pequeños volúmenes de materiales de muestra y reactivos asociados. Cuando se utilizan pequeños volúmenes de estos materiales, sin embargo, se pueden experimentar problemas adicionales relacionados con la pérdida de material de muestra y/o volumen de reactivo a través de vaporización, etc. a medida que los materiales de muestra son, p. ej., cicladados térmicamente.

Otro problema experimentado en la preparación de muestras acabadas (p. ej., muestras aisladas o purificadas de, p. ej., materiales de ácidos nucleicos tales como ADN, ARN, etc.) de origen humano, animal, vegetal, o bacteriano a partir de materias primas de muestra (p. ej., sangre, tejido, etc.) es el número de etapas de procesamiento térmico y otros métodos que se deben realizar para obtener el producto final deseado (p. ej., materiales de ácido nucleico purificados). En algunos casos, se deben realizar una serie de diferentes procesos térmicos, además de la filtración y otras etapas de proceso, para obtener las muestras finales deseadas. Además de padecer los problemas de control térmico comentados anteriormente, todos o algunos de estos procesos pueden requerir la atención de profesionales altamente cualificados y/o equipos costosos. Además, el tiempo requerido para completar todas las diferentes etapas del proceso puede ser de días o semanas, dependiendo de la disponibilidad de personal y/o equipos.

Un ejemplo se encuentra en la preparación de una muestra acabada (p. ej., materiales de ácidos nucleicos purificados) de una muestra de partida (p. ej., una muestra bruta tal como sangre, producto lisado bacteriano, etc.). Para obtener una muestra purificada de los materiales deseados a altas concentraciones, la muestra de partida debe ser preparada para, p. ej., PCR, después de lo cual se realiza el proceso de PCR para obtener un producto de reacción de PCR común deseado. El producto de reacción de PCR común se debe preparar a continuación para, p. ej., secuenciación de Sanger, seguido de la realización del procedimiento de secuenciación de Sanger. Después de eso, el producto de secuenciación de Sanger multiplexado se debe desmultiplexar. Después de la demultiplexación, el producto de secuenciación de Sanger acabado está listo para su posterior procesamiento. Esta secuencia de eventos puede, sin embargo, haberse producido durante días o incluso semanas. Además, la naturaleza técnica de los procesos requiere de personal altamente cualificado para obtener resultados precisos.

Los enfoques en el uso de dispositivos basados en discos para integrar diversas etapas de procesamiento térmico en un único dispositivo adolecen de numerosas desventajas, incluyendo el uso de sustratos de silicio de alto coste y la incorporación de sistemas de calentamiento y/o refrigeración de alto coste integrados en los discos. Como resultado, el coste de los discos puede ser prohibitivo para su uso generalizado. Véanse, p. ej., las Publicaciones internacionales WO 98/07019 y WO 99/09394.

La presente invención proporciona métodos para el procesamiento de materiales de muestra. Los materiales de muestra pueden estar localizados en una pluralidad de cámaras de procesamiento en el dispositivo, que se hace girar durante el calentamiento de los materiales de muestra. La rotación puede proporcionar una variedad de ventajas sobre los métodos, sistemas y dispositivos de procesamiento de muestras conocidos.

Una ventaja de la rotación del dispositivo durante el calentamiento del material de muestra en las cámaras de procesamiento es que, a medida que la temperatura de los materiales de muestra se eleva y se forma vapor, típicamente intenta moverse corriente arriba, es decir, hacia el eje de rotación del dispositivo. Sin embargo, una vez fuera de las cámaras de procesamiento, los materiales vaporizados tienden a condensarse a medida que se enfrían. Los materiales de muestra condensados son devueltos a las cámaras de muestra debido a las fuerzas centrífugas proporcionadas por la rotación. Como resultado, la rotación durante el calentamiento ayuda a retener los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento durante el calentamiento - una ventaja que puede ser especialmente significativa cuando se usan pequeños volúmenes de materiales de muestra y/o reactivos.

Otra ventaja puede incluir, p. ej., una mayor refrigeración por convección a medida que el dispositivo gira durante el procesamiento. Como resultado, el enfriamiento de los materiales de muestra puede ser acelerado sin depender exclusivamente de sistemas más complejos que incluyen, p. ej., elementos Peltier, etc. para proporcionar la supresión de la energía térmica de los materiales de muestra.

Otra ventaja potencial de la rotación del dispositivo mientras se calienta el material de muestra es que se puede mejorar el control sobre el calentamiento de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento. Por

ejemplo, el aumento de la velocidad de rotación del dispositivo puede mejorar el control del calentamiento esencialmente amortiguando el aumento de temperatura del material de muestra (p. ej., aumentando la refrigeración convectiva durante el proceso de calentamiento). También se puede utilizar el cambio de la velocidad de rotación del dispositivo para, p. ej., controlar la cantidad de energía que llega a cada una de las cámaras de procesamiento.

- 5 Otra ventaja potencial es que la uniformidad de la temperatura del material de muestra en las diferentes cámaras de procesamiento también se puede mejorar mediante la rotación del dispositivo durante el calentamiento. Por ejemplo, cuando el calentamiento se lleva a cabo dirigiendo energía electromagnética a las estructuras térmicas en una placa de base sobre la que está girando el dispositivo, la rotación puede ser útil, p. ej., para evitar un calentamiento desigual debido a los puntos calientes generados por la fuente de energía electromagnética.
- 10 Otras ventajas de los métodos de la presente invención incluyen la capacidad para llevar a cabo el procesamiento térmico complejo en materiales de muestra de una manera que reduce la variabilidad de los resultados debido, p. ej., a error humano. Además, con respecto al tratamiento de materiales biológicos para, p. ej., la amplificación genética, esta ventaja puede ser lograda por los operarios que tienen un nivel de conocimiento práctico relativamente bajo en comparación con el nivel de conocimiento práctico superior de los operarios necesarios para llevar a cabo los
- 15 métodos utilizados actualmente.

Como se comentó anteriormente, las ventajas de control térmico de los métodos de la presente invención pueden incluir uniformidad de temperatura cámara a la cámara, tasas de transición de temperatura cámara a cámara comparables, y aumento de la velocidad a la que se puede añadir o retirar energía térmica de las cámaras de procesamiento. Entre las características del dispositivo que pueden contribuir a estas ventajas de control térmico se encuentran la inclusión de una capa reflectante (p. ej., metálica) en el dispositivo, estructuras deflectoras para ayudar a la eliminación de la energía térmica del dispositivo, y baja masa térmica del dispositivo. Mediante la

20 inclusión de indicadores y/o absorbedores térmicos en los dispositivos, se puede lograr un mayor control sobre la temperatura de la cámara incluso cuando el dispositivo gira durante el procesamiento.

En aquellas realizaciones que incluyen cámaras de procesamiento conectadas en las que pueden realizarse secuencialmente diferentes procesos en una muestra de partida, la presente invención puede proporcionar una solución integrada a la necesidad de obtener un producto final deseado a partir de una muestra de partida a pesar de que se requieren múltiples procesos térmicos para obtener el producto acabado.

25

En otras realizaciones en las que las cámaras de procesamiento se multiplexan a partir de una cámara de carga (en la que se carga la muestra de partida), puede ser posible obtener múltiples muestras acabadas a partir de una sola muestra de partida. Esas múltiples muestras acabadas pueden ser los mismos materiales en los que las cámaras de procesamiento multiplexadas están diseñadas para proporcionar las mismas muestras acabadas. Alternativamente, las múltiples muestras acabadas pueden ser muestras diferentes que se obtienen a partir de una sola muestra de

30 partida.

Para aquellas realizaciones de los dispositivos que incluyen los canales de distribución formados en una capa metálica, la ductilidad de la capa metálica puede proporcionar una ventaja adicional ya que puede ser posible cerrar o aplastar los canales de distribución seleccionados para adaptar los dispositivos a los protocolos de ensayo específicos, ajustar volúmenes de material de muestra más pequeños, etc. También puede ser ventajoso aislar las cámaras de procesamiento mediante el cierre o aplastamiento de los canales de distribución después de la distribución de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento.

35

Para aquellas realizaciones que incluyen una capa reflectante que forma una porción de cada una de las cámaras de procesamiento deseadas, la presente invención también puede proporcionar la ventaja de mejorar la fuerza de la señal cuando las muestras contenidas en las cámaras de procesamiento se controlan para señales fluorescentes u otras señales de energía electromagnética. La intensidad de la señal se puede mejorar si la capa reflectante (p. ej., metálica) refleja la energía electromagnética que está siendo controlada en lugar de absorber la energía o permitir que ésta sea transmitida lejos de un detector. La intensidad de la señal puede ser incluso mejorada adicionalmente si la capa metálica está formada en una forma que actúa como un reflector de enfoque (p. ej., reflector parabólico). Si la energía electromagnética utilizada para interrogar y/o calentar materiales en las cámaras de procesamiento es reflejada por la capa reflectante, en ese caso esa capa también puede mejorar la eficacia de los procesos de interrogación y calentamiento duplicando de forma eficaz la longitud de la trayectoria de la energía electromagnética a través de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento.

40

45

50

Una ventaja adicional de las realizaciones de la invención que incluyen una capa metálica es la resistencia relativamente alta a la razón de espesor proporcionada por la capa metálica. Esto se puede verificar concretamente cuando se compara con dispositivos que se basan únicamente en materiales poliméricos para construir los dispositivos de procesamiento térmico. Además de la resistencia física, la capa metálica también puede proporcionar propiedades de barrera beneficiosas, es decir, resistencia a la permeabilidad al vapor de agua. Otra ventaja que también puede ser proporcionada por una capa metálica es su susceptibilidad a la perforación sin fractura para introducir materiales en, p. ej., una cámara de carga, o retirar los materiales, p. ej., una muestra acabada, de una cámara de procesamiento.

55

Una ventaja de estas realizaciones que incluyen cámaras de filtro con tapones de captura es que se puede añadir el material de filtración apropiado para el proceso concreto que se esté realizando en el punto de uso. Por ejemplo, si el dispositivo se está utilizando para la amplificación genética, se puede liberar un material de filtración diseñado para permitir el paso de materiales de ácido nucleico de tamaños concretos a la cámara de filtro antes del procesamiento de los materiales genéticos.

Las ventajas de las realizaciones que incluyen los mecanismos de válvula de la presente invención incluyen la capacidad para controlar el movimiento de materiales a través de la matriz de cámaras y conductos presentes en los dispositivos. Una ventaja adicional de los mecanismos de válvula preferidos es que no contaminan los materiales de muestra (como pueden, p. ej., las válvulas de cera). Otra de las ventajas de los mecanismos de válvula puede incluir la capacidad de abrir selectivamente las válvulas utilizando, p. ej., energía láser, mientras que los dispositivos están girando durante el procesamiento de la muestra.

Las ventajas de esas realizaciones de la invención que incluyen patrones de control incluyen la capacidad de controlar el suministro de energía electromagnética al dispositivo u otras funciones, p. ej., la detección de cambios en las cámaras de procesamiento, sin necesidad de cambios en el equipo y/o el soporte lógico utilizado en el sistema que emplea el dispositivo. Por ejemplo, la cantidad y/o longitud de onda de energía electromagnética suministrada a las cámaras y/o válvulas de proceso se pueden controlar utilizando un patrón de control en el dispositivo. Este control puede reducir aún más el error del operario asociado al uso de los dispositivos.

Según se utiliza en relación con la presente invención, "procesamiento térmico" (y sus variaciones) significa controlar (p. ej., mantener, elevar, o bajar) la temperatura de los materiales de muestra para obtener las reacciones deseadas. Como forma de procesamiento térmico, "ciclación térmica" (y sus variaciones) significa modificar secuencialmente la temperatura de los materiales de muestra entre dos o más puntos de ajuste de temperatura para obtener las reacciones deseadas. La ciclación térmica puede implicar, p. ej., ciclación entre las temperaturas superior e inferior y circulación entre la temperatura inferior, superior, y al menos una intermedia, etc.

Según se utiliza en relación con la presente invención, el término "energía electromagnética" (y sus variaciones) significa la energía electromagnética (independientemente de la longitud de onda/frecuencia) susceptible ser liberada desde una fuente a una localización o material deseados en ausencia de contacto físico. Los ejemplos no limitantes de la energía electromagnética incluyen energía láser, radiofrecuencia (RF), radiación de microondas, energía luminosa (incluyendo el espectro ultravioleta a infrarrojo), etc. Puede ser preferible que la energía electromagnética esté limitada a la energía que cae dentro del espectro de la radiación ultravioleta a infrarroja (incluyendo el espectro visible).

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para llevar a cabo un procedimiento de ciclación térmica que proporciona un dispositivo que incluye una pluralidad de cámaras de procesamiento, definiendo cada cámara de procesamiento de la pluralidad de cámaras de procesamiento un volumen para contener material de muestra; proporciona una placa base que incluye una superficie superior, una superficie inferior, y una estructura térmica; localiza una primera superficie principal del dispositivo en contacto con la superficie superior de la placa base, en donde al menos algunas cámaras de procesamiento de la pluralidad de cámaras de procesamiento están en comunicación térmica con la estructura térmica cuando el dispositivo está en contacto con la superficie superior de la placa base; proporciona el material de muestra en la pluralidad de cámaras de procesamiento; y controla la temperatura de la estructura térmica dirigiendo la energía electromagnética a la superficie inferior de la placa base mientras giran la placa base y el dispositivo alrededor del eje de rotación, mediante lo cual se controla la temperatura del material de muestra.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para llevar a cabo un procedimiento de ciclación térmica que proporciona un dispositivo que incluye una pluralidad de cámaras de procesamiento, definiendo cada cámara de procesamiento de la pluralidad de cámaras de procesamiento un volumen para contener material de muestra; proporciona una placa base que incluye una superficie superior, una superficie inferior, y una estructura térmica que incluye al menos un módulo termoelectrónico; localiza una primera superficie principal del dispositivo en contacto con la superficie superior de la placa base, en donde la pluralidad de cámaras de procesamiento está en comunicación térmica con la estructura térmica cuando el dispositivo está en contacto con la superficie superior de la placa base; proporciona material de muestra en la pluralidad de cámaras de procesamiento; y controla la temperatura de la estructura térmica mediante el control de la temperatura de el al menos un módulo termoelectrónico mientras giran la placa base y el dispositivo alrededor del eje de rotación, en donde se controla la temperatura del material de muestra.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para llevar a cabo un procedimiento de ciclación térmica que proporciona un dispositivo que incluye una pluralidad de cámaras de procesamiento, definiendo cada cámara de procesamiento de la pluralidad de cámaras de procesamiento un volumen para contener material de muestra; proporciona material de muestra en la pluralidad de cámaras de procesamiento; dirige la energía electromagnética a la pluralidad de cámaras de procesamiento para elevar la temperatura del material de muestra en la pluralidad de cámaras de procesamiento; y hace girar el dispositivo alrededor de un eje de rotación mientras se dirige la energía electromagnética a la pluralidad de cámaras de procesamiento, en donde la temperatura del

material de muestra en la pluralidad de cámaras de procesamiento se controla a medida que el dispositivo gira alrededor del eje de rotación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de procesamiento de material de muestra que proporciona un dispositivo que incluye al menos una matriz de cámaras de procesamiento que incluye una cámara de carga y una primera cámara de procesamiento; proporciona material de muestra en la al menos una matriz de cámaras de procesamiento, proporcionándose el material de muestra en la cámara de carga de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento; mueve el material de muestra de la cámara de carga a la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento mediante la rotación del dispositivo alrededor de un eje de rotación; proporciona una placa base que incluye una superficie superior, una superficie inferior, y una estructura térmica; localiza una primera superficie principal del dispositivo en contacto con la superficie superior de la placa base, en donde la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento está en comunicación térmica con la estructura térmica cuando el dispositivo está en contacto con la superficie superior de la placa base; y controla la temperatura de la estructura térmica dirigiendo la energía electromagnética a la superficie inferior de la placa base, mientras giran la placa base y el dispositivo alrededor del eje de rotación, mediante lo cual se controla la temperatura del material de muestra.

En otro aspecto, la presente invención comprende un método para llevar a cabo un procedimiento de ciclación térmica que proporciona un dispositivo que incluye una pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, incluyendo cada matriz de cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento una cámara de carga y una primera cámara de procesamiento; proporciona una placa base que incluye una superficie superior, una superficie inferior, y una estructura térmica que incluye al menos un módulo termoelectrico; localiza una primera superficie principal del dispositivo en contacto con la superficie superior de la placa base, en donde la primera cámara de procesamiento de al menos una matriz cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento está en comunicación térmica con la estructura térmica cuando el dispositivo está en contacto con la superficie superior de la placa base; proporciona material de muestra en al menos una matriz de cámaras de procesamiento de la pluralidad matrices de cámaras de procesamiento, proporcionándose el material de muestra en al menos una cámara de procesamiento de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento; mueve el material de muestra desde la cámara de carga a la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento mediante la rotación del dispositivo alrededor de un eje de rotación; y controla la temperatura de la estructura térmica mediante el control de la temperatura del al menos un módulo termoelectrico, mientras giran la placa base y el dispositivo alrededor del eje de rotación, en donde se controla la temperatura del material de muestra.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de procesamiento de material de muestra que proporciona un dispositivo que incluye una pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, incluyendo cada matriz de cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento una cámara de carga y una primera cámara de procesamiento; proporciona material de muestra en al menos una matriz de cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, proporcionándose el material de muestra en la cámara de carga de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento; mueve el material de muestra desde la cámara de carga a la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz cámaras de procesamiento mediante la rotación del dispositivo alrededor de un eje de rotación; dirige la energía electromagnética a la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento para elevar la temperatura del material de muestra en la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz cámaras de procesamiento; y hace girar el dispositivo alrededor de un eje de rotación, mientras se dirige la energía electromagnética a la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz de cámaras de procesamiento, en donde la temperatura del material de muestra en la primera cámara de procesamiento de la al menos una matriz cámaras de procesamiento se controla a medida que el dispositivo gira alrededor del eje de rotación.

En otro aspecto, se comenta un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención para el procesamiento de material de muestra, incluyendo el dispositivo un sustrato que incluye una primera y segunda superficies principales; una pluralidad de cámaras de procesamiento en el dispositivo, definiendo cada una de las cámaras de procesamiento un volumen para contener una muestra; y una pluralidad de válvulas con al menos una de las válvulas situadas entre pares seleccionados de las cámaras de procesamiento, incluyendo cada válvula una barrera impermeable, en donde la barrera impermeable de cada una de las válvulas separa los pares seleccionados de cámaras de procesamiento.

En otro aspecto, se comenta un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención para el procesamiento de material de muestra, incluyendo el dispositivo un sustrato que incluye una primera y segunda superficies principales; una pluralidad de cámaras de procesamiento en el dispositivo, definiendo cada una de las cámaras de procesamiento un volumen para contener una muestra; y una pluralidad de válvulas con al menos una de la pluralidad de válvulas situadas entre pares seleccionados de las cámaras de procesamiento, incluyendo cada válvula un polímero con memoria de forma.

5 En otro aspecto, se comenta un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención para el procesamiento de material de muestra, incluyendo el dispositivo un sustrato que incluye una primera y segunda superficies principales; una pluralidad de cámaras de procesamiento en el dispositivo, definiendo cada una de las cámaras de procesamiento un volumen para contener una muestra; y un sello que define el volumen de al menos algunas de las cámaras de procesamiento, en donde el sello comprende un polímero con memoria de forma.

10 En otro aspecto, se comenta un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención para el procesamiento de material de muestra, incluyendo el dispositivo un sustrato que incluye una primera y segunda superficies principales; una pluralidad de cámaras de procesamiento en el dispositivo, definiendo cada una de las cámaras de procesamiento un volumen para contener una muestra; y un patrón de control en el dispositivo, incluyendo el patrón de control al menos un indicador asociado con cada una de la pluralidad de cámaras de procesamiento, teniendo cada uno de los indicadores al menos una característica indicativa de la energía electromagnética que se va a liberar a cada cámara de procesamiento asociada con ese indicador, por medio de lo cual se puede controlar la liberación de la energía electromagnética a cámaras de procesamiento seleccionadas.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de procesamiento de material de muestra, que proporciona un dispositivo que incluye una pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, incluyendo cada una de las matrices de cámaras de procesamiento una cámara de carga y una cámara de procesamiento; proporciona material de muestra en la cámara de carga de al menos una de las matrices de cámaras de procesamiento; mueve el material de muestra de la cámara de carga a la cámara de procesamiento mediante la rotación del dispositivo; proporciona partículas paramagnéticas dentro del material de muestra localizado en la
20 cámara de procesamiento; proporcionar un imán próximo al dispositivo; y hace girar el dispositivo de manera que las partículas paramagnéticas dentro del material de muestra se someten al campo magnético del imán durante la rotación.

25 En otro aspecto, se comenta un sistema de procesamiento de muestras útil en el método de acuerdo con la presente invención que incluye una placa base giratoria; al menos una estructura térmica unida a la placa base, incluyendo la al menos una estructura térmica una superficie superior y una superficie inferior; y al menos un módulo termoelectrico en comunicación térmica con la estructura térmica, dispuesto el al menos un módulo termoelectrico para controlar la temperatura de la estructura térmica mientras se hace girar la placa base.

Estas y otras características y ventajas de los métodos de la invención se describen a continuación con respecto a las realizaciones ilustrativas de la invención.

30 La FIGURA 1 es una vista en planta superior de un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 2 es una vista ampliada en sección transversal parcial de una cámara de procesamiento y canal de distribución en el dispositivo de la Figura 1.

35 La FIGURA 3 es una vista ampliada en sección transversal parcial de un dispositivo alternativo útil en el método de acuerdo con la presente invención, que ilustra una cámara de procesamiento, el canal de distribución y una estructura deflectora.

La FIGURA 4 es una vista en planta de un lado principal del dispositivo de la Figura 3.

La FIGURA 4A es un diagrama esquemático de una estructura deflectora y del flujo de aire a través de la estructura a medida que un dispositivo de procesamiento de la muestra se hace girar en una dirección.

40 La FIGURA 4B es un diagrama esquemático de la estructura deflectora de la figura 4A que representa el flujo de aire cuando el dispositivo de procesamiento de la muestra se hace girar en la dirección opuesta.

La FIGURA 5 es una vista ampliada en sección transversal parcial de una cámara de procesamiento y canal de distribución en el dispositivo de la Figura 3 después del aislamiento de la cámara de procesamiento.

45 La FIGURA 6 es una vista en perspectiva de una porción de un borde de otro dispositivo alternativo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 7 es una vista en planta de una porción del dispositivo de la Figura 6 que incluye una cámara de procesamiento, un canal de distribución y deflectores.

La FIGURA 8 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 8-8 en la Figura 7.

50 La FIGURA 9 es un diagrama esquemático de un sistema de procesamiento térmico útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 9A es una vista en planta de una placa base alternativa para un sistema de procesamiento térmico útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 9B es una vista en sección transversal de la placa base de la Figura 9A con un dispositivo de procesamiento de la muestra 310' situado sobre la misma.

La FIGURA 9C es una vista en planta de una placa base alternativa para un sistema de procesamiento térmico útil en el método de acuerdo con la presente invención.

- 5 La FIGURA 10 es una vista en sección transversal parcial de otro dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 10A muestra un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención, que incluye material sensible a la temperatura en el dispositivo.

- 10 La FIGURA 11 es una vista en sección transversal parcial de otro dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 12 es un diagrama esquemático de otro sistema de procesamiento térmico útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 13 es una vista en sección transversal parcial de otro dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención tomada a lo largo de la línea 13-13 en la Figura 14.

- 15 La FIGURA 14 es una vista en planta de una superficie de un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 15 es una vista en sección transversal parcial del dispositivo de las Figuras 13 y 14 tomada a lo largo de la línea 15-15 en la Figura 16.

La FIGURA 16 es una vista en planta de otra superficie del dispositivo de las Figuras 13-15.

- 20 La FIGURA 17 es un diagrama esquemático de una estructura que puede utilizarse para proporcionar un procesamiento integrado de materiales de muestra de partida mediante, p. ej., amplificación por PCR y secuenciación de Sanger en un solo dispositivo.

La FIGURA 18 es una vista en planta de una superficie principal de un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

- 25 La FIGURA 19 es una vista en sección transversal del dispositivo de la Figura 18 tomada a lo largo de la línea 19-19 en la Figura 18.

La FIGURA 19A es una vista en planta de un diseño alternativo de la cámara de carga para su uso en conexión con la presente invención.

- 30 La FIGURA 19B es una vista en sección transversal ampliada de la cámara de carga de la Figura 19A tomada a lo largo de la línea 19B-19B de la Figura 19A.

La FIGURA 19C es una vista en sección transversal de un sistema de sellado que puede ser utilizado en relación con las cámaras de procesamiento útiles en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 19D es una vista en sección transversal de una sonda de acceso al interior de la cámara de procesamiento a través del sistema de sellado de la Figura 19C.

- 35 La FIGURA 20 es una vista en planta de la otra superficie principal del dispositivo de la Figura 18, que representa un patrón de control proporcionado en el dispositivo.

La FIGURA 21 es una vista en sección transversal de otro dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención.

- 40 La FIGURA 22 es una vista en sección transversal del dispositivo de la Figura 21 después de la apertura de una de las válvulas en el dispositivo.

Las FIGURAS 23A y 23B representan una estructura de válvula alternativa para su uso en conexión con los métodos de la presente invención.

Las FIGURAS 24A y 24B representan una estructura de válvula alternativa para su uso en conexión con los métodos de la presente invención.

- 45 Las FIGURAS 25A y 25B representan una estructura de válvula alternativa para su uso en conexión con los métodos de la presente invención.

La FIGURA 26 representa un sistema de sellado alternativo para uso en conexión con los métodos de la presente invención.

La FIGURA 27 representa otro dispositivo de procesamiento de la muestra útil en el método de acuerdo con la presente invención.

5 La FIGURA 28 es una vista lateral del dispositivo de procesamiento de la muestra de la Figura 27 con un imán situado próximo al dispositivo.

Las FIGURAS 29 y 30 representan una construcción de una cámara de procesamiento alternativa que incluye una cámara de expansión para ayudar a la mezcla de materiales en la cámara de procesamiento.

10 Las FIGURAS 31 y 32 representan otra construcción alternativa de una cámara de procesamiento para su uso en dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención.

La FIGURA 33 representa la construcción de la cámara de procesamiento de las Figuras 31 y 32 junto con un saliente de la placa base de acoplamiento para uso en conexión con la presente invención.

15 Se comenta un dispositivo útil en el método de la presente invención que se puede utilizar en métodos que implican el procesamiento térmico, p. ej., procesos químicos sensibles, tales como la amplificación PCR, la reacción en cadena de la ligasa (LCR), la replicación de secuencia auto-sostenible, estudios cinéticos enzimáticos, análisis de unión al ligando homogéneos, y procesos bioquímicos más complejos u otros que requieren un control térmico preciso y/o variaciones térmicas rápidas. El dispositivo puede incluir, p. ej., una capa reflectante, estructuras deflectoras, estructuras de válvula, tapones de captura, indicadores térmicos, materiales absorbentes, y otros materiales o componentes que faciliten el procesamiento térmico rápido y preciso de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento del dispositivo.

20 Aunque se describe a continuación la construcción de una variedad de realizaciones ilustrativas de dispositivos, los dispositivos de procesamiento de muestras de tipo rotativo de acuerdo con los principios de la presente invención se pueden fabricar de acuerdo con los principios descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6734401, 6987253, 7164107, 7435933, y en la Publicación de los Estados Unidos Núm. 2008/0314895. Otras construcciones de dispositivos potenciales se pueden encontrar, p. ej., en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6627159.

30 Aunque se pueden utilizar términos posicionales relativos tales como "superior" e "inferior" en relación con la presente invención, debe entenderse que dichos términos se utilizan solo en su sentido relativo. Por ejemplo, cuando se utiliza en relación con los dispositivos útiles en el método de la presente invención, "superior" e "inferior" se utilizan para significar lados opuestos de los dispositivos. En el uso real, los elementos descritos como "superior" o "inferior" se pueden encontrar en cualquier orientación o ubicación y no deben ser considerados como limitantes de los métodos, sistemas y dispositivos para cualquier orientación o ubicación concreta. Por ejemplo, la superficie superior del dispositivo en realidad puede estar situada debajo de la superficie inferior del dispositivo en uso (aunque todavía se encuentra en el lado opuesto del dispositivo desde la superficie inferior).

35 Un dispositivo ilustrativo fabricado de acuerdo con los principios de la presente invención se representa en las Figuras 1 y 2. El dispositivo 10 tiene preferiblemente la forma de un disco circular como se ilustra en la Figura 1, aunque se podría utilizar cualquier otra forma que se pudiera hacer girar en lugar del disco circular preferido. El dispositivo 10 de las Figuras 1 y 2 es una estructura de material compuesto multicapa que incluye un sustrato 20, una primera capa 30, y una segunda capa 40.

40 El dispositivo 10 incluye una pluralidad de cámaras de procesamiento 50, cada una de las cuales define un volumen para contener una muestra y otros materiales cualesquiera que han de ser ciclados térmicamente con la muestra. El dispositivo ilustrado 10 incluye noventa y seis cámaras de procesamiento 50, aunque se entenderá que el número exacto de cámaras de procesamiento proporcionadas en relación con un dispositivo fabricado de acuerdo con la presente invención puede ser mayor que o menor que noventa y seis, según se desee.

45 Las cámaras de procesamiento 50 en el dispositivo 10 ilustrativo están en forma de cámaras, aunque las cámaras de procesamiento en los dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención se pueden proporcionar en forma de capilares, conductos, canales, ranuras, o cualquier otro volumen adecuadamente definido.

50 Se prefiere que el sustrato 20, la primera capa 30 y la segunda capa 40 del dispositivo 10 se fijen o se unan entre sí con la fuerza suficiente para resistir las fuerzas expansivas que se pueden desarrollar dentro de las cámaras de procesamiento 50 puesto que, p. ej., los componentes situados en las mismas son calentados rápidamente durante el procesamiento térmico. La robustez de los enlaces entre los componentes puede ser particularmente importante si el dispositivo 10 se va a utilizar para los procesos de ciclación térmica, p. ej., amplificación mediante PCR. El calentamiento y enfriamiento repetitivos implicados en tal ciclación térmica pueden plantear exigencias más severas sobre la unión entre los lados del dispositivo 10. Otro problema potencial abordado por un enlace más robusto entre los componentes es cualquier diferencia en los coeficientes de expansión térmica de los diferentes materiales utilizados para la fabricación de los componentes.

55

En la Figura 2 también se describe un reactivo 52 situado dentro de la cámara de procesamiento 50. El reactivo 52 puede fijarse preferiblemente a una superficie de la cámara de procesamiento 50. El reactivo 52 es opcional, es decir, algunos dispositivos 10 pueden incluir o no cualquier reactivo 52 cargado en las cámaras de procesamiento 50. En otra variación, algunas de las cámaras de procesamiento 50 pueden incluir un reactivo 52 mientras que otras no. En otra variación más, diferentes cámara de procesamiento 50 pueden contener diferentes reactivos.

El dispositivo ilustrado 10 incluye también un sistema de registro opcional, por lo que la posición de las diferentes cámaras de procesamiento 50 puede determinarse con precisión, incluso cuando el dispositivo 10 se hace girar durante los métodos de transformación descritos con más detalle a continuación. El sistema de registro puede ser proporcionado en forma de marcas de registro 14 en el dispositivo 10. Otro sistema de registro alternativo puede implicar la introducción del dispositivo 10 de manera que puede ser montado sobre, p. ej., un husillo giratorio, en una sola orientación. En un sistema de este tipo, la posición de rotación del husillo sería entonces indicativa de la posición de las diversas características sobre el dispositivo 10. Otros sistemas de registro serán conocidos por los expertos en la técnica.

Las cámaras de procesamiento 50 están en comunicación de fluido con los canales de distribución 60 que, junto a la cámara de carga 62, proporcionan un sistema de distribución para la distribución de muestras a las cámaras de procesamiento 50. La introducción de muestras en el dispositivo 10 a través de la cámara de carga 62 se puede llevar a cabo haciendo girar el dispositivo 10 alrededor de un eje de rotación central de tal manera que los materiales de muestra se desplazan hacia el exterior debido a las fuerzas centrífugas generadas durante la rotación. Antes de que se haga girar el dispositivo 10 la muestra se puede introducir en la cámara de carga 62 para la liberación a las cámaras de procesamiento 50 a través de los canales de distribución 60. Las cámaras de procesamiento 50 y/o los canales de distribución 60 pueden incluir puertos a través de los cuales puede escapar el aire y/u otras características para ayudar a la distribución de los materiales de muestra a las cámaras de procesamiento 50. Alternativamente, los materiales de muestra podrían ser cargados en las cámaras de procesamiento 50 con la ayuda de vacío o presión.

Alternativamente, el sistema de distribución utilizado para liberar materiales de muestra a las cámaras de procesamiento 50 puede ser "no ventilado". Según se utiliza en relación con la presente invención, un "sistema de distribución no ventilado" es un sistema de distribución (es decir, matriz de cámaras de procesamiento) en el que las únicas aberturas que conducen al volumen de los canales de distribución 60 y las cámaras de procesamiento 50 se encuentran en la cámara de carga 62. En otras palabras, para llegar a la cámara de procesamiento 50 dentro de un sistema de distribución no ventilado, los materiales de muestra deben ser liberados a la cámara de carga 62. Del mismo modo, cualquier aire u otro fluido que se encuentre dentro del sistema de distribución antes de la carga con el material de muestra también deben escapar del sistema de distribución a través de la cámara de carga 62. En contraste, un sistema de distribución ventilado incluiría al menos una abertura exterior de la cámara de carga. Esta apertura permitiría el escape de cualquier aire u otro fluido que se encuentre dentro del sistema de distribución antes de la carga durante la distribución del material de muestra a las cámaras de procesamiento 50.

El desplazamiento del material de muestra dentro de los dispositivos de procesamiento de muestras 10 que incluyen sistemas de distribución no ventilados se puede facilitar acelerando y decelerando alternativamente el dispositivo 10 durante la rotación, esencialmente expeliendo los materiales de muestra a través de los canales 60 y a las cámaras de procesamiento 50. La rotación puede llevarse a cabo utilizando al menos dos ciclos de aceleración/deceleración, es decir, una aceleración inicial, seguida de deceleración, segunda ronda de aceleración, y segunda ronda de deceleración.

Adicionalmente, puede ser útil que la aceleración y/o la deceleración sean rápidas. La rotación puede también ser preferiblemente solo en una dirección, es decir, puede no ser necesario invertir la dirección de rotación durante el procedimiento de carga. Tal procedimiento de carga permite que los materiales de muestra desplacen el aire en las partes del sistema que se encuentra más lejos del centro de rotación del dispositivo 10 que la abertura al sistema. Una ventaja de un sistema de distribución no ventilado, es decir, un sistema de distribución que incluye al menos algunos canales y cámaras de procesamiento fuera (radialmente) de cualquiera de los orificios de ventilación, es que se evitan fugas procedentes de esos orificios de ventilación.

Las tasas de aceleración y deceleración reales pueden variar en función de una variedad de factores tales como la temperatura, el tamaño del dispositivo, la distancia del material de muestra desde el eje de rotación, los materiales utilizados para la fabricación de los dispositivos, las propiedades de los materiales de muestra (p. ej., la viscosidad), etc. Un ejemplo de un proceso de aceleración/deceleración útil puede incluir una aceleración inicial a aproximadamente 4.000 revoluciones por minuto (rpm), seguida de la deceleración a aproximadamente 1.000 rpm a lo largo de un período de aproximadamente 1 segundo, con oscilaciones en la velocidad de rotación del dispositivo entre 1000 rpm y 4.000 rpm a intervalos de 1 segundo hasta que los materiales de muestra han recorrido la distancia deseada.

El canal de distribución 60 ilustrado en la Figura 2 se forma en el sustrato 20 del dispositivo ilustrativo 10. El canal 60 está en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento 50 y también está en comunicación de fluido con la cámara de carga 62. El canal 60 se puede formar por una variedad de técnicas, preferiblemente una técnica de

microrreplicación. Los ejemplos de las técnicas de microrreplicación adecuadas incluyen microfresado, moldeo por inyección, moldeo al vacío, ablación por láser, fotolitografía, termoconformado, gofrado, etc.

El dispositivo 10 ilustrado incluye una cámara de carga 62 con dos subcámaras 64 que están aisladas entre sí. Como resultado, se puede introducir una muestra diferente en cada subcámara 64 para cargarlas en las cámaras de procesamiento 50 que están en comunicación de fluido con la respectiva subcámara 64 de la cámara de carga 62 a través de los canales de distribución 60. Se entenderá que la cámara de carga 62 puede contener solo una cámara o que se podría proporcionar cualquier número deseado de subcámaras 64, es decir, dos o más subcámaras 64, en conexión con el dispositivo 10.

La Figura 2 es una vista en sección transversal ampliada de una porción del dispositivo 10 que incluye una de las cámaras de procesamiento 50 y un canal de distribución 60. El sustrato 20 incluye un primer lado principal 22 y un segundo lado principal 24. Cada una de las cámaras de procesamiento 50 está formada, al menos en parte en esta realización, por un vacío 26 formado a través del sustrato 20. El vacío ilustrado 26 se forma a través del primer y segundo lados principales 22 y 24 del sustrato 20.

El sustrato 20 es preferiblemente polimérico, pero puede estar elaborado de otros materiales tales como vidrio, silicio, cuarzo, cerámica, etc. Además, aunque el sustrato 20 se representa como un cuerpo integral homogéneo, de una sola pieza, puede ser proporcionado alternativamente en forma de un cuerpo no homogéneo, p. ej., de capas de los mismos o diferentes materiales. Para aquellos dispositivos 10 en los que el sustrato 20 estará en contacto directo con los materiales de muestra, se puede preferir que el material o los materiales utilizados para el sustrato 20 sean no reactivos con los materiales de muestra. Los ejemplos de algunos materiales poliméricos adecuados que podrían ser utilizados para el sustrato en muchas aplicaciones bioanalíticas diferentes pueden incluir, pero no se limitan a, policarbonato, polipropileno (p. ej., polipropileno isotáctico), polietileno, poliéster, etc.

Se proporciona una primera capa 30 en un lado del sustrato 20 en la realización ilustrada y preferiblemente incluye una subcapa metálica 34 situada entre una capa de pasivación opcional 32 y una capa protectora externa opcional 36. La primera capa 30 define de este modo una porción del volumen de la cámara de procesamiento 50. Se proporciona una segunda capa 40 en el lado opuesto del sustrato 20 para definir el resto del volumen de la cámara de procesamiento 50.

Puede ser preferible que al menos una parte de los materiales que define el volumen de la cámara de procesamiento 50 sea transmisiva a la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas. Las longitudes de onda seleccionadas pueden ser determinadas por una variedad de factores, por ejemplo, energía electromagnética diseñada para calentar y/o interrogar una muestra en la cámara de procesamiento 50, energía electromagnética emitida por la muestra (p. ej., fluorescencia), etc.

En el dispositivo 10, donde la primera capa 30 metálica incluye una subcapa 34, puede ser preferible que los materiales utilizados para la segunda capa 40 del dispositivo 10 transmitan la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas. Al proporcionar una cámara de procesamiento 50 de transmisión, una muestra en la cámara puede ser interrogada por la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas (si se desea) y/o la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas que emana de la muestra puede ser transmitida fuera de la cámara de procesamiento 50 en donde se puede ser detectada mediante técnicas y equipos adecuados. Por ejemplo, la energía electromagnética puede ser emitida espontáneamente o en respuesta a excitación externa. También se puede controlar una cámara de procesamiento 50 transmisiva utilizando otras técnicas de detección, tales como cambios de color u otros indicadores de la actividad o cambios dentro de las cámaras de procesamiento 50.

En algunos casos, sin embargo, puede ser deseable evitar la transmisión de longitudes de onda seleccionadas de energía electromagnética a las cámaras de procesamiento. Por ejemplo, puede ser preferible evitar la transmisión de energía electromagnética en el espectro ultravioleta a la cámara de procesamiento en la que esa energía puede afectar negativamente a reactivos, materiales de muestra, etc. cualesquiera situados dentro de la cámara de procesamiento.

En el dispositivo ilustrado en la Figura 2, la primera capa 30 incluye preferiblemente una estructura tal que la primera capa 30 se desvíe de una superficie por otra parte plana en al menos la superficie 37 orientada hacia el volumen interior de la cámara de procesamiento 50. Por ejemplo, la primera capa 30 puede estar fundida, moldeada, termoformada, gofrada o fabricada de otro modo para producir una superficie interior 37 que tiene una forma deseada. La forma de la estructura formada en la primera capa 30 puede variar, aunque puede preferirse que la forma de la superficie interior 37 orientada hacia el volumen de la cámara de procesamiento 50 sea cóncava (p. ej., parabólica) de tal manera que se pueda efectuar cierto enfoque de cualquier energía electromagnética reflejada desde esa superficie.

También puede preferirse que la superficie exterior de la primera capa 30, es decir, la superficie orientada hacia fuera del sustrato 20, también incluya una estructura deflectora 38 de manera que se interrumpa el flujo de aire sobre la primera capa 30 a medida que se haga girar el dispositivo 10. Al interrumpir el flujo de aire sobre la primera capa 30, se puede mejorar la transferencia de calor de la energía de la primera capa 30 a la atmósfera circundante.

La primera capa 30 ilustrada incluye una estructura deflectora 38 con una forma que corresponde a la forma de la superficie interior 37 de la subcapa metálica 34, aunque la forma de la estructura deflectora 38 puede, alternativamente, ser diferente de la forma de la superficie interior 37.

5 La subcapa metálica 34 no está expuesta preferiblemente al volumen interior de la cámara de procesamiento 50 para evitar la contaminación de cualquier muestra por el metal o metales utilizados en la subcapa metálica 34. La capa de pasivación opcional 32 se proporciona para evitar la exposición de la subcapa metálica 34 al volumen interior de la cámara de procesamiento 50. Los materiales utilizados en la capa de pasivación 32 son preferiblemente susceptibles de fijación segura tanto a la subcapa metálica 34 como a los materiales utilizados en el sustrato 20 mediante, p. ej., adhesivos, sellado térmico, etc. También se prefiere que los materiales utilizados para la
10 capa de pasivación 32 sean no reactivos con cualquier material en las muestras situadas dentro de las cámaras de procesamiento 50. Los ejemplos de materiales adecuados para la capa de pasivación 32 pueden incluir, pero no están limitados a, termoplásticos, polipropileno (p. ej., polipropileno isotáctico), polietileno, poliéster, etc.

Aunque la capa de pasivación 32 se representa como una sola estructura homogénea, ésta puede formarse en forma de dos o más capas de los mismos o diferentes materiales. Por ejemplo, se puede utilizar una capa promotora de la adherencia para mejorar la adherencia de la capa de pasivación 32 a, p. ej., la subcapa metálica 34. La capa promotora de la adherencia puede ser, p. ej., sellable por calor, un adhesivo sensible a la presión, un adhesivo de fusión en caliente, un adhesivo curable, etc.
15

Además, aunque la capa de pasivación 32 se extiende preferiblemente sustancialmente a la vez que la subcapa metálica 34, la capa de pasivación 32 se puede proporcionar en un patrón discontinuo sobre la subcapa metálica 34, previniendo el patrón discontinuo la exposición de la subcapa metálica 34 a los interiores de las cámaras de procesamiento 50.
20

Los materiales y/o el espesor de la capa de pasivación 32 también pueden seleccionarse preferiblemente para transmitir la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas para permitir la reflexión desde la subcapa metálica 34 subyacente sin absorción o difusión significativa. Esto se puede verificar particularmente cuando la forma de la superficie interior de la subcapa metálica 34 está diseñada para proporcionar un cierto enfoque de la energía electromagnética. También puede preferirse que la capa de pasivación 32 sea relativamente delgada de manera que la transferencia de energía térmica desde cualquier material de muestra en las cámaras de procesamiento 50 en la subcapa metálica 34 no se inhiba sustancialmente (de manera que la energía pueda disiparse a la atmósfera u otra estructura). Por ejemplo, cuando la capa de pasivación 32 es un polipropileno isotáctico, la capa 32 puede tener preferiblemente aproximadamente 0,13 mm (0,005 pulgadas) o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,05 mm (0,002 pulgadas) o menos.
25
30

La subcapa metálica 34 puede adoptar una variedad de formas. Aunque la capa 34 se representa como una estructura única, homogénea, ésta se puede proporcionar en forma de una estructura de múltiples capas de dos o más capas. Se puede preferir que la subcapa metálica 34 consista esencialmente en uno o más metales. Los ejemplos de los metales adecuados que podrían ser utilizados en la subcapa metálica 34 incluyen aluminio, acero inoxidable, cobre, titanio, plata, oro, estaño, etc. Una ventaja potencial de una subcapa metálica 34 es que la capa metálica puede ayudar a equilibrar la temperatura entre las cámaras de procesamiento 50 evacuando el calor de los puntos calientes o a puntos fríos en el dispositivo 10.
35

El espesor de la capa 34 se puede seleccionar para proporcionar una masa térmica relativamente baja para facilitar la ciclación térmica rápida de las muestras en las cámaras de procesamiento 50. El deseo de una baja masa térmica de la subcapa metálica 34 puede, sin embargo, ser equilibrado por una serie de factores.
40

Por ejemplo, el deseo de una subcapa metálica 34 con baja masa térmica puede ser equilibrado por un deseo de conductividad térmica a través del dispositivo 10, p. ej., entre las cámaras 50. Esa conductividad térmica a través del dispositivo 10 puede contribuir a la uniformidad de temperatura cámara a cámara, así como a una tasa de transición de temperatura cámara a cámara comparable.
45

Otro factor a equilibrar con el deseo de la masa térmica reducida es la necesidad de integridad de la primera capa 30. En muchos dispositivos 10, la subcapa metálica 34 puede proporcionar una porción significativa, o incluso una mayoría, de la integridad estructural de la primera capa 30. Un subcapa metálica 34 que sea demasiado delgada o fabricada del metal o los metales equivocados puede no proporcionar suficiente integridad al dispositivo 10. Por ejemplo, si la subcapa metálica 34 se va a formar (p. ej., estampado, etc.) para ayudar a la formación de las cámaras de procesamiento 50, los canales de distribución (véase, p. ej., la Figura 3), la estructura deflectora 38, etc., el metal o los metales, y su espesor deben ser susceptibles de este tipo de procedimientos.
50

Las propiedades de barrera del metal o de los metales y su espesor utilizado en la subcapa metálica 34 también pueden tener que ser equilibrados contra el deseo de la masa térmica reducida. Por ejemplo, la subcapa metálica 34 puede tener que ser lo suficientemente gruesa para proporcionar suficientes propiedades de barrera de vapor en respuesta al procesamiento térmico que tiene lugar en las cámaras de procesamiento 50 o aumentar la vida útil del dispositivo 10 en el que, p. ej., los reactivos sensibles la humedad 52 son cargados previamente dentro de las cámaras de procesamiento 50.
55

Otro factor más a considerar cuando se selecciona el espesor de la subcapa metálica 34 y el metal o metales en ella puede ser la necesidad de reflectividad. Si la subcapa metálica es demasiado delgada y/o está formada de los metales equivocadas, puede no exhibir suficiente reflectividad sobre las longitudes de onda seleccionadas de energía electromagnética.

- 5 Cuando se equilibran todos los problemas discutidos anteriormente, se puede preferir que el espesor de la subcapa metálica 34 sea de aproximadamente 1 mm (0,04 pulgadas) o menos, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mm (0,02 pulgadas) o menos, y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,25 mm (0,010 pulgadas) o menos. En el extremo inferior del intervalo, el espesor de la subcapa metálica 34 puede ser preferiblemente suficiente para proporcionar la reflectividad y/o la integridad estructural deseada a la primera capa 30 del dispositivo 10. Por ejemplo, se puede preferir que la subcapa metálica 34 tenga al menos aproximadamente 0,013 mm (0,0005 pulgadas) de espesor, más preferiblemente al menos aproximadamente 0,025 mm (0,001 pulgadas) de espesor, y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,075 mm (0,003 pulgadas).

10 El intervalo real de espesor adecuado para la subcapa metálica 34 puede depender, al menos en parte, de las propiedades térmicas del metal o metales utilizados para formar la capa. Cuando la capa 34 está formada de aluminio, la capa 34 puede tener preferiblemente un espesor en el intervalo de, p. ej., aproximadamente 0,025 milímetros (mm) a aproximadamente 0,25 mm.

15 Como alternativa, las propiedades reflectantes deseadas en los dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención pueden ser proporcionadas por materiales reflectantes no metálicos. Por ejemplo, se pueden utilizar películas poliméricas de múltiples capas para proporcionar la reflectividad deseada o para mejorar la reflectividad de las capas metálicas utilizadas en los dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención. Las películas poliméricas reflectantes que pueden ser útiles en conexión con la presente invención se describen en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.882.774; la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.101.032, y las Publicaciones Internacionales Núms. WO 99/36809, WO 99/36810, WO 99/36812, WO 99/36248, y WO 99/36258.

20 También se representa en la Figura 2 una capa protectora opcional 36 proporcionada en la superficie de la subcapa metálica 34 orientada hacia fuera de la cámara de procesamiento 50. La capa protectora 36 puede proteger la integridad de la subcapa metálica 34 y/o puede aumentar la dureza del dispositivo 10. Otra ventaja potencial de la capa de protección 36 es la reducción o la prevención de la oxidación de la subcapa metálica 34 (lo que podría afectar negativamente a la tasa de transferencia de energía térmica fuera de la subcapa metálica 34).

25 Otra ventaja más de proporcionar tanto una capa protectora exterior en un lado de una subcapa metálica como una capa de pasivación en el otro lado de la capa metálica es que se puede mejorar la formabilidad de la primera capa 30. Si, p. ej., se va a formar un lado del dispositivo incluyendo un subcapa metálica 34 para proporcionar cámaras de procesamiento (véase, p. ej., la Figura 3), canales de distribución, estructuras deflectoras, o cualquier otra característica, la formabilidad del lado que incluye la subcapa metálica se pueden mejorar si la subcapa metálica está cubierta en ambos lados. Esto se puede verificar especialmente con procedimientos de formación que implican moldeo (p. ej., moldeo con patrón "plug molding", moldeo a vacío, termoformado, etc.).

30 El grosor y los materiales utilizados para la capa protectora 36 son preferiblemente tales que la capa 36 no afecta sustancialmente a la transferencia de energía térmica fuera de la subcapa metálica 34. Un ejemplo de una capa protectora adecuada 36 es una capa fina de resina epoxi con un espesor de aproximadamente 0,025 mm (0,001 pulgadas). Otros ejemplos de materiales de la capa de protección no metálicos incluyen, pero no se limitan a, poliéster, policarbonato, polipropileno, polietileno, etc.

35 Uno de los productos que pueden satisfacer muchos de los criterios anteriores para la primera capa 30 es una lámina de metal sellada con calor disponible de Marsh Biomedical Products, Inc., Rochester Nueva York bajo la denominación AB-0559.

40 La Figura 3 es una vista en sección transversal parcial ampliada de otra realización ilustrativa de un dispositivo 110 útil en el método de acuerdo con la presente invención, cuya segunda capa 140 se ilustra en la vista en planta proporcionada en la Figura 4. El dispositivo 110 incluye un sustrato 120, una primera capa 130 y una segunda capa 140 construidas de una manera muy similar a la del dispositivo 10 descrito anteriormente. Cabe señalar que la primera capa 130 del dispositivo 110 no incluye la capa protectora externa opcional de dispositivo 10, pero se construye preferiblemente de una capa de pasivación 132 y una subcapa metálica 134.

45 Las otras diferencias entre el dispositivo 10 y el dispositivo 110 son que el canal de distribución 160 que está en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento 150 se forma principalmente como una estructura en la primera capa 130. La estructura requerida para formar el canal 160 en la primera capa 130 también puede proporcionar una estructura deflectora 138 en la parte inferior del dispositivo 110. Los deflectores 138 formados en la capa inferior 130 pueden adoptar la forma de los canales de distribución 160 necesarios para distribuir materiales de muestra a las cámaras de procesamiento 150. Un ejemplo de un patrón de este tipo se ilustra mediante los canales 60 en la Figura 1.

Otra diferencia es que la segunda capa 140 también puede incluir estructuras deflectoras 142 diseñadas para aumentar la turbulencia en el flujo de aire sobre el dispositivo 110 a medida que éste gira. Los deflectores 142 se observan en las Figuras 3 y 4. Aunque los deflectores ilustrados 142 sobre la capa de cubierta 140 están dispuestos radialmente en el dispositivo 110, se reconocerá que se podrían proporcionar en cualquier patrón diseñado para incrementar el flujo turbulento u otro flujo que mejore la transferencia de calor fuera del dispositivo 110. Los deflectores 142 puede ser integrales con la segunda capa 140 o pueden ser proporcionados como artículos separados adheridos o unidos de otro modo a la segunda capa 140.

Una variación en las estructuras deflectoras comentadas hasta ahora en relación con los dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención se representa en las figuras 4A y 4B. En lugar de inducir flujo de aire turbulento sobre sustancialmente toda la superficie de los dispositivos, puede ser deseable proporcionar un flujo de aire controlado a través de porciones seleccionadas del dispositivo 110'. La porción seleccionada puede incluir preferiblemente, p. ej., una cámara de procesamiento 150' como se ilustra en las Figuras 4A y 4B. En algunas realizaciones, puede ser preferible proporcionar algunas o todas de las cámaras de procesamiento 150' con una estructura deflectora individual 138'.

En contraste al suministro de estructuras que aumentan el flujo turbulento sobre sustancialmente toda la superficie del dispositivo, la estructura deflectora 138' representada en las Figuras 4A y 4B puede ofrecer un mayor control sobre el flujo de aire en zonas seleccionadas. Cuando se proporciona un gran número de estructuras deflectoras 138', el resultado final puede ser todavía, sin embargo, flujo turbulento sobre sustancialmente toda la superficie del dispositivo.

La estructura deflectora 138' es direccional, es decir, cuando el dispositivo 110' se mueve en la dirección de la flecha 139', el flujo de aire es desviado sobre y/o alrededor de la cámara de procesamiento 150' por un carenado 141' y desviadores 142'. Como resultado, la estructura deflectora 138' puede crear una reserva de aire relativamente estancado sobre la cámara de procesamiento 150', mejorando potencialmente de este modo la velocidad con la que la cámara de procesamiento 150' puede calentarse a una temperatura deseada.

Cuando el dispositivo 110' se hace girar en la dirección opuesta como se indica por medio de la flecha 139" en la Figura 4B, el flujo de aire a través de la cámara de procesamiento 150' puede ser mejorado puesto que los desviadores 142' funcionan capturando o tomando el aire y dirigiéndolo a través de la cámara de procesamiento 150'. La estructura deflectora 138' puede mejorar la refrigeración con aire por convección de la cámara de procesamiento 150' cuando se hace girar en la dirección 139", que es opuesta a la dirección 139' de la Figura 4A. Este aumento de refrigeración por convección proporciona un aumento de la transferencia de energía térmica fuera de la cámara de procesamiento 150' en comparación con los dispositivos que giran sin la estructura deflectora direccional.

El carenado 141' puede incluir preferiblemente un borde de ataque estrecho cuando se hace girar en la dirección 139" para mejorar el flujo de aire a través de la cámara de procesamiento 150'. Se pueden utilizar muchas estructuras alternativas en lugar de las representadas en las Figuras 4A y 4B. Por ejemplo, la forma relativamente aerodinámica del carenado 141' puede ser reemplazada, p. ej., por uno o más postes u otras estructuras que pueden ser menos aerodinámicas, pero eficaces para crear la deseada reserva de aire estancado sobre la cámara de procesamiento 150'. Del mismo modo, los desviadores 142' pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada que proporcione la protección deseada de flujo de aire en una dirección y la concentración del flujo de aire en la dirección opuesta.

La Figura 5 es otra vista ampliada en sección transversal parcial del dispositivo 110 de las Figuras 3 y 4. Esta figura ilustra una técnica para sellar o aislar la cámara de procesamiento 150 para, p. ej., evitar la contaminación cruzada o la difusión entre las cámaras de procesamiento 150 en el dispositivo 110 después de que las cámaras de procesamiento 150 se hayan cargado con el material de muestra. La técnica ilustrada implica cerrar el canal 160 mediante la compresión de la primera capa 130 contra el sustrato 120. El sellado del canal 160 se puede llevar a cabo mecánicamente, es decir, simplemente aplastando el canal 160, o puede estar acompañado de la aplicación de calor para mejorar la adherencia de la primera capa 130 al sustrato 120. Alternativamente, se puede lograr suficiente aislamiento haciendo girar continuamente el dispositivo durante el procesamiento, de tal manera que los materiales de muestra queden retenidos en las cámaras de procesamiento por las fuerzas centrífugas.

El sellado de los canales de distribución se puede realizar para una variedad de propósitos, además de aislar las cámaras de procesamiento después de la distribución de los materiales de muestra. Por ejemplo, se pueden sellar canales de distribución seleccionados antes de la distribución del material de muestra para reducir el volumen de material de muestra necesario para llenar las cámaras de procesamiento que permanecen en comunicación de fluido con el sistema de distribución. En otro enfoque, las pruebas que se deben realizar utilizando los dispositivos se pueden adaptar mediante el sellado de los canales de distribución seleccionados antes de la distribución de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento.

Las Figuras 6-8 ilustran otra realización adicional ilustrativa de un dispositivo 210 fabricado de acuerdo con la presente invención. El dispositivo 210 incluye un sustrato 220, una primera capa 230 y una segunda capa 240. La Figura 6, una vista en perspectiva de una porción de un borde del dispositivo 210, ilustra un deflector 238

proporcionado en la primera capa 230 y un deflector 242 en la segunda capa 240. Como resultado, ambos lados principales del dispositivo 210 incluyen al menos un deflector, preferiblemente dos o más deflectores, para aumentar el flujo turbulento sobre esas superficies.

5 Haciendo referencia a la Figura 7, una vista en planta de una porción del dispositivo 210 incluye una cámara de procesamiento 250 y un canal de distribución 260 en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento 250. La Figura 8 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 8-8 en la Figura 7, e ilustra la cámara de procesamiento 250 y el canal de distribución 260, ambos los cuales se forman en el sustrato 220 mediante cualquier técnica adecuada, preferiblemente una técnica de microrreplicación. Los ejemplos de la técnicas de microrreplicación adecuadas incluyen microfresado, moldeo por inyección, moldeo a vacío, ablación por láser, 10 fotolitografía, termoformado, gofrado, etc. La cámara de procesamiento 250 está formada principalmente por un vacío formado a través del sustrato 220. Alternativamente, la cámara de procesamiento 250 puede estar formada por una depresión formada a través de solo una porción del espesor del sustrato 220.

La primera capa 230 del dispositivo 210 puede incluir o no metales o subcapas metálicas cualesquiera como se ha comentado con respecto a los dispositivos 10 y 110 más arriba. También se ilustran en la Figura 8 un deflector 238 15 en la primera capa 230 y un deflector 242 en la segunda capa 240.

Un sistema ilustrativo para llevar a cabo un procedimiento de ciclación térmica utilizando un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención se representa esquemáticamente en la Figura 9. El sistema 300 incluye un dispositivo 310 situado sobre un husillo 314 que hace girar el dispositivo alrededor de un eje 312. El dispositivo incluye cámaras de procesamiento 350 en las que se distribuye un material de muestra mediante, p. ej., 20 los canales de distribución como se ha comentado más arriba u otras técnicas y/o estructuras adecuadas cualesquiera.

Después de la distribución del material de muestra en las cámaras de procesamiento, las cámaras individuales 350 se pueden calentar selectivamente por medio de energía electromagnética adecuada suministrada por una fuente de energía electromagnética 370 que calienta los materiales en las cámaras de procesamiento 350. La fuente de energía electromagnética 370 es preferiblemente remota desde el dispositivo 310, es decir, que no se localiza en el dispositivo 310. Los ejemplos de algunas fuentes adecuadas de energía electromagnética pueden incluir, pero no se limitan a, láseres, fuentes de energía electromagnética de banda ancha (p. ej., luz blanca), etc. La fuente de energía electromagnética 370 puede proporcionar energía electromagnética de forma continua o intermitente basándose en una variedad de factores, p. ej., la temperatura deseada de los materiales de muestra, la tasa a la cual la energía 30 térmica se retira de cada cámara de procesamiento, la tasa deseada de cambio de temperatura, si las cámaras de procesamiento incluyen un componente reflectante, etc. Si la fuente de energía electromagnética 370 se cicla o varía de otro modo, se puede utilizar el sistema de registro comentado anteriormente para suministrar una cantidad seleccionada de energía electromagnética a las cámaras de procesamiento seleccionadas.

A medida que el dispositivo 310 gira, se prefiere que el flujo de aire sobre la superficie del dispositivo 310 ayude a la refrigeración de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento 350 a una temperatura base seleccionada entre la temperatura diana superior a la que los materiales de muestra son calentados por la energía electromagnética de la fuente 370. En algunos sistemas, una o ambas superficies del dispositivo 310 pueden estar expuestas a la atmósfera para ayudar también a la refrigeración. El sistema 300, sin embargo, incluye una placa base opcional 380 que se puede mantener a una temperatura más baja. Manteniendo la parte inferior del dispositivo 310 en contacto con la placa base 380, puede ser posible ayudar a la refrigeración de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento 350 entre ciclos de calentamiento a medida que el dispositivo 310 gira durante el procesamiento. Si se utiliza una placa base 380 para ayudar en el control térmico, puede ser útil usar un dispositivo 310 que incorpora una capa metálica próxima a la placa base 380 para mejorar la conductividad térmica entre la placa base y el dispositivo 310. 40

En otros sistemas, puede ser deseable promover tanto el calentamiento como la refrigeración de las cámaras de procesamiento a través de la placa base 380. Por ejemplo, el calentamiento y la refrigeración se puede facilitar mediante la incorporación de módulos termoelectrónicos (p. ej., elementos Peltier, calentadores resistivos, etc.) en la placa base 380 por debajo de cada una de las cámaras de procesamiento 350. Se puede proporcionar un módulo termoelectrónico en forma de un anillo situado debajo de las cámaras de procesamiento 350 o se pueden utilizar varios 50 módulos termoelectrónicos individuales en conexión con la placa base 380. El calentamiento de cámaras de procesamiento 350 utilizando la placa base 380 se puede realizar en conexión con el calentamiento utilizando la fuente de energía electromagnética 370 para proporcionar un calentamiento aún más rápido y/o una distribución de temperatura más uniforme de las cámaras de procesamiento 350. De este modo, el control sobre la temperatura del material de muestra se puede llevar a cabo suministrando de forma simultánea energía electromagnética a las cámaras de procesamiento 350 y controlando la temperatura de los módulos termoelectrónicos por encima de los 55 cuales se encuentran las cámaras de procesamiento 350.

El sistema 300 que se representa en la Figura 9 también incluye un mecanismo de control de la temperatura adicional opcional en forma de una fuente de fluido 382, p. ej., aire a presión o cualquier otro fluido adecuado, que pueda ser dirigido a la superficie del dispositivo 310. El fluido utilizado puede ser calentado o enfriado a una temperatura deseada. Cuando se desea ciclar los materiales de muestra entre las temperaturas superior e inferior, el 60

fluido puede ser proporcionado a la temperatura inferior. Aunque se representa estando dirigido a una sola superficie del dispositivo 310, se entenderá que el fluido puede ser dirigido a ambas superficies del dispositivo si se desea.

El sistema 300 también puede incluir otros diversos componentes tales como un sistema de detección 390 proporcionado para detectar los resultados del procesamiento de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento 350. Por ejemplo, el sistema de detección y el método pueden implicar la interrogación activa de las cámaras de procesamiento 350 para detectar productos de reacción fluorescentes en las cámaras a medida que el dispositivo 310 gira. La detección puede ser cualitativa o cuantitativa. Se pueden proporcionar otros sistemas de detección para controlar, p. ej., las temperaturas u otras propiedades de los materiales en las cámaras de procesamiento 350.

A medida que se lleva a cabo el método de ciclación térmica, se puede verificar la temperatura dentro de las cámaras de procesamiento 350 para controlar la aplicación de energía en las cámaras 350. Las variables que se pueden manipular para controlar las temperaturas del material de muestra en el dispositivo 310 incluyen la intensidad del láser u otra fuente de luz, la velocidad de rotación del dispositivo 310 (que puede afectar a la velocidad de refrigeración y el tiempo de permanencia de cada una de las cámaras de procesamiento en el láser u otra fuente de luz), la temperatura de la placa base 380 (o componentes cualesquiera, tales como módulos termoeléctricos situados en la placa base 380), y la temperatura y la presión de la fuente de fluido 382.

Si el dispositivo 310 incluye un sistema de distribución no ventilado, otra ventaja de hacer girar el dispositivo 310 durante el calentamiento es que, a medida que la temperatura de los materiales de muestra se eleva y se forma vapor, éste debe viajar corriente arriba, es decir, hacia el eje de rotación del dispositivo 310 (donde se encuentra la única abertura en el sistema de distribución). Una vez fuera de la cámara 350, sin embargo, la energía térmica se disipa, ocasionando la condensación de los vapores. Los materiales de muestra condensados se devuelven a las cámaras de muestra 350 debido a las fuerzas centrífugas proporcionadas por la rotación. El resultado final es que los materiales de muestra son, en su mayor parte, retenidos en las cámaras de procesamiento 350, incluso durante el calentamiento rápido que puede causar algo de vaporización.

Las Figuras 9A y 9B representan una placa base alternativa 380' que incluye al menos una estructura térmica 384' que puede ser construida preferiblemente de un material que absorbe la energía electromagnética. Las estructuras térmicas 384' están en comunicación térmica con al menos algunas de las cámaras de procesamiento del dispositivo 310' (véase la Figura 9B) de tal manera que el calentamiento o la refrigeración de las estructuras térmicas 384' pueden causar las variaciones de temperatura correspondientes en esas cámaras de procesamiento. En la realización representada, las estructuras térmicas 384' se encuentran en contacto con la superficie inferior del dispositivo 310' y al menos algunas de las cámaras de procesamiento allí contenidas.

Las estructuras térmicas 384' pueden ser calentadas preferiblemente por medio de una fuente de energía electromagnética 370' que, en la realización representada, se encuentra en el lado opuesto de las estructuras térmicas 384' desde el dispositivo 310'. La fuente de energía electromagnética 370' dirige la energía electromagnética a la superficie inferior de las estructuras térmicas 384'. Las estructuras térmicas 384' absorben al menos parte de la energía electromagnética desde la fuente 370' y convierten esa energía electromagnética en energía térmica (de manera que la temperatura de la estructura térmica 384' aumenta). La energía térmica en la estructura térmica 384' se transfiere entre el dispositivo 310' y las estructuras térmicas 384' principalmente por conducción.

Aunque la placa base 380' se representa con dos estructuras térmicas 384', se entenderá que la placa base 380' puede incluir cualquier número de estructuras térmicas 384' necesarias para transferir energía térmica a o desde las cámaras de procesamiento seleccionadas en un dispositivo 310'. Adicionalmente, puede ser preferible que, cuando se proporciona más de una estructura térmica 384', las estructuras térmicas 384' sean independientes entre sí, de manera que no se transfiera ninguna cantidad significativa de energía térmica entre las diferentes estructuras térmicas independientes 384'.

La fuente de energía electromagnética 370' puede estar en una forma que proporciona la energía electromagnética a una sola estructura térmica 384' a la vez, o puede ser capaz de calentar dos o más estructuras térmicas 384' al mismo tiempo. Si se desea el calentamiento de diferentes estructuras térmicas 384' en diferentes momentos, puede ser deseable proporcionar una fuente de energía electromagnética separada 370' dedicada a cada estructura térmica 384', para mover una sola fuente de energía 370' de tal manera que se sitúe frente a la estructura térmica 384' que se va a calentar, para proporcionar un sistema obturador que proporciona la energía electromagnética a la estructura térmica necesaria 384' en el momento seleccionado, etc.

Las estructuras térmicas 384' se pueden construir de una variedad de materiales, siempre que los materiales posean suficiente conductividad térmica y absorban la energía electromagnética generada por la fuente electromagnética 370' a velocidades suficientes. Además, también puede ser deseable que el material o materiales utilizados para las estructuras térmicas 384' tengan suficiente capacidad térmica para proporcionar un efecto de capacitancia térmica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: aluminio, cobre, oro, etc. Si las estructuras térmicas 384' están construidas con materiales que no absorben, por sí mismos, la energía electromagnética a una tasa suficiente, se puede preferir que las estructuras térmicas 384' incluyan un material que mejore la absorción de energía. Por

ejemplo, las estructuras térmicas 384' pueden estar recubiertas con un material de absorción de energía electromagnética tal como negro de humo, polipirrol, tintas, etc.

Una ventaja potencial del uso de las estructuras térmicas 384' junto con la fuente electromagnética 370' es que se puede mejorar la compatibilidad entre la fuente de energía electromagnética y cualquiera de los reactivos u otros materiales localizados dentro de las cámaras de procesamiento del dispositivo 310'. Las estructuras térmicas 384' pueden ser preferiblemente opacas a la energía electromagnética producida por la fuente 370'. Como resultado, los materiales dentro de las cámaras de procesamiento pueden estar protegidos sustancialmente de la exposición directa a la energía electromagnética que podría, en algunos casos, ser perjudicial para las reacciones deseadas.

Aunque se representa que las estructuras térmicas 384' están localizadas en la superficie superior de una subplaca 386', se entenderá que se podría utilizar cualquier diseño adecuado que incorpore las estructuras térmicas 384'. Por ejemplo, las estructuras térmicas 384' podrían ser incorporadas a la subplaca 386' o podría no proporcionarse la subplaca 386' (con las estructuras térmicas 384' interconectadas mediante, p. ej., una serie de puntales radiales u otras estructuras). Cuando se utiliza un subplaca 386', sin embargo, ésta puede transmitir preferiblemente la energía electromagnética, de tal manera que la energía electromagnética sea capaz de alcanzar las estructuras térmicas 384' para proporcionar el efecto de calentamiento térmico deseado.

Alternativamente, la subplaca 386' puede incluir aberturas que exponen porciones seleccionadas de las estructuras térmicas 384' a la energía electromagnética suministrada por fuente de energía electromagnética 370'. Cuando la subplaca 386' incluye aberturas para exponer la superficie inferior de las estructuras térmicas 384', los materiales de la subplaca 386' pueden ser opacos a la radiación electromagnética de la fuente electromagnética 370'.

Adicionalmente puede ser deseable que las estructuras térmicas 384' estén relativamente aisladas térmicamente de la subplaca 386' de tal manera que sólo se transfieran cantidades limitadas (si las hubiera) de la energía térmica en las estructuras térmicas 384' a la subplaca 386'. Ese aislamiento térmico puede conseguirse, por ejemplo, fabricando la subplaca 386' de materiales que absorben solamente cantidades limitadas de energía térmica, p. ej., polímeros, etc.

La placa base 380' puede incluir también opcionalmente sensores para detectar la temperatura de las estructuras térmicas 384'. Las Figuras 9A y 9B representan dos sensores 388' localizados en contacto con las estructuras térmicas 384' y la información de los sensores 388' se puede utilizar para controlar la cantidad de energía proporcionada por la fuente de energía electromagnética 370' o para controlar la velocidad y/o duración de la rotación de la placa base 380' como una parte de cualquier sistema de control sobre tanto el calentamiento como la refrigeración de las estructuras térmicas 384'. Alternativamente, la temperatura de la estructura térmica o la temperatura dentro de las cámaras de procesamiento en el dispositivo 310' se pueden controlar de forma remota mediante, p. ej., emisiones infrarrojas, etc.

Aunque la placa base 380' de las Figuras 9A y 9B incluye las estructuras térmicas 384' en forma de anillos circulares sustancialmente continuos, las estructuras térmicas 384' pueden ser proporcionadas alternativamente como una serie de elementos térmicos discontinuos, p. ej., círculos, cuadrados, situados debajo de las cámaras de procesamiento en el dispositivo 310' que se van a calentar por conducción. Una ventaja, sin embargo, de una estructura térmica anular continua es que la temperatura de cada estructura térmica 384' se puede equilibrar durante el calentamiento, con lo que mejora potencialmente la uniformidad de temperatura cámara a cámara para todas las cámaras de procesamiento situadas por encima de la estructura térmica continua.

Los métodos de uso de la placa base 380', en muchos aspectos, serán similares a la utilización del sistema 300 descrito anteriormente, con la adición de la fuente electromagnética 370' dirigida a las estructuras térmicas 384' en la placa base 380'. La energía proporcionada por la fuente de energía electromagnética 370' se puede controlar para obtener la temperatura deseada en las cámaras de procesamiento (p. ej., variando la potencia de salida de la fuente 370', proporcionando un sistema de obturación, etc.).

El calentamiento de las cámaras de procesamiento utilizando las estructuras térmicas 384' en la placa base 380' se puede realizar en conexión con el calentamiento utilizando una fuente de energía electromagnética localizada por encima del dispositivo 310' para proporcionar un calentamiento incluso más rápido y/o una distribución de temperatura más uniforme de las cámaras de procesamiento en el dispositivo 310'. En los sistemas y métodos de este tipo, la radiación electromagnética puede ser suministrada directamente a las cámaras de procesamiento (se hace referencia al sistema y al método representados en la Figura 9), mientras que las cámaras de procesamiento están siendo calentadas simultáneamente por medio de conducción de energía térmica desde abajo utilizando las estructuras térmicas 384'. En otra alternativa, las cámaras de procesamiento en el dispositivo 310' se pueden calentar utilizando solo las estructuras térmicas 384', es decir, sin la necesidad de dirigir cualquier energía electromagnética directamente a las cámaras de procesamiento utilizando, p. ej., una fuente de energía electromagnética 370 situada por encima de la dispositivo 310'.

En otra variación más representada en la Figura 9C, se representa la parte inferior de una placa base 380". Se proporciona una serie de aberturas 383" en la parte inferior de la placa base 380" estando separadas las aberturas 383" por los puntales 385". La superficie inferior de una estructura térmica 384" está expuesta dentro de las

aberturas 383" de tal manera que la energía electromagnética dirigida a la estructura térmica 384" puede ser absorbida y convertida en energía térmica como se describió anteriormente.

5 También se observan en la Figura 9C los módulos termoelectrónicos 388" o bien unidos a o integrados dentro de la estructura térmica 384". Los módulos termoelectrónicos 388" pueden proporcionarse en forma de, p. ej., elementos Peltier, calefactores resistivos, etc. Aunque se representan varios módulos termoelectrónicos 388", se puede proporcionar alternativamente un solo módulo termoelectrónico.

10 Con la placa base 380", se puede efectuar el control sobre la temperatura de las estructuras térmicas 384' mediante el control de la temperatura de los módulos termoelectrónicos 388", solo o combinado con la energía electromagnética dirigida a la superficie inferior de las estructuras térmicas 384'. Cuando se va a controlar la temperatura de la estructura térmica 384" mediante el único control de la temperatura de los módulos termoelectrónicos 388" (es decir, donde la estructura térmica 384" no se va a calentar mediante la conversión de energía electromagnética dirigida a la superficie inferior de la estructura térmica 384" en energía térmica), los materiales seleccionados para la fabricación de la estructura térmica 384" pueden ser elegidos en base a su conductividad térmica, sin tomar en consideración la capacidad de los materiales para absorber energía electromagnética. Los materiales adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, p. ej., metales (tales como, p. ej., aluminio, oro, cobre, etc.).

15 Mediante la combinación de los módulos termoelectrónicos 388" con la estructura térmica 384" se pueden obtener ventajas en forma de uniformidad de la temperatura mejorada puesto que la estructura térmica 384" sirve como sumidero para equilibrar las variaciones en las características de funcionamiento de los módulos termoelectrónicos individuales 388".

20 Los módulos termoelectrónicos 388" proporcionan otra opción en el control de la temperatura de los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento del dispositivo situado por encima de la estructura térmica 384". Los módulos termoelectrónicos 388" se pueden usar además para dirigir la energía electromagnética a las cámaras de procesamiento y dirigir la energía electromagnética a la estructura térmica 384" para proporcionar tres fuentes de calor. Alternativamente, los módulos termoelectrónicos 388" se pueden usar solos para calentar las cámaras de procesamiento en un dispositivo situado por encima de la placa base 380" o se pueden utilizar en conexión con la liberación de energía electromagnética directamente a las cámaras de procesamiento del dispositivo (en ausencia de energía electromagnética dirigida a la superficie inferior de la estructura térmica 384").

25 El resultado neto es un sistema que tiene la capacidad de proporcionar energía electromagnética directamente a las cámaras de procesamiento, estructuras térmicas que pueden convertir la energía electromagnética incidente en energía térmica para la conducción a las cámaras de procesamiento en un dispositivo, y módulos termoelectrónicos cuya temperatura puede ser controlada para controlar la temperatura de las estructuras térmicas (y, a su vez, cámaras de procesamiento cualesquiera en comunicación térmica con las estructuras térmicas). Como resultado, se puede efectuar el control de la temperatura sobre los materiales de muestra dentro de las cámaras de procesamiento de un dispositivo situado sobre la placa base de distintas maneras.

30 Haciendo referencia ahora a la Figura 10, que representa una vista en sección transversal parcial de un dispositivo alternativo 410 útil en el método de acuerdo con la presente invención, los materiales sensibles a la temperatura 454 se pueden localizar dentro de las cámaras de procesamiento 450 del dispositivo 410. Entre los posibles materiales sensibles a la temperatura 454 se encuentran estructuras que incorporan colorantes termocrómicos, materiales fluorescentes sensibles a la temperatura, materiales de cristal líquido con una transición de fase colorimétrica, etc. Puede ser deseable que estos materiales estén en contacto directo con cualquier material de muestra en las cámaras de procesamiento 450 y, en la realización ilustrada, el material sensible a la temperatura 454 rodea al menos una porción de la cámara de procesamiento 450. Muchas otras estructuras y técnicas para proporcionar tales materiales sensores de temperatura 454 se pueden, sin embargo, sustituir por los ilustrados en la Figura 10. Por ejemplo, una porción del sustrato 420 o la primera capa 430 pueden doparse o recubrirse con un material sensible a la temperatura.

35 El uso de otro material sensible a la temperatura potencial se representa en la Figura 10A, donde se proporcionan materiales de cristal líquido (en este ejemplo proporcionados en forma de una película) para suministrar información de retroalimentación de temperatura. Están disponibles algunos materiales de cristal líquido que tienen ventanas de transición de fase colorimétrica relativamente estrechas de, p. ej., 2 grados centígrados. Tales sensores de temperatura de ventana de transición estrecha se podrían utilizar, p. ej., para controlar las temperaturas bajas y altas seleccionadas en un sistema de procesamiento térmico. Otros materiales de cristal líquido con ventanas de transición más amplias se pueden controlar por su cambio de color entre los indicadores de límite superior e inferior. Una ventaja potencial de los materiales de cristal líquido es que sus cambios de color exhibidos se pueden controlar de forma remota, es decir, sin poner en contacto el material, p. ej., detectando los cambios de color por medio del uso de un espectrofotómetro.

50 Las películas que incorporan materiales de cristal líquido podrían estar localizadas en contacto con los materiales de muestra en una cámara de procesamiento como se ha comentado anteriormente con respecto a la Figura 10 (véase la referencia núm. 454). En otra alternativa representada en la Figura 10A, la película de cristal líquido 454' se localiza en una estructura térmica 484' que se encuentra por debajo de la cámara de procesamiento 450' (donde la

estructura térmica 484' tiene, p. ej., una construcción similar a las descritas anteriormente en relación con las Figuras 9A-9C). En un sistema de este tipo, la película 454' se podría utilizar para verificar la exactitud de un sistema de servocontrol de temperatura sin contacto que controla el suministro de energía electromagnética a la estructura térmica 484'. Por ejemplo, se podría utilizar un indicador de baja temperatura para controlar la temperatura baja seleccionada (p. ej., de aproximadamente 50°C a aproximadamente 52°C), se podría utilizar un indicador de alta temperatura para controlar la temperatura alta seleccionada (p. ej., de aproximadamente 94°C a aproximadamente 96°C), y se podría utilizar un indicador de amplio intervalo (p. ej., de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C) para controlar la temperatura de la estructura térmica 484' entre las temperaturas bajas y altas seleccionadas. Una alternativa a un indicador de amplio intervalo podría ser una serie de indicadores más estrechos intercalados entre los indicadores de alta y baja temperatura.

Los indicadores de temperatura de la película de cristal líquido podrían utilizar una única fuente de realimentación de temperatura, o se podrían utilizar para verificar la exactitud y calibrar por otra parte otros sensores de temperatura, tales como, p. ej., los termopares descritos anteriormente.

La Figura 11 ilustra otro dispositivo 510 (en una vista en sección transversal parcial) útil en el método de acuerdo con la presente invención en el que los materiales receptores de energía electromagnética 556 se encuentran próximos a las cámaras de procesamiento 550. Puede ser deseable que los materiales receptores de energía electromagnética 556 estén en contacto directo con cualquier material de muestra en las cámaras de procesamiento 550 y, en la realización ilustrada, el material receptor de energía electromagnética 556 rodee al menos una porción de la cámara de procesamiento 550. Muchas otras estructuras y técnicas para proporcionar materiales receptores de energía electromagnética 556 se pueden, sin embargo, sustituir por la que se ilustra en la Figura 11. Por ejemplo, una porción del sustrato 520 o la primera capa 530 puede estar revestida con un material receptor de energía electromagnética.

El material receptor de energía electromagnética 556 puede adoptar una variedad de formas, siempre que sea capaz de convertir la radiación electromagnética en una forma u otra en energía térmica. Esa energía térmica puede ser comunicada a los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento 550 mediante, p. ej., conducción. Los ejemplos de algunos materiales adecuados pueden incluir los descritos en las Patente de los Estados Unidos Núms. 5.278.377; 5.446.270; 5.529.708; y 5.925.455. Los procesos térmicos que utilizan materiales de absorción de energía electromagnética se describen, p. ej., en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.721.123.

La ventaja de utilizar un material receptor de energía electromagnética 556 es que los materiales de muestra en el dispositivo 510 se pueden calentar en ausencia de contacto físico con el dispositivo 510. Por ejemplo, si el material receptor de energía electromagnética 556 es sensible a la radiación de radiofrecuencia (RF), el dispositivo 510 se puede hacer girar de tal manera que las cámaras de procesamiento 550 sean residentes dentro de un campo de RF durante un tiempo suficiente para obtener el calentamiento deseado. Se puede obtener un calentamiento sin contacto similar con la radiación de microondas, etc. Sin embargo, se entenderá que la forma en la que se proporciona la radiación electromagnética debe ser compatible con los materiales de muestra situados dentro de las cámaras de procesamiento 550.

Los materiales receptores de energía electromagnética pueden incluir, p. ej., absorbentes que absorben luz en la región visible, de infrarrojo cercano (NIR) e infrarrojo lejano, tales como moléculas de colorante, dispersiones de carbono, carbono de tipo diamante, polímeros conductores tales como polipirrol. Los absorbentes se podrían elaborar en forma de películas aplicadas como recubrimiento sobre las paredes de la estructura, se podrían incorporar dentro de microcápsulas, se podrían aplicar como recubrimiento en la superficie de las cuentas o en forma de espumas, o en una estructura que tiene proximidad térmica por un revestimiento de dicho material en el exterior de la cámara, siendo térmicamente conductores los materiales intermedios entre la cámara.

Se pueden preparar películas de policarbonato, p. ej., impregnadas con un colorante NIR u otro absorbente por moldeo con disolvente. Estas películas podrían ser incorporadas al dispositivo ya sea mediante la unión a la cámara de procesamiento, o mediante moldeo in situ de la película en la cámara de procesamiento. Otra realización potencial es el uso de moléculas absorbentes encapsuladas en una matriz tal como, pero no limitada a, microcápsulas, cuentas huecas, etc., elaboradas de materiales orgánicos o inorgánicos poliméricos.

También se pueden utilizar como películas sistemas a base de carbono, por ejemplo carbono de tipo diamante (DLC). El DLC se puede depositar por medio de un depósito de vapor químico asistido por plasma sobre un sustrato como policarbonato. Las cámaras de procesamiento se pueden recubrir, p. ej., con películas de DLC por medio un procedimiento de enmascarado para, p. ej., producir películas de DLC estampadas.

La Figura 12 ilustra esquemáticamente otro sistema 500 en donde el dispositivo 510 se localiza sobre un husillo 514 que hace girar el dispositivo alrededor de un eje 512. El dispositivo 510 incluye cámaras de procesamiento 550 en las que un material de muestra se distribuye, p. ej., mediante los canales de distribución comentados más arriba u otras técnicas y/o estructuras adecuadas cualesquiera.

Después de la distribución del material de muestra en las cámaras de procesamiento, las cámaras individuales 550 se pueden calentar selectivamente mediante la energía electromagnética adecuada, p. ej., RF, microondas, etc.,

suministrada por una fuente de energía electromagnética 570 para calentar los materiales receptores de energía electromagnética en el dispositivo 510. Los materiales receptores de energía electromagnética a continuación, pueden comunicar la energía térmica a los materiales de muestra en las cámaras de procesamiento 550. La fuente de energía electromagnética 570 puede ser proporcionada de forma continua o intermitentemente como se ha discutido anteriormente con respecto al sistema 300 anteriormente. Varios mecanismos de enfriamiento y de detección tales como los discutidos en relación con el sistema 300 (véase la figura 9) también se pueden incorporar al sistema 500.

Las Figuras 13-16 ilustran otra realización de un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención. Las porciones del dispositivo 610 se representan en una variedad de vistas en planta y en sección transversal parcial. Generalmente, el dispositivo 610 puede estar preferiblemente en forma de un disco similar a la observada en, p. ej., la Figura 1. El dispositivo 610 incluye un núcleo 620 en donde se forman una variedad de estructuras. Una primera capa de cubierta 630 está unida a un primer lado principal 622 del núcleo 620 y una segunda capa de cubierta 640 está unida a un segundo lado principal 624 del núcleo 620. Las Figuras 13-16 ilustran un conjunto de cámaras de procesamiento interconectadas y otras características que pueden ser replicadas varias veces alrededor del dispositivo 610 de una manera similar a las cámaras de procesamiento 50 dispuestas sobre el dispositivo 10 en la Figura 1. Cada conjunto de cámaras de procesamiento interconectadas y otras características se pueden describir como la formación de una matriz de cámaras de procesamiento, con varias matrices de cámaras de procesamiento dispuestas generalmente de forma radial alrededor del dispositivo 610.

La Figura 13 es una vista en sección transversal parcial de una porción del dispositivo 610 que incluye una de las matrices de cámaras de procesamiento que se toma a lo largo de la línea 13-13 en la Figura 14, que es una vista en planta del segundo lado principal 624 del núcleo 620 con la segunda capa de cubierta 640 retirada. La Figura 15 es una vista en sección transversal parcial de una porción del dispositivo 610 tomada a lo largo de la línea 15-15 en la Figura 16, que es una vista en planta del primer lado principal 622 del núcleo 620 con la primera capa de cubierta 640 retirada.

La primera capa de cubierta 630 puede incluir múltiples subcapas 632, 634, y 636 en las diferentes construcciones descritas anteriormente. Puede ser preferible que la primera capa de cubierta 630 incluya una subcapa reflectante (p. ej., metálica, polimérica, etc.) como se ha comentado en las realizaciones descritas anteriormente. La segunda capa de cubierta 640 puede incluir, p. ej., un adhesivo 642 y un sustrato 644, ambos los cuales pueden ser ópticamente transparentes o transmisores de otro modo de energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas.

Entre las características formadas en el núcleo 620 se encuentran una cámara de carga 662a que, en la realización ilustrada, está en forma de un anillo anular (solo una porción del cual se observa en las Figuras 13-16). La cámara de carga 662a está en comunicación de fluido con una primera cámara o cámara interior de procesamiento 650a a través de un canal 660a. Típicamente se preferirá que la cámara de carga 662a se encuentre más cerca del centro del dispositivo 610 que la cámara de procesamiento interna 650a de tal manera que la rotación del dispositivo 610 alrededor de su centro haga que los materiales situados en la cámara de carga 662a se muevan hacia la cámara de procesamiento interno 650a a través del canal 660a.

El núcleo 620 también incluye características formadas en la primera superficie principal 622, tal como una cámara de procesamiento intermedia 650b, que puede ser otra cámara en la que los materiales se procesan térmicamente. Alternativamente, la cámara de procesamiento intermedia 650b puede ser proporcionada para realizar otra función, p. ej., filtrar los materiales liberados en ella desde la cámara de procesamiento interna 650a. La cámara de procesamiento intermedia 650b puede estar en comunicación de fluido con una segunda cámara de carga 662b a través del canal 660b que, en la realización ilustrada, se forma en la primera superficie principal 622 del núcleo 620.

La cámara de procesamiento interna 650a y la cámara de procesamiento intermedia 650b están conectadas por un canal 660c y una vía 660d. El 660c canal se extiende desde la cámara de procesamiento interna 650a a la vía 660d que, a su vez, se extiende a la cámara de procesamiento intermedia 650b. El canal 660c y/o la vía 660d pueden incluir preferiblemente una estructura de válvula situada entre las cámaras de procesamiento si se desea un control preciso sobre el movimiento de materiales entre la cámara de procesamiento interna 650a y la cámara de procesamiento intermedia 650b. La estructura de válvula puede adoptar una varias formas, p. ej., tapones térmicos (p. ej., ceras, etc.) u otras estructuras que se pueden abrir cuando se desee. Alternativamente, la válvula puede ser proporcionada mediante la variación de la velocidad de rotación del disco para superar la resistencia de los materiales a moverse a través del canal 660c y/o la vía 660d.

La cámara de procesamiento intermedia 650b también está conectado a la cámara de procesamiento externa 650c por una vía 660e y un canal 660f de una manera similar a la utilizada para conectar la cámara de procesamiento interna 650a y la cámara de procesamiento intermedia 650b. La vía 660e y/o el canal 660f también pueden incluir una estructura de válvula si así se desea.

Se prefiere que la matriz de cámaras de procesamiento que incluye las cámaras 650a, 650b, y 650c se dispongan generalmente de manera radial desde el centro del dispositivo 610, es decir, el punto alrededor del cual se hace girar el dispositivo. Como resultado, la rotación del dispositivo 610 se puede utilizar para mover los materiales

sucesivamente desde la cámara de procesamiento interna 650a a la cámara de procesamiento intermedia 650b y, finalmente, a la cámara de procesamiento externa 650c. Al mover los materiales a través de las cámaras de procesamiento según se desee, se pueden realizar secuencialmente los procesos seleccionados dentro de la matriz de cámaras de procesamiento en el dispositivo 610.

5 Puede ser deseable que los canales y vías del dispositivo 610 también puedan incluir filtros u otras estructuras y/o materiales necesarios para realizar funciones. Por ejemplo, se puede situar un tapón de captura poroso 670 dentro de la vía 660e. El tapón de captura poroso 670 puede capturar de manera ventajosa materiales de filtro que se mueven de la cámara de carga 662b a la cámara de procesamiento 650b intermedia. Por ejemplo, puede ser deseable dispensar el material de filtración p. ej., en forma de sustancias de exclusión por tamaño en cuentas. Tales
10 materiales pueden ser arrastrados dentro de un fluido cuando se suministra a la cámara de carga 662b. Cuando el dispositivo 610 se hace girar, las cuentas arrastradas pueden ser conducidas a la cámara de procesamiento intermedia 650b a través del canal 660b. El tapón de captura poroso 670 de la vía 660e permite que el fluido que lleva las cuentas pase, pero impide que las cuentas pasen, capturándolas así dentro de la cámara de procesamiento 650b.

15 Una ventaja particular del tampón de captura poroso 670 utilizado para capturar material de filtración dentro de la cámara de procesamiento 650b es que el material de filtro dispensado a la cámara 650b puede ser seleccionado en el punto de uso basándose en las características de los materiales de muestra que se están procesando. Cuando los materiales de filtración dispensados a la cámara 650b son, p. ej., cuentas de exclusión por tamaño, se pueden seleccionar las propiedades de las cuentas, p. ej., para eliminar los cebadores de PCR típicamente más cortos a la
20 vez que se permite que los productos de PCR típicamente más largos pasen a través de la cámara de procesamiento externa 650c. Los tamaños de los cebadores y los productos de la PCR pueden variar en cada aplicación y la capacidad de seleccionar el material de exclusión del tamaño apropiado para la cámara de procesamiento 650b puede ser particularmente ventajosa.

25 Los dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención con matrices de cámaras de procesamiento, tales como las ilustradas, p. ej., en las Figuras 13-16, se pueden utilizar para proporcionar un procesamiento integrado de materiales de muestra de partida mediante, p. ej., la amplificación de un material de muestra de partida dentro de una matriz de cámaras de procesamiento en un dispositivo. Cada una de las matrices de cámaras de procesamiento incluye una serie de cámaras que preferiblemente están dispuestas generalmente de forma radial en un dispositivo (tal que las fuerzas centrífugas pueden mover los fluidos de forma secuencial de cámara a cámara). Las cámaras dentro de cada una de las matrices están en comunicación de fluido utilizando
30 canales u otros conductos que pueden, en algunas realizaciones, incluir estructuras de válvula para controlar el movimiento según se desee.

Un ejemplo de un proceso integrado que se puede realizar en una matriz de cámaras de procesamiento se ilustra esquemáticamente en la Figura 17, donde se proporciona una cámara de carga 762 para recibir, p. ej., un material de muestra de partida. La matriz y un método ilustrativo de la utilización de la matriz se describirán a continuación. El método ilustrativo implica la amplificación por PCR, seguido de una secuenciación de Sanger para obtener un producto final deseado. Esta combinación de procesos está destinada, sin embargo, a ser meramente ilustrativa y no debe interpretarse como limitante de la presente invención.
35

El material de muestra de partida, p. ej., células de sangre lisadas, se suministra a la cámara 762. Se proporciona preferiblemente un filtro 763 para filtrar el material de la muestra de partida cuando se mueve desde la cámara de carga 762 a las primeras cámaras de procesamiento 750a. El filtro 763 es, sin embargo, opcional y puede no ser necesario dependiendo de las propiedades del material de la muestra de partida.
40

Las primeras cámaras de procesamiento 750a pueden incluir preferiblemente cebadores adecuados de PCR suministrados, p. ej., secos en cada una de las cámaras 750a. Cada una de las cámaras 750a puede incluir el mismo cebador o cebadores diferentes dependiendo de la naturaleza de la investigación que se realiza en el material de la muestra de partida. Una alternativa al suministro de cebadores en las cámaras de procesamiento 750a antes de cargar la muestra consiste en añadir un cebador adecuado a la cámara de carga 762 con el material de la muestra de partida (a condición de que el cebador sea capaz de pasar a través del filtro 763, si estuviera presente).
45

Después de localizar el material de la muestra de partida y los cebadores requeridos en las cámaras de procesamiento 750a, los materiales en las cámaras de procesamiento 750a se someten a un ciclo térmico en condiciones adecuadas para la amplificación por PCR del material genético seleccionado.
50

Después de la terminación del proceso de amplificación por PCR, los materiales de cada una de las primeras cámaras de procesamiento 750a se pueden mover a través de otra cámara de filtro 752a (una cámara de filtro 752a para cada cámara de procesamiento 750a) para eliminar los materiales no deseados de los materiales amplificados, p. ej., cebadores de PCR, materiales no deseados de la muestra de partida, que no fueron extraídos por el filtro 763, etc. Las cámaras de filtro 752A pueden, p. ej., contener sustancias de exclusión por tamaño, tales como geles de penetración, cuentas, etc. (p. ej., MicroSpin o Sephadex asequibles de Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia).
55

Después de la limpieza de los materiales de muestra en las cámaras de filtro 752a, los productos de amplificación de PCR filtrados de cada una de las primeras cámaras de procesamiento 750a se mueven a un par de segundas cámaras de procesamiento multiplexadas 750b, p. ej., para la secuenciación de Sanger de los materiales genéticos amplificados en las primeras cámaras de procesamiento 750a a través de un control adecuado de las condiciones térmicas encontradas en las segundas cámaras de procesamiento 750b.

Una vez que se ha realizado la transformación deseada en las segundas cámaras de procesamiento 750b, el material procesado (material de muestra sometido a secuenciación de Sanger si ese es el proceso realizado en las cámaras de procesamiento 750b) se mueve desde cada una de las cámaras de procesamiento 750b a través de otro conjunto de cámaras de filtro 752b para eliminar, p. ej., colorantes u otros materiales no deseados del producto de las segundas cámaras de procesamiento 750b. El producto filtrado se mueve a continuación desde las cámaras de filtro 752b a las cámaras de salida 750c donde se puede retirar.

Al igual que con las matrices de cámaras de procesamiento ilustradas en las Figuras 13-16, también se prefiere que las matrices de cámaras de procesamiento, tales como la matriz ilustrada en la Figura 17 estén organizadas en general radialmente en un dispositivo de tal manera que la rotación del dispositivo moverá los materiales desde la cámara de carga 762 hacia las cámaras de salida 750c. Más preferiblemente, se prefiere que dos o más de las matrices de cámaras de procesamiento ilustradas en la Figura 17 estén dispuestas en un único dispositivo, con las cámaras de carga 762 de cada matriz situadas más próximas al eje de rotación de tal manera que los materiales se puedan mover a través de la matriz por medio de las fuerzas centrífugas desarrolladas durante la rotación. Alternativamente, las matrices pueden estar situadas en un dispositivo que es mantenido de manera que permita la rotación del dispositivo que contiene la matriz de modo que las fuerzas centrífugas muevan los materiales de la cámara de carga 762 hacia las cámaras de salida 750c. La carga de materiales de muestra en las cámaras de procesamiento utilizando la fuerza centrífuga también se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. de Serie 09/710.184.

Una variedad de ventajas de la matriz de cámaras de procesamiento integradas ilustrada en la Figura 17 deriva de la capacidad para moverse de un material de muestra de partida en bruto a un producto secuenciado aislado en un único dispositivo. Entre esas ventajas se encuentran la reducciones en el número transferencias físicas (por pipeteo, etc.) que pueden ser problemáticas cuando se trabaja con pequeños volúmenes de materiales. Otra ventaja es que se pueden realizar simultáneamente múltiples procesos paralelos, proporcionando mejoras potenciales en los niveles de confianza con respecto a la exactitud de los resultados del proceso. Además, puede haber una mejora del nivel de control para asegurar que las cámaras de procesamiento observan las mismas condiciones, p. ej., con respecto a los ciclos térmicos, etc.

Las Figuras 18-20 ilustran otra realización de un dispositivo y los métodos de acuerdo con la presente invención que incorporan válvulas que separan las cámaras de procesamiento dentro de cada matriz de cámaras de procesamiento. El dispositivo 810 ilustrado incluye una pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento de una manera similar a la descrita con respecto a la realización ilustrada en las Figuras 13-16 anteriormente. Una de las matrices de cámaras de procesamiento se representa en la vista en sección transversal ampliada de la Figura 19.

El dispositivo 810 incluye una primera capa de cubierta 830 unida a un primer lado principal 822 del sustrato 820 y una segunda capa de cubierta 840 unida a un segundo lado principal 824 del sustrato 820. El sustrato 820 y las capas de cubierta 830 y 840 pueden estar unidos por cualquier técnica o técnicas adecuadas, incluyendo, pero no limitadas a, adhesivos, soldadura (química y/o térmica), etc.

El dispositivo 810 también ilustra una realización de un sistema de registro como se ha comentado anteriormente en forma de numerosas ranuras clave 814 formadas alrededor de la periferia de la apertura 812 en el centro del dispositivo 810. Las ranuras clave 814 pueden cooperar con las estructuras complementarias formadas, p. ej., en un husillo, que se utiliza para hacer girar el dispositivo 810. Las ranuras de 814, por lo tanto, pueden ser utilizadas para mantener la posición de rotación del dispositivo 810 sobre semejante husillo. Aunque se muestran múltiples ranuras clave 814, se entenderá que sólo una de tales ranuras 814 puede ser necesaria para fijar la posición de rotación del dispositivo 810 en un husillo.

La primera capa de cubierta 830 puede ser homogénea o puede incluir múltiples sub-capas como se ha descrito anteriormente. Puede ser preferible que la primera capa de cubierta 830 sea reflectante para la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas como se ha descrito anteriormente. La segunda capa de cubierta 840 puede incluir, p. ej., un adhesivo sobre una capa de soporte, ambos los cuales pueden ser ópticamente transparentes o de otro modo transmisores de energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas.

Entre las características formadas en el sustrato 820 se encuentra una cámara de carga 860 que, en la realización ilustrada, está en forma de un anillo anular. Cada una de las matrices de cámaras de procesamiento también incluye cámaras de procesamiento internas o primeras 850a y cámaras de procesamiento externas o segundas 850b situadas más hacia fuera radialmente desde el centro del dispositivo 810.

La cámara de carga 860 está en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento interna 850a a través del canal 862. Como resultado, la rotación del dispositivo 810 alrededor de su centro obligará al material de muestra a

pasar de la cámara de carga 860 a la primera cámara de procesamiento 850a en la que se puede realizar la primera transformación térmica del material de muestra.

5 El dispositivo 810 también incluye una válvula 870 situada entre y separando las cámaras de procesamiento interna y externa 850a y 850b. La válvula 870 está normalmente cerrada cuando el dispositivo 810 se suministra a un usuario para impedir el movimiento del material de muestra desde la primera cámara de procesamiento 850a a la segunda cámara de procesamiento 850b.

10 La válvula 870 puede estar situada preferiblemente dentro de una vía 880 que está en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento interna 850 a través del canal 882 en un lado y en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento externa 850b a través del canal 884 en el lado opuesto. Se puede preferir que la vía 880 se forme de manera que se extienda entre la primera y la segunda superficies principales 822 y 824 del sustrato 820 según se representa.

15 La válvula 870 incluye una barrera impermeable 872 que impide que los líquidos se muevan entre las cámaras de procesamiento 850a y 850b cuando ésta está intacta. La barrera impermeable 872 puede ser preferiblemente distinta del sustrato 820, es decir, que se elabora preferiblemente a partir de un material que es diferente del material utilizado para el sustrato 820. Mediante el uso de diferentes materiales para el sustrato 820 y la barrera impermeable 872, cada material se puede seleccionar por sus características deseadas. Alternativamente, la barrera impermeable puede estar integrada en el sustrato 820, es decir, elaborada del mismo material que el sustrato 820. Por ejemplo, la barrera impermeable puede estar simplemente moldeada en el sustrato 820. Si es así, puede estar recubierta o impregnada, para mejorar su capacidad de absorber energía electromagnética.

20 La barrera impermeable 872 puede estar elaborada de cualquier material adecuado, aunque se puede preferir que el material de barrera 872 forme vacíos sin la producción de ningún subproducto, residuo, etc. significativo que pudieran interferir con las reacciones o procesos que tienen lugar en las cámaras de procesamiento. Una clase preferida de materiales son las películas poliméricas pigmentadas orientadas, tales como, p. ej., las películas utilizadas para la fabricación de forros de latas o bolsas disponibles en el mercado. Una película adecuada puede ser un forro para lata de color negro, de 29.97 micras de espesor, disponible de Himolene Incorporated, de Danbury, Connecticut bajo la denominación 406230E.

25 Además se puede preferir que la barrera impermeable 872 de la válvula 870 incluya material susceptible de absorber energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas y convertir esa energía en calor, lo que da como resultado la formación de un vacío en la barrera impermeable 872. El material absorbente puede estar contenido dentro de la barrera impermeable 872 o aplicado como recubrimiento sobre una superficie del mismo.

30 La válvula 870 ilustrada en la Figura 19 también incluye un soporte permeable opcional 874 situado próximo a al menos un lado de la barrera impermeable 872. El soporte 874 es permeable a los fluidos que se mueven entre las cámaras de procesamiento 850a y 850B, aunque puede realizar algunas funciones de filtrado, además de soportar la barrera impermeable 872. Se puede preferir que el soporte 874 sea algo elástico para ayudar en el sellado de la válvula 870 empujando la barrera impermeable 872 contra las superficies de la vía 880 con fuerza suficiente para impedir el paso de fluido en el uso ordinario del dispositivo 810.

35 Se puede preferir proporcionar el soporte 874 en forma de un material poroso como se ilustra en la Figura 19. El soporte poroso 874 se puede extender preferiblemente de manera simultánea con la barrera impermeable 872 utilizada en la válvula 870. Las formas alternativas del soporte pueden incluir anillos, manguitos, o cualquier otra estructura o material que pueda soportar al menos una porción de la barrera impermeable 872 en la válvula 870.

En algunas realizaciones, puede ser deseable que el soporte poroso 874 refleje la energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas para ayudar a la apertura de la válvula 870 y/o evitar que la energía electromagnética alcance cualquier fluido subyacente, material de muestra, etc.

40 Se puede preferir que el soporte poroso 874 sea hidrófobo para reducir o evitar el contacto del fluido con la barrera impermeable 872. Alternativamente, se puede preferir que el soporte poroso 874 sea hidrófilo para promover el contacto del fluido con la barrera impermeable 872 de la válvula 870.

45 Los ejemplos de los materiales adecuados para un soporte poroso pueden incluir, pero no se limitan a, los tapones o membranas porosos, incluyendo tapones o membranas de polipropileno sinterizado y polietileno sinterizado, p. ej., tales como los asequibles comercialmente de Porex Corporation, Fairburn, Georgia. La barrera impermeable 872 también puede estar unida directamente a la posición (p. ej., por un adhesivo sensible a la presión, adhesivo de silicona, adhesivo epoxi, soldadura térmica, etc.), sin la necesidad de una estructura de soporte.

50 La válvula 870 se abre mediante la formación de un vacío en la barrera impermeable 872. El vacío puede formarse por la energía electromagnética de cualquier longitud de onda adecuada. Se puede preferir el uso de una energía láser de longitud de onda adecuada. Una ventaja potencial de la utilización de energía láser es que el mismo láser que se utiliza para calentar los materiales en las cámaras de procesamiento puede ser utilizado para formar los vacíos necesarios para colocar las cámaras de procesamiento en comunicación de fluido entre sí.

Además, puede ser deseable colocar la barrera impermeable 872 de la válvula 870 dentro de una vía 880 como se ilustra en la Figura 19. La localización de la barrera impermeable 872 dentro de una vía 880 y el direccionamiento de la energía electromagnética de algunas longitudes de onda a la vía 880 puede dar como resultado algunas ventajas ya que las paredes de la vía 880 pueden reflejar y/o enfocar al menos parte de la energía electromagnética para ayudar a la formación del vacío en la barrera 872.

Las Figuras 19A y 19B representan una cámara de carga alternativa 860' que puede ser utilizada en conexión con una o más de las matrices de cámaras de procesamiento del dispositivo 810. La cámara de carga 860' tiene una forma de embudo que puede ayudar al vaciado de la cámara de carga a medida que el dispositivo 810 se hace girar. El extremo más ancho de la cámara de carga en forma de embudo 860' está situado preferiblemente más cerca del eje de rotación con la cámara de carga 860' que se estrecha en la dirección del canal 862' que conduce a la primera cámara de procesamiento (no mostrada en la Figura 19A).

La cámara de carga 860' también incluye un puerto opcional de entrada 864' y una salida opcional 866'. Estas aberturas se forman en la segunda capa de cubierta 840'. El puerto de entrada 864' se puede estrechar preferiblemente para ayudar a la orientación, p. ej., de una punta de pipeta, en el volumen de la cámara de carga 860'. La salida 866' ayuda a la carga de la cámara de 860', proporcionando una abertura a través de la cual el aire puede escapar a medida que la cámara de carga 860' se carga a través del puerto de entrada 864'.

Las ventajas de la cámara de carga en forma de embudo 860' incluyen el control sobre la entrada de fluido en el sistema. La forma de la cámara de carga 860' puede proporcionar un llenado de casi 100% a la vez que reduce o elimina el aire atrapado. Además, la forma de la cámara de carga 860' también puede reducir o evitar la entrada prematura de los materiales de muestra en el canal 862'.

Las Figuras 19C y 19D muestran un sistema de sellado opcional que puede ser utilizado en conexión con una o más de las cámaras de procesamiento en una o más de las matrices de cámaras de procesamiento en el dispositivo 810. El sistema de sellado incluye una abertura 844' en la capa de cubierta 840' que cubre una cámara de procesamiento 850' formada, al menos en parte, por un sustrato 820'. La abertura 844' está cerrada por un sello 846' que está unido a la superficie interior 842' de la capa de cubierta 840' sobre la abertura 844'.

El sello 846' puede estar unido a la superficie interior 842' mediante cualquier técnica adecuada, p. ej., adhesivos, soldadura, sellado por calor, etc. En la realización representada, el sello 846' está fijado a la superficie interior 842' de la capa de cubierta 840' mediante un adhesivo 848'. Ese adhesivo 848' se puede utilizar para adjuntar también la capa de cubierta 840' al sustrato 820' como se representa en las Figuras 19C y 19D.

El uso del sistema de sellado se representa en la Figura 19D, donde se muestra la punta de una sonda 849' forzando el sellado 846' lejos de la fijación a la superficie interna 842' de la capa de cubierta 840'. La sonda 849', puede acceder a continuación al interior de la cámara de procesamiento 850' para añadir o quitar el material de muestra 858'. Aunque la sonda 849' se representa forzando el sello 846' lejos de solo una parte de la capa de cubierta 840', ésta puede separar completamente el sello 846' de la capa de cubierta 840'. Se puede preferir que la abertura 844' de la capa de cubierta 840' se estreche, como se representa, p. ej., en las Figuras 19C y 19D para ayudar a la orientación de la punta de la sonda 849' en la cámara de procesamiento 850'. Esta característica de guiado puede ser especialmente útil para su uso en relación con sistemas de descarga robóticos.

Una ventaja potencial del sistema de sellado es que no se requiere la sonda 849' para cortar ninguno de los componentes que forman la cámara de procesamiento 850' para acceder al interior de la cámara de procesamiento 850'.

El dispositivo 810 incluye un patrón de control opcional representado en la Figura 20, que incluye los indicadores 890A, 890B, 892, y 894 de utilidad en el control de la energía electromagnética liberada a las cámaras y/o válvulas de procesamiento. En la realización ilustrada, el patrón de control se encuentra en la primera capa de cubierta 830, aunque se pueden usar alternativamente otros lugares adecuados.

Los indicadores utilizados en el patrón de control tienen al menos una característica indicativa de la energía electromagnética que se va a liberar en la cámara de procesamiento y/o válvula asociadas. Las características pueden incluir el tamaño, la forma, el color, o cualquier otra característica distintiva que se puede detectar y utilizar para controlar la liberación de energía electromagnética. En la realización ilustrada, las características distintivas principales incluyen el tamaño y/o la forma. Puede ser preferible que los indicadores sean detectados ópticamente (basándose, p. ej., en el contraste con la superficie circundante del dispositivo 810, la detección de un vacío formado a través del dispositivo 810, etc.).

El patrón de control ilustrado incluye un primer conjunto de indicadores 890a asociado con algunas de las cámaras de procesamiento internas 850a y un segundo conjunto de indicadores 890b asociado con el resto de las cámaras de procesamiento internas 850a. La diferencia entre los conjuntos de indicadores es su tamaño, siendo los indicadores 890a más pequeños que los indicadores 890b. Ese tamaño se puede utilizar para controlar la cantidad de energía suministrada a las cámaras de procesamiento asociadas con cada indicador, p. ej., los indicadores más grandes 890b pueden dar lugar a la liberación de más energía en sus cámaras de procesamiento asociadas 850a.

Alternativamente, los indicadores 890a y 890b de tamaño diferente se pueden usar para controlar la longitud de onda de la energía electromagnética suministrada a las cámaras de procesamiento 850a asociadas (indicando cada uno de los diferentes indicadores una longitud de onda diferente de la energía). En otra alternativa, tanto la cantidad como la longitud de onda de la energía suministrada a cada cámara de procesamiento pueden variar dependiendo de las características de los indicadores asociados.

Un método potencialmente deseable para el uso de los indicadores 890a y 890b en función de sus tamaños y la rotación del dispositivo 810 consiste en comenzar la liberación de energía electromagnética cuando el borde delantero del indicador relevante pasa a un detector y cesar la liberación de esa energía cuando el borde de salida del mismo indicador pasa el detector. La energía electromagnética puede ser controlada en su origen por ciclos o se puede interrumpir la liberación, p. ej., por medio de un obturador, un espejo, u otro sistema de rotación.

Cada uno de los indicadores 890a y 890b está asociado con sólo una de las cámaras de procesamiento 850a. Sin embargo, el indicador 892 se asocia con todas las válvulas 870 del dispositivo 810 y se puede utilizar para controlar la liberación de energía electromagnética necesaria para abrir las válvulas 870 como se describió anteriormente. De una manera similar, la liberación de energía electromagnética en múltiples cámaras de procesamiento 850a podría llevarse a cabo con un indicador en algunos sistemas.

Los indicadores 894 están asociados con las cámaras de procesamiento externas 850b y se pueden utilizar para controlar la liberación de energía electromagnética en las cámaras de procesamiento. Como se ilustra, la forma de los indicadores 894 es diferente de los otros indicadores y esas características diferentes se pueden utilizar para fines de control.

Aunque los indicadores del patrón de control ilustrado se encuentran generalmente en alineación con la cámara de procesamiento o la válvula con la que están asociados, no es necesario proporcionar de ese modo el patrón de control. Por ejemplo, el patrón de control puede ocupar sólo una parte de la superficie del dispositivo 810, p. ej., un anillo anular exterior.

En otra alternativa, el patrón de control o las porciones del mismo se pueden usar para controlar otros componentes de un sistema que utiliza el dispositivo 810. Por ejemplo, se pueden proporcionar indicadores que controlen el tipo de detectores usados para verificar las cámaras de procesamiento, p. ej., para determinar un producto deseado, la temperatura, el pH, etc. Tales indicadores se pueden proporcionar en forma de códigos de barras.

Las Figuras 21 y 22 ilustran otra construcción de un dispositivo 910. El dispositivo es similar, en muchos aspectos, al dispositivo 810. Una diferencia, sin embargo, es que el sustrato 920 incluye una capa superior 920a y una capa inferior 920b con una capa de la válvula 976 situada entre la capa 920a superior y la capa 920b inferior. La capa de la válvula 976 forma los discos impermeables 972a y 972b de las válvulas 970a y 970b. A diferencia de los discos impermeables 872 de las válvulas 870 del dispositivo 810 (que están separados y son distintos entre sí), los discos impermeables 972a y 972b están formados por porciones de la misma capa de la válvula 976 que se extiende entre las diferentes válvulas 970a y 970b.

Las capas 920a, 920b y la capa de la válvula 976 pueden estar ancladas juntas por medio de cualquier técnica o combinación de técnicas adecuadas. Por ejemplo, pueden estar ancladas adherentemente, soldadas (térmicamente, químicamente, etc.), selladas con calor, etc. Puede ser deseable utilizar la capa de la válvula 976 para formar los discos impermeables de todas las válvulas del dispositivo 910 o sólo algunas de las válvulas. Si la capa de la válvula 976 se utiliza para formar los discos impermeables de todas las válvulas, puede ser deseable que la capa de la válvula 976 se extienda simultáneamente con las superficies principales del dispositivo 910. La construcción laminada del dispositivo 910 puede proporcionar ventajas en la fabricación de los dispositivos 910, al permitir el uso de procesos de fabricación en red u otros procesos de fabricación continuos.

Las válvulas 970a y 970b se utilizan para separar las cámaras de procesamiento 950a, 950b y 950c y controlan el movimiento del material de muestra 958 entre las cámaras. Como se ilustra en la Figura 21, el material de muestra 958 se encuentra en la cámara de procesamiento 950a que no está en comunicación de fluido con la cámara de procesamiento 950b debido al estado cerrado de la válvula 970a.

En la Figura 22, sin embargo, la barrera impermeable 972a de la válvula 970a incluye un vacío 973 formado allí después de la liberación de la energía electromagnética apropiada 975 en la vía 980 que contiene la válvula 970. Ese vacío permite que el material de la muestra 958 se mueva a la cámara de procesamiento 950b desde la cámara de procesamiento 950a. En la realización ilustrada, la cámara de procesamiento 950b incluye material de filtro 959 a través del cual pasa el material de muestra 958 en su camino a la cámara de procesamiento 950c.

Semejante dispositivo podría ser utilizado en un método de eliminación de iones (p. ej., cloruro, fosfato) y/o colorantes (p. ej., colorantes terminadores didesoxi nucleótido trifosfato (ddNTP), colorantes fluorescentes, colorantes de infrarrojo cercano, colorantes visibles) procedente de un material de muestra biológica, así como otros dispositivos diseñados para mover materiales de muestra de una cámara a otra. El método incluye: proporcionar un dispositivo que incluya al menos dos cámaras de procesamiento conectadas en el que la conexión define al menos un volumen (p. ej., una cámara de procesamiento intermedia 950b) para que contenga un material en fase sólida

para la eliminación de iones y/o colorantes de un material de muestra, suministrar el material de la muestra biológica a una de las cámaras de procesamiento; transferir el material de la muestra biológica de una cámara a otra cámara a través de la conexión para permitir que el material de la muestra biológica y el material en fase sólida permanezcan en contacto durante un tiempo suficiente para eliminar al menos una porción de los iones y/o colorantes del material de la muestra biológica. Opcionalmente, el material en fase sólida incluye dos o más tipos diferentes de partículas. Opcionalmente, la conexión define dos volúmenes, conteniendo cada uno un material en fase sólida diferente.

Las construcciones de válvula alternativas que se pueden usar en conexión con los métodos de la presente invención se ilustran en las Figuras 23A, 23B, 24A, 24B, 25A, y 25B. Las válvulas pueden estar construidas, p. ej., al menos parcialmente, de materiales poliméricos que muestran efectos de memoria de forma. Algunos polímeros que exhiben efecto de memoria de forma se comentan, p. ej., en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.049.591; 5.128.197; 5.135.786; 5.139.832; y 5.145.935. Muchos de estos polímeros son poliuretanos entrecruzados. Otros polímeros, p. ej., el polinorborno, también pueden presentar efectos de memoria de forma.

En relación con los materiales poliméricos, el "efecto de memoria de forma" se puede describir generalmente como que aquél que implica la fabricación de una primera estructura a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero. Esa estructura se enfría a continuación por debajo de la T_g y se deforma a una segunda estructura. Cuando el polímero en forma de la segunda estructura se calienta por encima de la T_g , el polímero vuelve a la primera estructura.

Además de exhibir efectos de memoria de forma, cualquiera de los materiales poliméricos utilizados en relación con las válvulas debe ser compatible con los reactivos y otros materiales utilizados en los métodos de la presente invención. Por ejemplo, cuando la PCR se va a realizar en los dispositivos que incorporan las válvulas poliméricas con memoria de forma, los materiales poliméricos de las válvulas son preferiblemente compatibles con los materiales que se encuentran en el proceso de PCR.

Volviendo a las Figuras 23A y 23B, se ilustra una estructura de válvula que puede ser útil en relación con los dispositivos microfluidos y los métodos de la presente invención. La válvula 1070 puede estar conformada en forma de cilindro cuando está abierta como se representa en la Figura 23A y en forma contraída como se ilustra en la Figura 23B cuando está cerrada. La válvula 1070 puede estar construida para estar normalmente abierta, es decir, abierta después de la fabricación por encima de la T_g del material polimérico. Como resultado, la válvula 1070 está cerrada (Figura 23B) y a continuación se localiza en un dispositivo útil en el método de acuerdo con la presente invención hasta que se calienta por encima de la T_g del polímero con efecto memoria de forma. Una vez que se calienta por encima de la T_g del polímero, la válvula 1070 vuelve a su estructura normalmente abierta (Figura 23A), permitiendo así que los materiales pasen a través de la válvula 1070. Alternativamente, la válvula 1070 puede estar normalmente cerrada, de tal manera que el calentamiento haría que la válvula 1070 pasara del estado abierto (Figura 23A) al estado cerrado (Figura 23B).

El calentamiento del polímero se puede lograr mediante cualquier técnica adecuada, aunque puede ser preferible calentar el polímero por métodos de calentamiento sin contacto. Por ejemplo, la válvula 1070 puede ser calentada por medio de energía electromagnética (p. ej., energía láser, energía de RF, etc.) Alternativamente, el polímero se puede calentar por conducción utilizando calentadores de resistencia, dispositivos Peltier, etc. En otra alternativa, la válvula 1070 puede ser calentada por convección usando, p. ej., aire caliente u otros fluidos calientes. Cuando se utiliza un láser u otra fuente de energía sin contacto, el material polimérico utilizado para construir la válvula 1070 se puede impregnar o puede incluir de otro modo uno o más materiales que absorben energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas. Por ejemplo, el material polimérico puede impregnarse con un colorante que absorba la energía láser (p. ej., un colorante que absorba radiación próxima al infrarrojo, tal como perclorato IR 792 asequible de Aldrich Chemical).

Otra estructura de válvula 1170 se ilustra en las Figuras 24A y 24B. La válvula 1170 se proporciona en forma de una película, p. ej., un disco, como se ilustra en la Figura 24A cuando se construye por encima de la T_g del material polimérico, dando como resultado de este modo una válvula normalmente cerrada. Después de enfriar hasta por debajo de la T_g de polímero, la válvula 1170 puede ser deformada hasta la forma mostrada en la Figura 24B con una abertura formada en el disco. Cuando la estructura de válvula 1170, como se observa en la Figura 24B, se calienta a una temperatura por encima de la T_g del polímero, la válvula volverá a la forma representada en la Figura 24A, ocluyendo así la abertura formada en la misma (como se observa en la Figura 24B). Alternativamente, la válvula 1170 puede estar fabricada como una válvula normalmente abierta.

Otra estructura de válvula 1270 alternativa se representa en las Figuras 25A y 25B. La estructura de la válvula 1270 representada puede estar localizada a lo largo de una trayectoria de fluido 1262 (p. ej., una vía o canal de distribución). La estructura de la válvula 1270 se puede proporcionar en forma de material localizado a lo largo de la trayectoria de fluido 1262. Cuando se calienta por encima de una temperatura seleccionada, el material de la estructura de la válvula 1270 se expande para cerrar la trayectoria de fluido 1262. El material utilizado en la estructura de la válvula 1270 puede ser, p. ej., un polímero que se expande para formar un polímero espumado. La acción de formación de espuma se puede proporcionar, p. ej., mediante el uso de un agente de soplado o una impregnación con dióxido de carbono supercrítico.

5 Cuando se utiliza un agente de soplado en la estructura de la válvula 1270, éste puede ser impregnado en el polímero. Los ejemplos de los agentes de soplado adecuados pueden incluir, pero no se limitan a: CELOGEN AZ (asequible de Uniroyal Corporation, Middlebury, CT), microesferas EXPANCEL (Expancel, Suecia), y polímeros a base de azida de glicidilo (asequibles de Minnesota Mining and Manufacturing Company, St. Paul, MN). Cuando el polímero impregnado se calienta a continuación por encima de una temperatura seleccionada, el agente de soplado genera un gas que hace que el polímero forme espuma y se expanda y cierre la estructura de la válvula 1270 como se muestra en la Figura 25B.

10 También se puede utilizar la formación de espuma supercrítica para expandir la estructura de la válvula 1270. Se puede hacer que un polímero forme espuma mediante la impregnación del polímero, p. ej., con dióxido de carbono, cuando el polímero se calienta por encima de su temperatura de transición vítrea, produciéndose la impregnación a alta presión. El dióxido de carbono puede ser aplicado en forma líquida para impregnar la matriz polimérica. El material impregnado se puede fabricar para proporcionar la estructura de válvula, preferiblemente en una forma comprimida. Cuando se calienta el dióxido de carbono se expande, la estructura también se expande, cerrando de este modo la trayectoria de fluido 1262.

15 Aunque no es necesario, puede ser posible utilizar un material polimérico con memoria de forma de espuma para formar la estructura de la válvula 1270, aumentando la expansión de la espuma el efecto de sellado de la estructura de válvula 1270 en la trayectoria de fluido 1262.

20 Además, es posible utilizar una variante de la estructura 1170 representada en la Figura 24B, en la que el material es espuma con memoria de forma, preparada por medio del uso de un agente de soplado o de gas dióxido de carbono supercrítico, que se fabrica a continuación, para proporcionar la estructura 1170. La aplicación de calor hace que la estructura vuelva a la de la Figura 24A, mejorando la expansión de la espuma el efecto de sellado.

25 Un sistema de sellado que explota las características de los materiales poliméricos con memoria de forma se representa en la Figura 26. El sistema de sellado se puede utilizar para proporcionar un puerto de acceso que se puede volver a sellar, p. ej., en una cámara de procesamiento 1350 u otra estructura de fluido en un dispositivo útil en el método de la presente invención. La realización del sistema de sellado mostrado en la Figura 26 incluye una abertura 1344 en una cámara de procesamiento 1350, estando la abertura cerrada por un sello 1346.

30 El sello 1346 se proporciona preferiblemente en forma de una película, p. ej., una barrera como se representa en la Figura 26, que se construye por encima de la T_g del material polimérico, dando así como resultado un sello normalmente cerrado. El sello 1346 puede ser perforado por una herramienta 1349 (p. ej., una aguja de jeringa) para depositar material y/o eliminar el material de la cámara de procesamiento 1350. El sello 1346 se deforma por lo tanto para incluir una abertura formada en el disco. Cuando el sello 1346 se deforma mientras se encuentra a una temperatura por debajo de la T_g del material polimérico con memoria de forma, esa apertura se puede cerrar mediante el calentamiento del sello 1346 a una temperatura por encima de la T_g del polímero, haciendo así que el sello 1346 vuelva a la forma representada en la Figura 26 y cierre la abertura formada en el mismo. La perforación y el resellado del sello 1346 se pueden llevar a cabo, en algunos casos, dos o más veces si así se desea.

35 Las Figuras 27 y 28 representan otro aspecto de los métodos de procesamiento de muestras de la presente invención. Esta parte de la invención se refiere a la cuestión de la eliminación de materiales de reacción residuales, p. ej., después de la ciclación de Sanger. Los procesos como la ciclación de Sanger pueden proporcionar productos de reacción deseados junto con materiales residuales, tales como los terminadores colorantes no incorporados.

40 Cuando la ciclación de Sanger se lleva a cabo en los dispositivos de procesamiento de la muestra útiles en el método de la presente invención, una técnica potencial para eliminar los materiales no deseados (p. ej., colorantes) puede implicar el uso de un material en fase sólida tal como partículas paramagnéticas. Un ejemplo de partículas paramagnéticas adecuadas que incorporan materiales de eliminación de terminadores colorantes se encuentra disponible bajo el nombre comercial de RAPXTRACT de ProLinx Inc., Bothell, Washington. Otros ejemplos de estos materiales y materiales similares (y sus métodos de uso) pueden encontrarse en la Publicación Internacional Núm. WO 01/25490, así como en la Publicación Internacional Núm. WO 01/25491.

45 Haciendo referencia a la Figura 27, se describirá un método de uso de partículas paramagnéticas en relación con un dispositivo de procesamiento de la muestra 1410. Después de cargar el material de muestra dentro de las cámaras de carga 1460, el dispositivo 1410 se hace girar alrededor del eje 1412 para mover el material de muestra a la primera serie de cámaras de procesamiento 1450a. El material de muestra puede ser procesado en las cámaras de procesamiento 1450a mediante la realización, p. ej., de una PCR en el material de la muestra. Cuando el procesamiento se completa en las primeras cámaras de procesamiento 1450a, se pueden abrir las válvulas 1470a y el material de muestra se traslada a la segunda serie de cámaras de procesamiento 1450b haciendo girar el dispositivo 1410. Se puede realizar un segundo proceso en el material de muestra en las segundas cámaras de procesamiento 1450b. En el método descrito en la presente memoria, el material de la muestra se somete a un ciclo de Sanger en las segundas cámaras de procesamiento 1450b para producir productos de reacción de secuenciación de Sanger dentro del material de muestra. Después del ciclo de Sanger el material de muestra se puede mover a las cámaras de salida 1450c mediante la apertura de las válvulas 1470b y haciendo girar el dispositivo 1410.

Antes de la liberación de los productos de reacción de secuenciación de Sanger a las cámaras 1450c de salida se puede preferir, sin embargo, eliminar materiales no deseados tales como terminadores colorantes no incorporados. Para ello, se pueden introducir partículas paramagnéticas incluyendo, p. ej., material de eliminación de terminadores colorantes en las cámaras de carga 1460, seguido de rotación del dispositivo 1410 para mover las partículas paramagnéticas a las segundas cámaras de procesamiento 1450b donde se pueden capturar los terminadores colorantes no incorporados.

El movimiento de las partículas paramagnéticas a través del dispositivo 1410 se puede facilitar mediante la localización de un imán próximo al dispositivo 1410. Haciendo referencia a la Figura 28, un imán 1490 puede estar situado, p. ej., por encima del dispositivo 1410, de manera que se extienda un campo magnético generado por el imán a través de las cámaras de procesamiento a medida que el dispositivo 1410 gira alrededor del eje 1412. Puesto que las partículas paramagnéticas se mueven a través de las porciones más fuerte del campo magnético, éstas se mueven dentro del dispositivo 1410. Las fuerzas magnéticas pueden, por lo tanto, evitar que las partículas se empaqueten en los canales de distribución u otras vías de fluido más pequeñas dentro del dispositivo 1410.

Además, las fuerzas magnéticas también pueden facilitar la mezcla de las partículas paramagnéticas dentro de cualquier material de muestra en donde se localizan. Por ejemplo, se puede preferir localizar el imán 1490 en el lado opuesto del dispositivo 1410 de la dirección en la que la gravedad atrae las partículas paramagnéticas. En otra variación, se pueden situar dos o más imanes en lados opuestos del dispositivo 1410 para proporcionar fuerzas opuestas sobre las partículas paramagnéticas (con los imanes desplazados alrededor de la circunferencia del dispositivo 1410). En cualquier caso, las partículas paramagnéticas se pueden someter a fuerzas de tracción en direcciones opuestas de forma intermitente. Además, se puede preferir variar la velocidad de rotación del dispositivo 1410 para facilitar adicionalmente la mezcla de las partículas paramagnéticas en las cámaras de procesamiento.

Después de que las partículas paramagnéticas han residido en el material de muestra durante un período de tiempo suficiente, se retiran preferiblemente antes de secuenciar los materiales de muestra. Un método preferido para retirar las partículas paramagnéticas es filtrando el material de muestra durante, p. ej., el movimiento del material de muestra de las segundas cámaras de procesamiento 1450b a las cámaras de salida 1450c. Las partículas paramagnéticas se pueden filtrar utilizando, p. ej., los filtros situados entre las segundas cámaras de procesamiento 1450b y las cámaras de salida 1450c. Los filtros adecuados pueden estar en forma de, p. ej., los tapones porosos 670 descritos anteriormente con respecto a la Figura 13. Otros filtros alternativos pueden ser los soportes permeables 874 descritos con respecto a la Figura 19. A medida que el dispositivo 1410 se hace girar alrededor del eje, el material de muestra se mueve a través del filtro mientras se impide que las partículas paramagnéticas pasen a la cámara de salida 1450c.

En lugar de mover las partículas paramagnéticas a las cámaras de procesamiento en la que son necesarias mediante rotación, puede ser posible localizar las partículas paramagnéticas que podrían ser secadas a niveles muy bajos en las cámaras de procesamiento donde pueden ser liberadas cuando el material de muestra entra en la cámara de procesamiento. En otra alternativa, puede ser posible localizar las partículas paramagnéticas en una membrana o tapón porosos de manera que el material terminador colorante no incorporado se pueda extraer a medida que el material de muestra se mueve a través de esa estructura.

Las Figuras 29 y 30 representan una estructura de dispositivo y un método que pueden facilitar la mezcla del material de muestra 1558 dentro de una cámara de procesamiento 1550. El material de muestra 1558 se suministra a la cámara de procesamiento 1550 a través del canal de distribución 1562 mientras se hace girar el dispositivo que contiene la cámara de procesamiento 1550. La rotación mueve preferiblemente el material de muestra 1558 a la cámara de procesamiento de 1550 por la fuerza centrífuga. Como se discutió anteriormente, el aire u otros fluidos localizados dentro de la cámara de procesamiento 1550 antes de la entrega del material de muestra 1558 se pueden reemplazar, p. ej., variando la velocidad de rotación del dispositivo.

La cámara de procesamiento 1550 incluye una cámara de expansión opcional 1552 que no puede ser llenada con el material de muestra 1558 por medio de la rotación del dispositivo que contiene la cámara de procesamiento 1550. El llenado de la cámara de expansión 1552 con el material de muestra 1558 se puede prevenir, por ejemplo, mediante la colocación apropiada de la cámara de expansión 1552 con respecto a la cámara de procesamiento 1550. En la realización representada, la cámara de expansión 1552 está alineada con el canal de distribución 1562 y, como resultado, se extiende desde la cámara de procesamiento 1550 generalmente de nuevo hacia el eje de rotación del dispositivo.

Haciendo referencia a la Figura 30, el material de muestra 1558 puede ser forzado adicionalmente a la cámara de expansión 1552 a medida que su presión aumenta durante la aceleración del dispositivo y se mueve de nuevo fuera de la cámara de expansión 1552 a medida que la presión disminuye cuando se reduce la velocidad de rotación del dispositivo. Acelerando/decelerando alternativamente el dispositivo, se puede efectuar el movimiento del material de muestra 1558 dentro y fuera de la cámara de expansión 1552 para mejorar la mezcla del material de muestra 1558.

Las Figuras 31 y 32 ilustran otra característica potencial que se puede incorporar a los dispositivos de procesamiento de muestras útiles para el método de acuerdo con la presente invención. En las figuras, el aislamiento térmico de una cámara de procesamiento 1650 en el dispositivo se puede mejorar mediante la eliminación de material alrededor

5 de la cámara de procesamiento 1650, estando definida la cámara de procesamiento 1650 por un anillo 1652 conectado al cuerpo que rodea 1654 por medio de uno o más puntales 1656. Esencialmente, la cámara de procesamiento 1650 está rodeada por uno o más vacíos. Los canales para liberar los riales de muestra a la cámara de procesamiento 1650 o eliminar los materiales de muestra de la cámara de procesamiento 1650 se pueden localizar a lo largo de los puntales de apoyo 1654. El aislamiento térmico se mejora mediante la eliminación de material alrededor del anillo 1652 que podría servir como un disipador de calor, retirando la energía térmica de la cámara de procesamiento 1650 durante el calentamiento, o suministrando energía térmica almacenada a la cámara de procesamiento cuando se desee refrigeración.

10 Como se ilustra, las capas de cubierta 1630 y 1640 proporcionadas a ambos lados del núcleo 1620 se pueden extender sobre los vacíos formados alrededor de la cámara de procesamiento 1650, proporcionando de ese modo un volumen contenido de aire o de otro material aislante. Alternativamente, se pueden retirar una o ambas capas de cubierta 1630 y 1640 de todo el anillo 1652.

15 Además del aislamiento térmico potenciado de las cámaras de procesamiento suspendidas 1650, la construcción suspendida puede ofrecer un mejor acceso de la cámara de procesamiento de 1650 a una placa base u otra estructura en la que se puede colocar el dispositivo. El acceso mejorado puede ser proporcionado por los puntales.

Volviendo a la Figura 33, se representa otra característica opcional de los dispositivos útiles en el método de acuerdo con la presente invención. El dispositivo de las Figuras 31 y 32 se representa situado sobre una placa base 1680 que incluye salientes elevados 1682 que se encuentran debajo de las cámaras de procesamiento 1650. Se prefiere que los salientes 1682 se extiendan por encima de la superficie circundante 1684 de la placa base 1680.

20 Los salientes 1682 pueden mejorar la transferencia térmica entre la cámara de procesamiento 1650 y la placa base 1680 de varias formas. Cuando los salientes 1682 se extienden al menos parcialmente a las cámaras de procesamiento 1650, aumentan el área de superficie de la cámara 1650 que se expone a la placa base calentada 1680. Además, engranando afirmativamente las cámaras de procesamiento 1650, los salientes 1682 pueden reducir o eliminar los vacíos de aire entre las cámaras de procesamiento 1650 y la placa base 1680 en la zona de las cámaras de procesamiento 1650. Tales vacíos de aire pueden aislar las cámaras de procesamiento 1650 de la placa base 1680, degradando así la transferencia térmica.

25 Se puede preferir que las porciones de las cámaras de procesamiento 1650 en contacto con los salientes 1680 exhiban suficiente acceso a la deformación en respuesta a la colocación en la placa base 1680. Por ejemplo, la capa de cubierta 1640 puede incluir preferiblemente una lámina metálica deformable. Además, se puede preferir proporcionar las cámaras de procesamiento 1650 en anillos suspendidos 1652 como se ha descrito anteriormente con respecto a las Figuras 31 y 32 (que puede ofrecer un mejor acceso).

30 Además, puede ser deseable suministrar una fuerza sobre el dispositivo 1610 en el que se localizan las cámaras de procesamiento 1650 para impulsar el dispositivo 1610 y la placa base 1680 el uno hacia la otra. En algunas realizaciones, la fuerza puede ser proporcionada por una platina que impulsa el dispositivo 1610 contra de la placa base 1680. En otras realizaciones, el dispositivo 1610 puede ser atraído hacia la placa base 1680, p. ej., mediante un husillo que se extiende a través de una abertura central en el dispositivo 1610 y retira el dispositivo 1610 hacia la placa base 1680. Otras estructuras para proporcionar una fuerza que impulse el dispositivo 1610 y la placa base 1680 el uno hacia la otra serán conocidas por los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un método de procesamiento de material de muestra que comprende:
 - 5 proporcionar un dispositivo que comprende una pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, comprendiendo cada una de las matrices de cámaras de procesamiento una cámara de carga y una cámara de procesamiento;
 - proporcionar material de muestra en la cámara de carga de al menos una de las matrices de cámaras de procesamiento;
 - mover el material de muestra de la cámara de carga a la cámara de procesamiento mediante la rotación del dispositivo;
 - 10 proporcionar partículas paramagnéticas dentro del material de muestra situado en la cámara de procesamiento;
 - proporcionar un imán próximo al dispositivo;
 - girar el dispositivo de tal manera que las partículas paramagnéticas dentro del material de muestra se sometan al campo magnético del imán durante la rotación;
 - 15 localizar una primera superficie principal del dispositivo en contacto con una superficie superior de una placa base que comprende la superficie superior, una superficie inferior, y una estructura térmica, en donde al menos algunas cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento están en comunicación térmica con la estructura térmica cuando la primera superficie principal del dispositivo está en contacto con la superficie superior de la placa base; y
 - 20 controlar la temperatura de la estructura térmica dirigiendo la energía electromagnética a la superficie inferior de la placa base, mientras se hacen girar la placa base y el dispositivo, mediante lo cual se controla la temperatura del material de muestra en las cámaras de procesamiento.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la estructura térmica comprende al menos un anillo circular sustancialmente continuo en la placa base.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la estructura térmica comprende una pluralidad de estructuras térmicas independientes.
4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente dirigir la energía electromagnética a las cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, mientras que se dirige la energía electromagnética a la superficie inferior de la placa base.
5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente dirigir la energía electromagnética a las cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, mientras se dirige la energía electromagnética a la superficie inferior de la placa base, y en donde el dispositivo comprende adicionalmente materiales receptores de energía electromagnética próximos a las cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento, en donde los materiales receptores de energía electromagnética convierten la energía electromagnética dirigida en las cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento en energía térmica.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo comprende adicionalmente estructuras deflectoras en una segunda superficie principal del dispositivo.
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo comprende adicionalmente estructuras deflectoras direccionales sobre una segunda superficie principal del dispositivo, y adicionalmente en donde las estructuras deflectoras direccionales aumentan la tasa de transferencia de energía térmica fuera de las cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento cuando se hace girar el dispositivo en una dirección con respecto a la tasa de transferencia de energía térmica fuera de las cámaras de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento cuando se hace girar el dispositivo en una dirección opuesta.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dispositivo comprende adicionalmente un patrón de control, comprendiendo el patrón de control al menos un indicador asociado con cada una de las cámaras de procesamiento, comprendiendo el método adicionalmente: detectar el patrón de control mientras se hacen girar la placa base y los dispositivos; y controlar la energía electromagnética dirigida a la superficie inferior de la placa base al detectar el patrón de control.
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la superficie superior de la placa base comprende una pluralidad de salientes elevados que se extienden por encima de la superficie superior

que rodea cada saliente elevado de la pluralidad de protuberancias, en donde cada saliente elevado está alineado con una cámara de procesamiento de la pluralidad de matrices de cámaras de procesamiento.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente el control de la temperatura del material de muestra mientras se hace girar el dispositivo.

5 11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente el control de la temperatura de la estructura térmica mientras se hace girar el dispositivo.

12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el control de la temperatura de la estructura térmica comprende secuencialmente el aumento y la disminución de la temperatura de la estructura térmica a través de al menos dos ciclos de aumento y disminución de la temperatura.

10

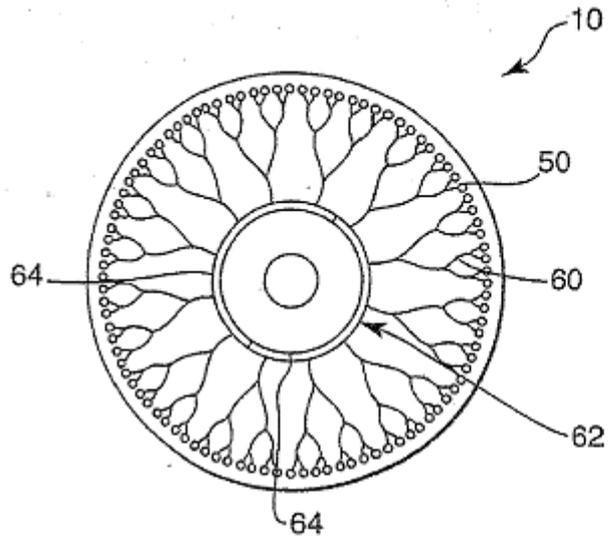


FIG. 1

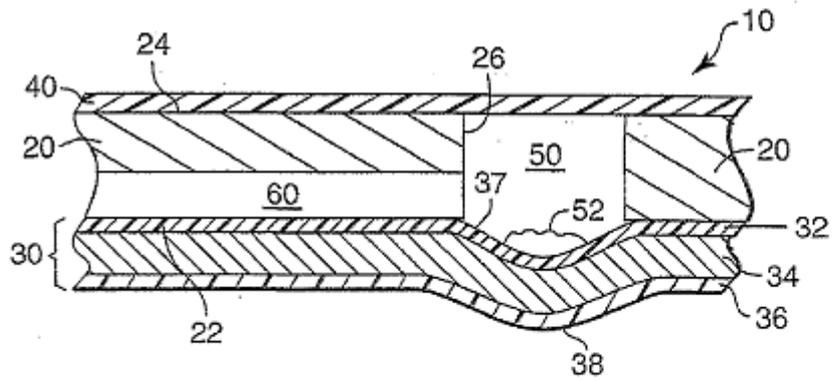


FIG. 2

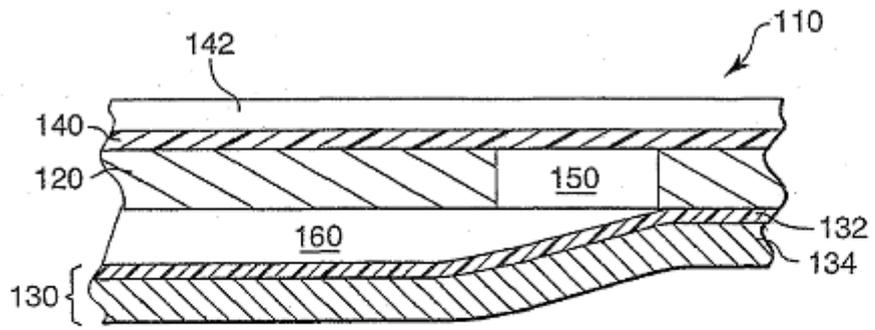


FIG. 3

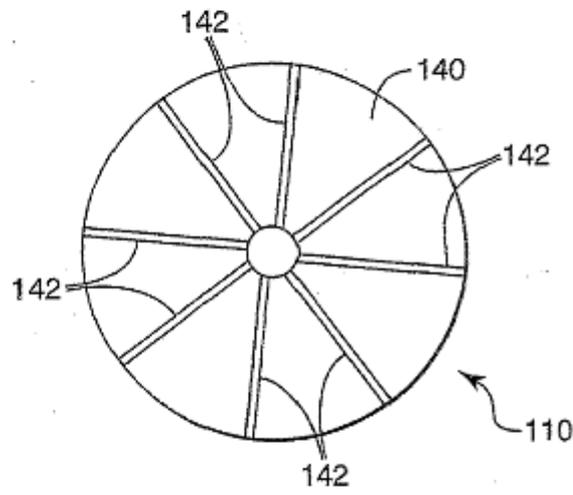


FIG. 4

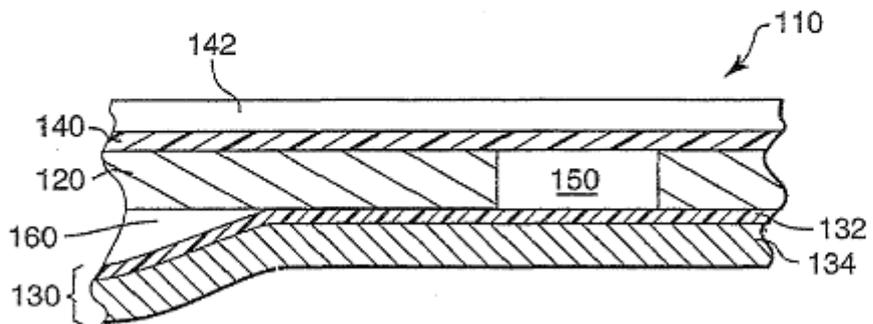


FIG. 5

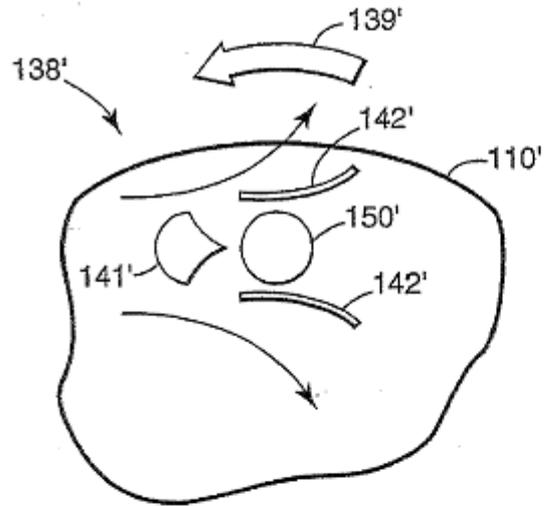


Fig. 4A

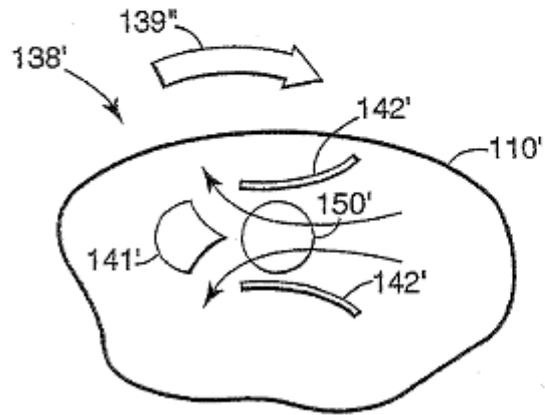


Fig. 4B

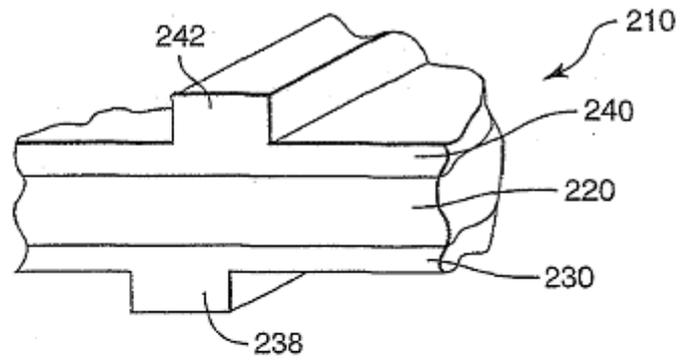


FIG. 6

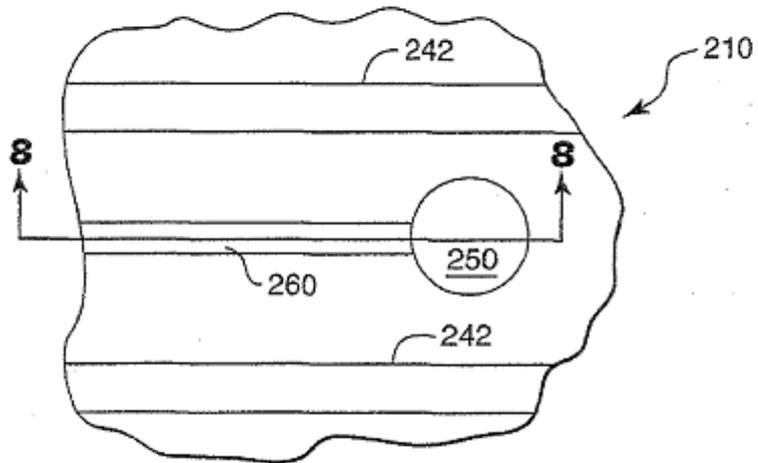


FIG. 7

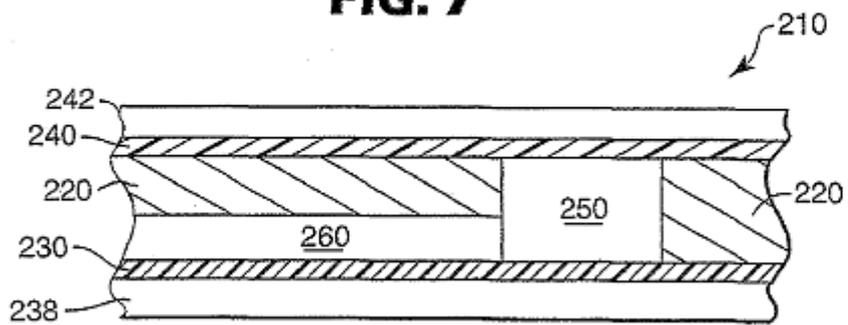


FIG. 8

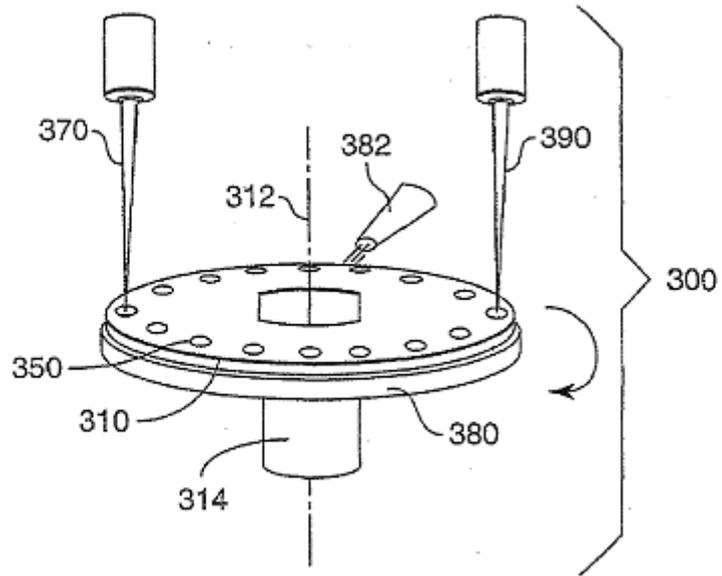


FIG. 9

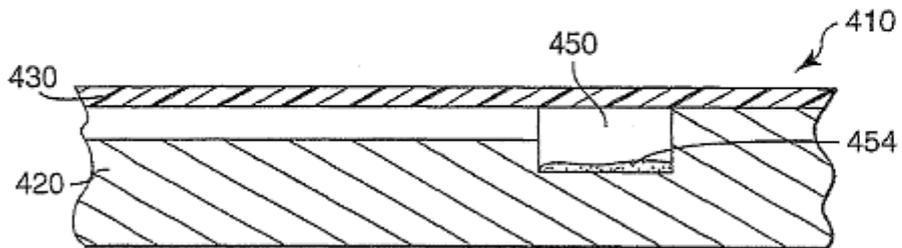


FIG. 10

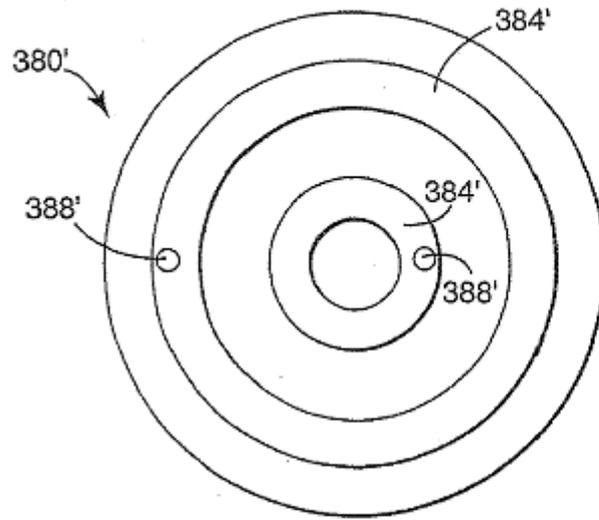


Fig. 9A

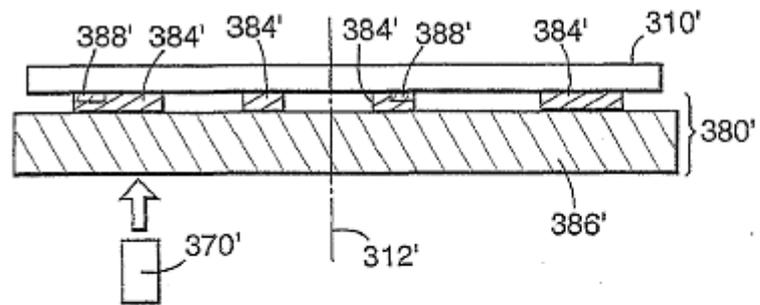


Fig. 9B

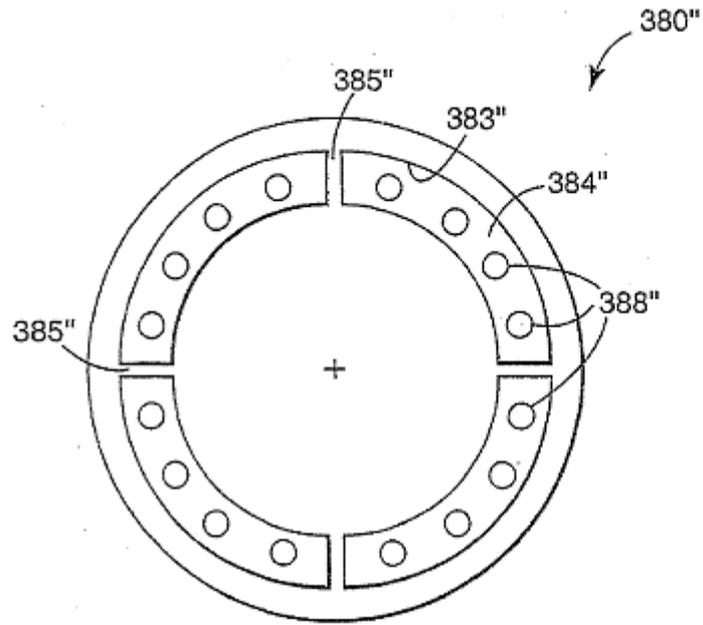


Fig. 9C

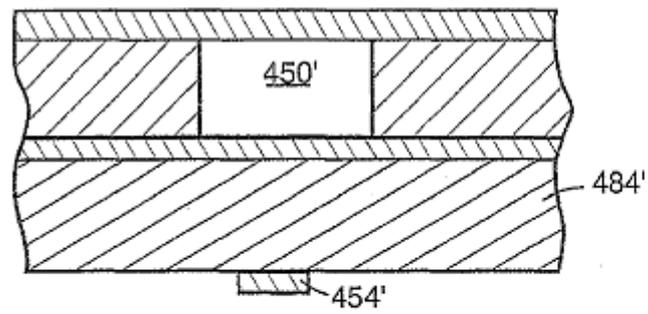


Fig. 10A

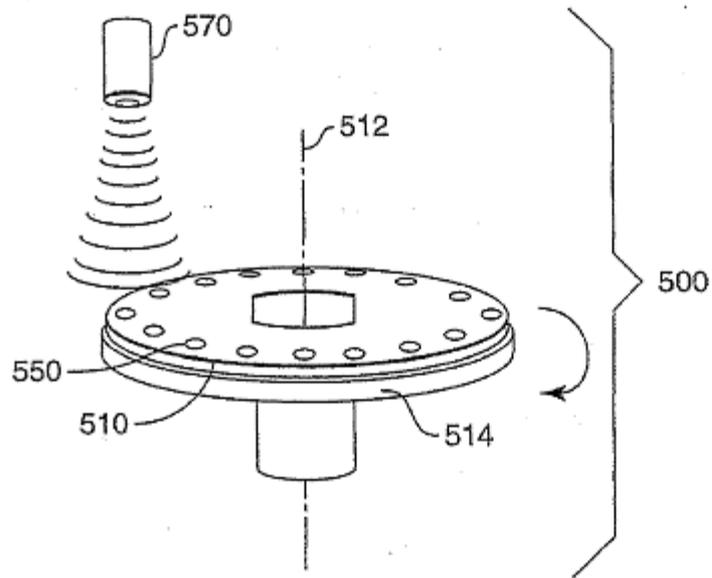


FIG. 12

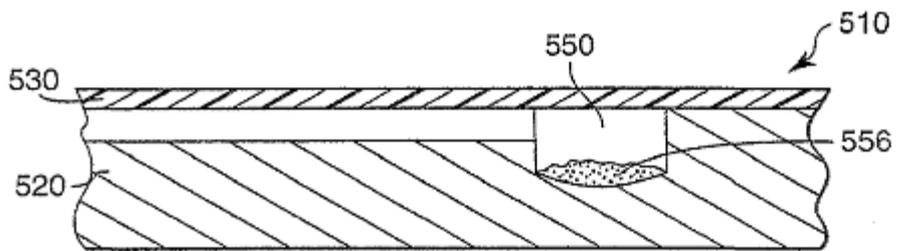


FIG. 11

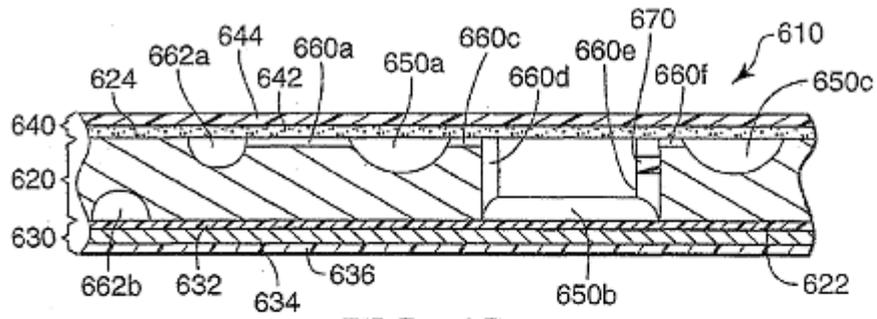


FIG. 13

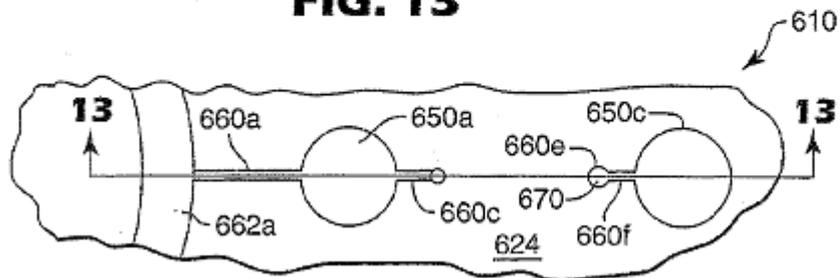


FIG. 14

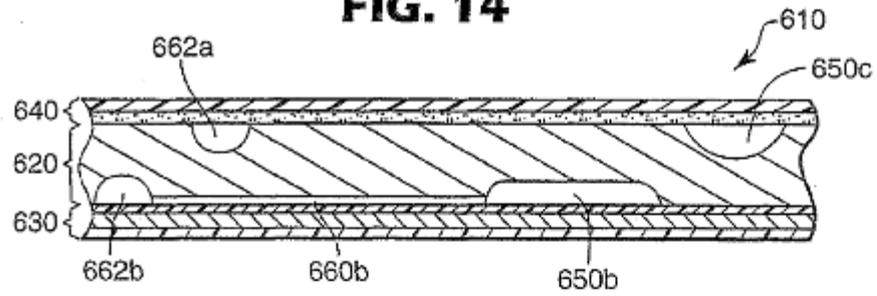


FIG. 15

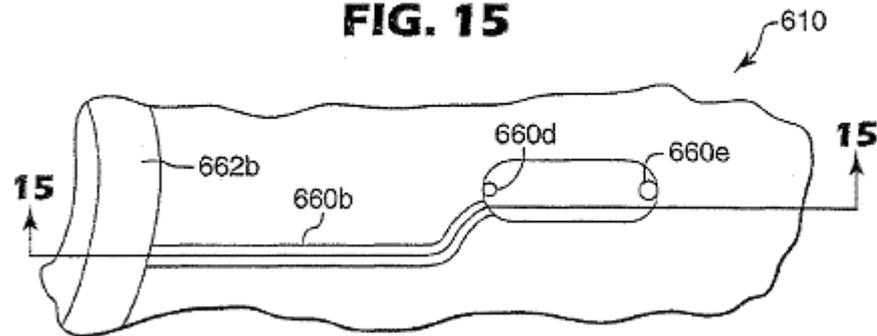


FIG. 16

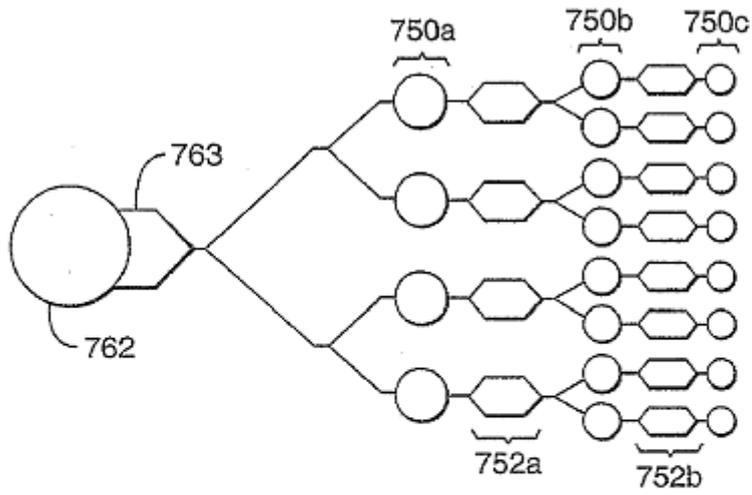


FIG. 17

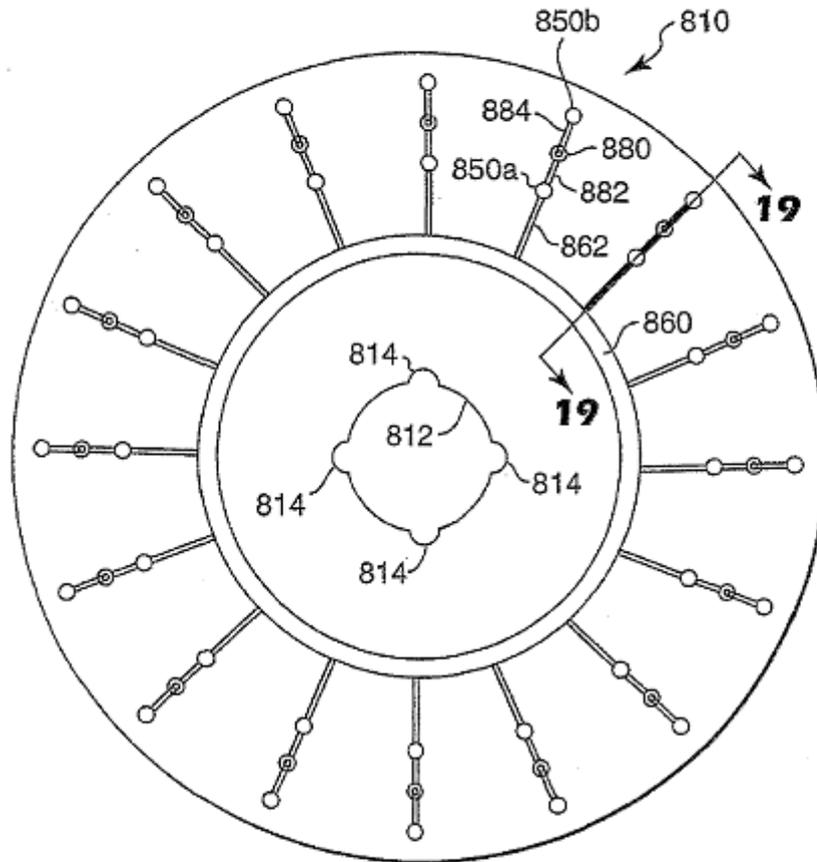


FIG. 18

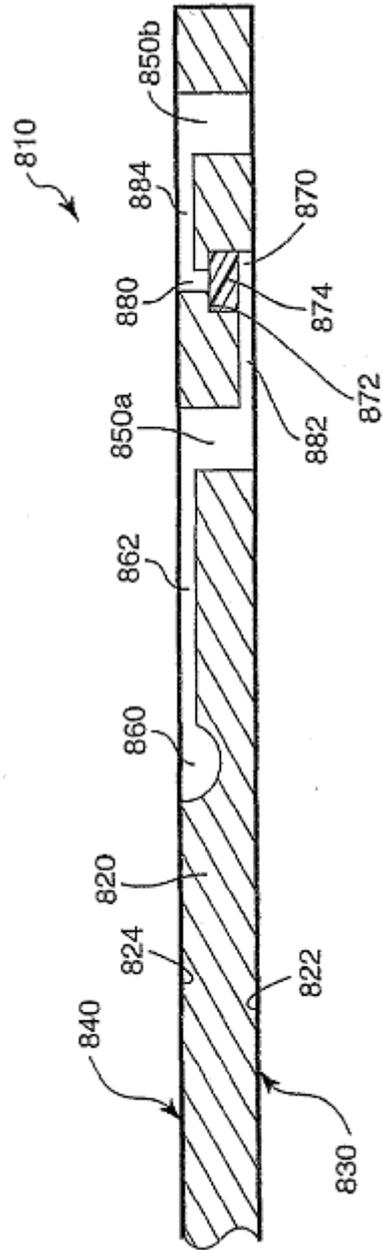


FIG. 19

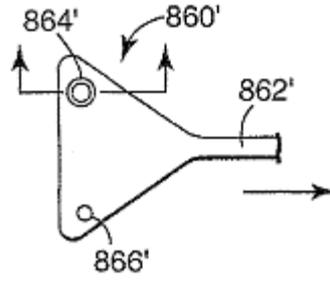


Fig. 19A

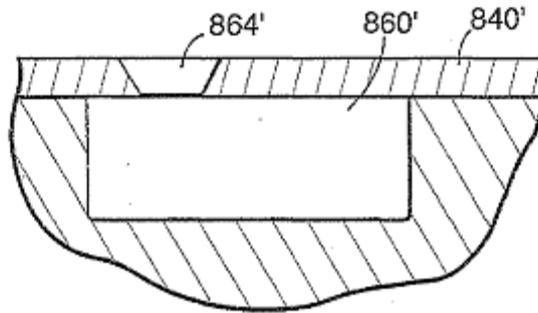


Fig. 19B

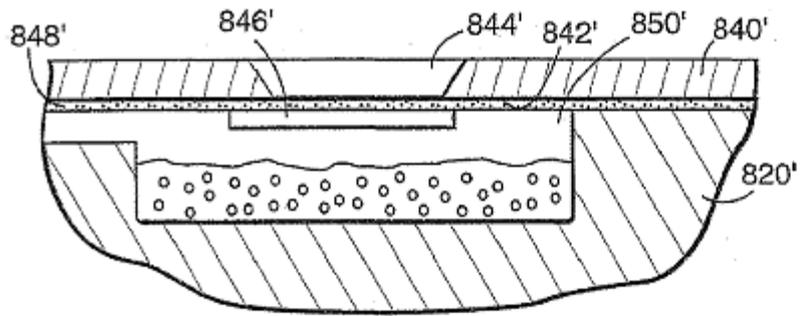


Fig. 19C

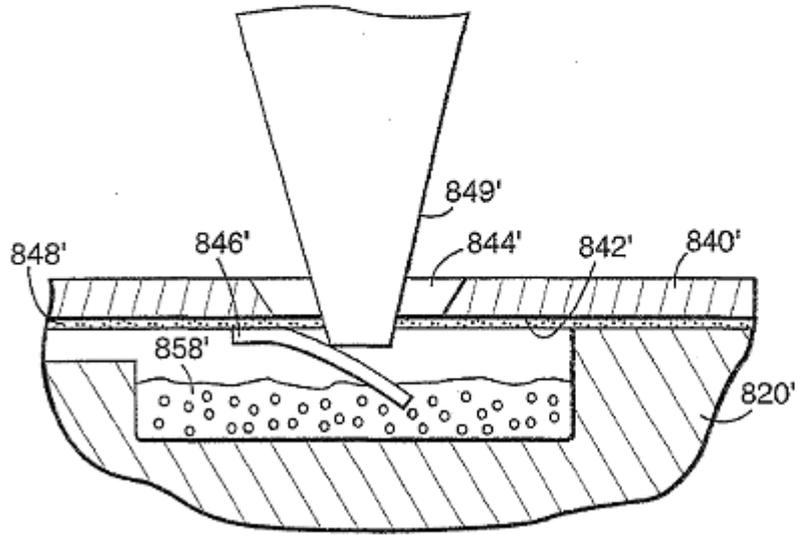


Fig. 19D

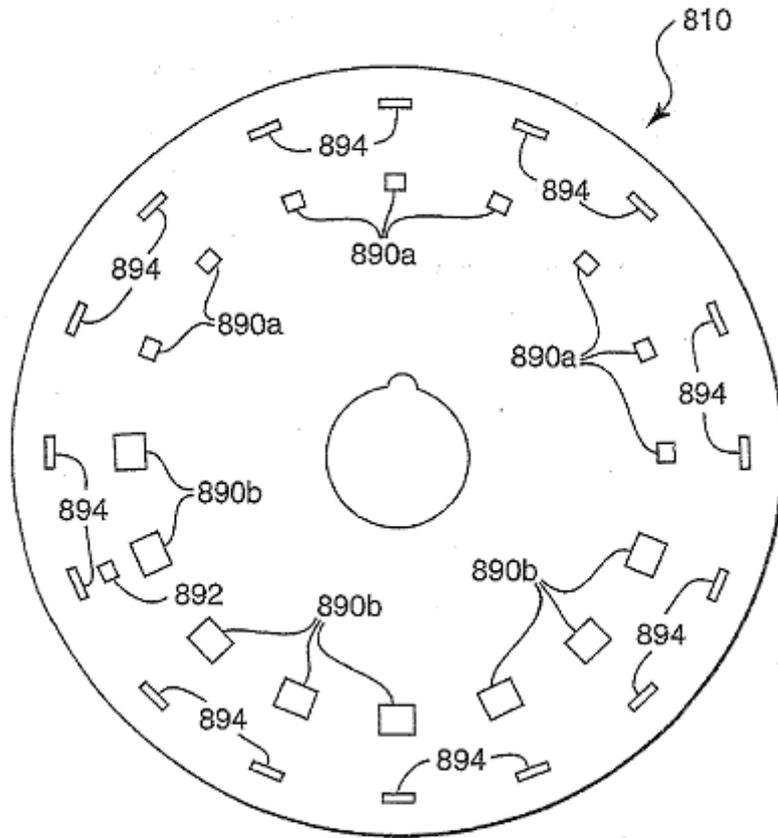


FIG. 20

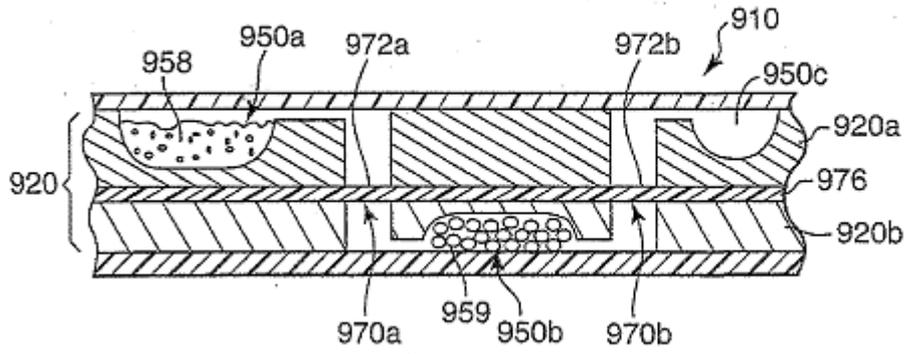


FIG. 21

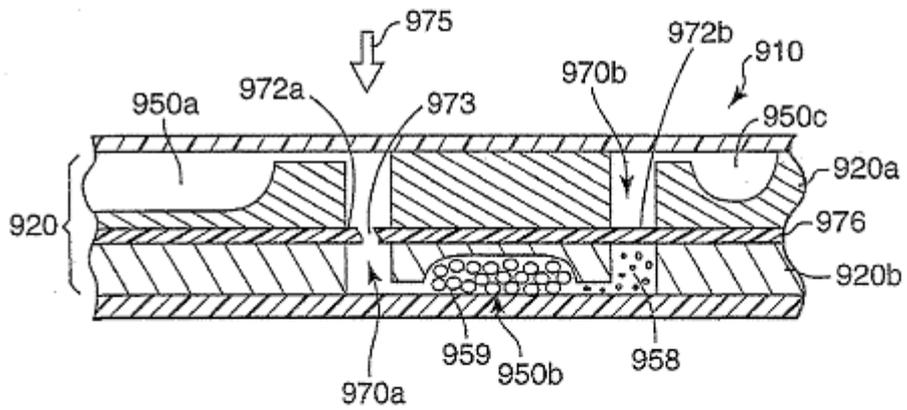


FIG. 22

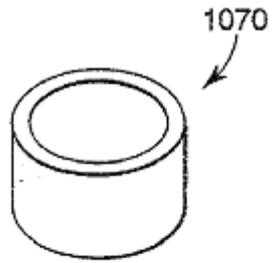


Fig. 23A

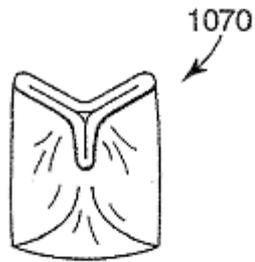


Fig. 23B

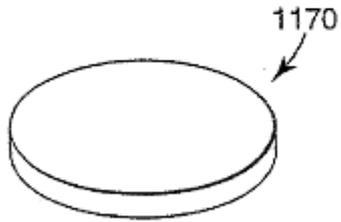


Fig. 24A

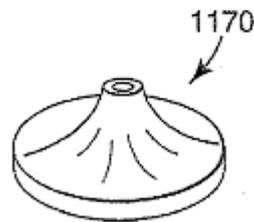


Fig. 24B

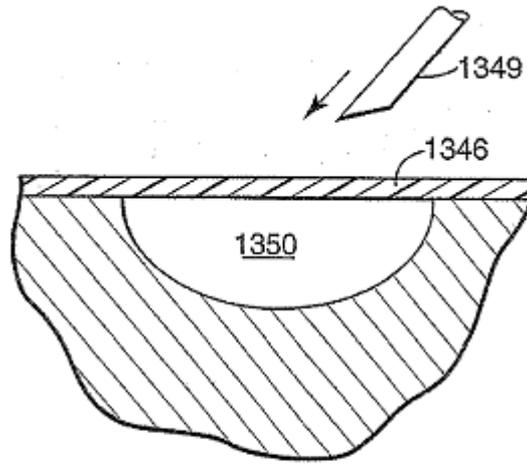


Fig. 26

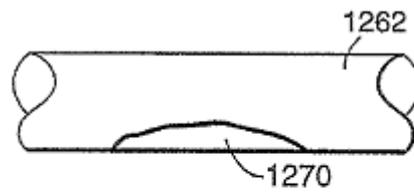


Fig. 25A

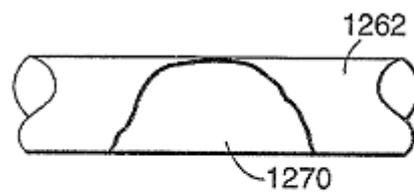


Fig. 25B

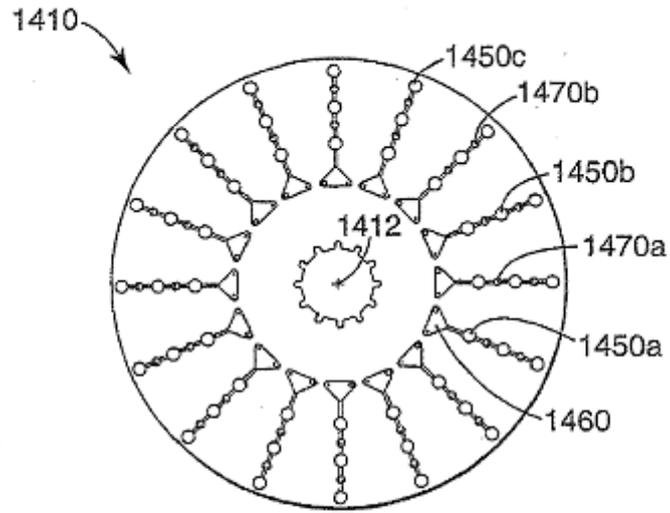


Fig. 27

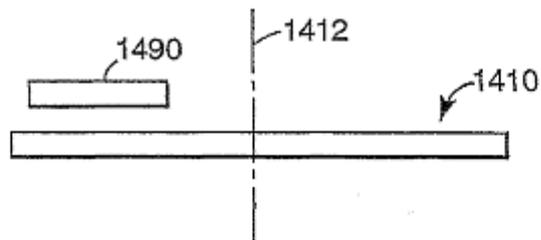


Fig. 28

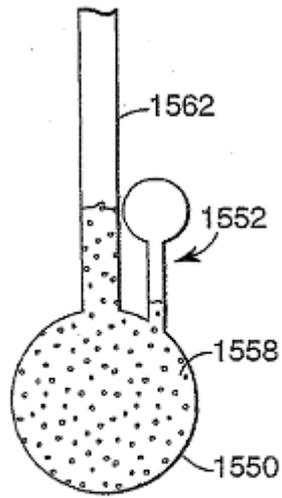


Fig. 29

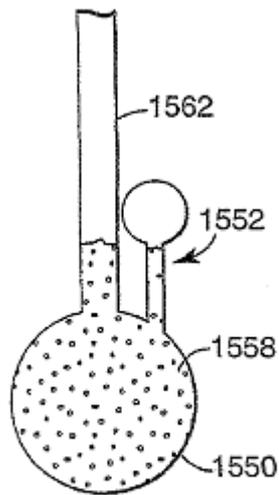


Fig. 30

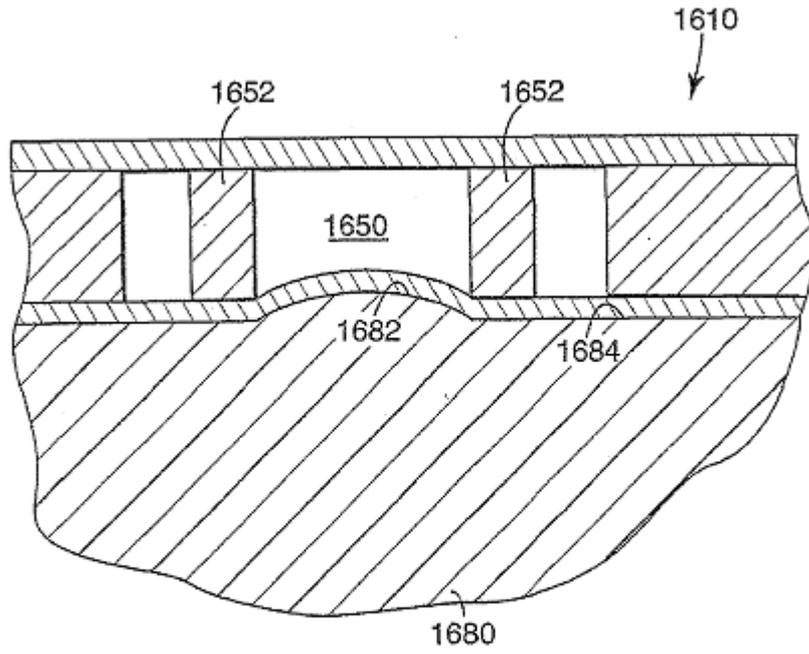


Fig. 33