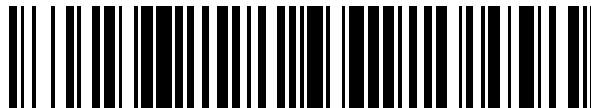


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 958**

51 Int. Cl.:

B03C 5/02 (2006.01)

B03C 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2006 PCT/IB2006/002965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2007 WO07049120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2006 E 06809102 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 1945368**

54 Título: **Aparato para la manipulación de partículas en soluciones conductoras**

30 Prioridad:

24.10.2005 IT BO20050643

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

26.11.2019

73 Titular/es:

**MENARINI SILICON BIOSYSTEMS S.P.A. (100.0%)
Via G. di Vittorio, 21 B/3
40013 Castel Maggiore (BO) , IT**

72 Inventor/es:

**MEDORO, GIANNI y
MANARESI, NICOLÒ**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 732 958 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para la manipulación de partículas en soluciones conductoras

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a aparatos para la manipulación de partículas en soluciones conductoras o altamente conductoras. La invención encuentra aplicación principalmente en la implementación de protocolos biológicos en células.

10

Antecedentes tecnológicos

La patente PCT/WO 00/69565 presentada a nombre de G. Medoro describe un aparato y un método para la manipulación de partículas mediante el uso de jaulas cerradas de energía dielectroforética. La fuerza utilizada para mantener las partículas en suspensión o para moverlas dentro de la microcámara, por el efecto Joule, disipa una energía proporcional al cuadrado de la amplitud de los voltajes aplicados y aumenta linealmente a medida que aumenta la conductividad eléctrica del líquido de suspensión, provocando un aumento incontrolado de la temperatura dentro de la microcámara. El control individual sobre las operaciones de manipulación puede ocurrir a través de la programación de elementos de memoria y circuitos asociados a cada elemento de una serie de electrodos integrados en uno y el mismo sustrato. Dichos circuitos contribuyen al aumento de la temperatura al disipar el poder en el sustrato que está en contacto directo con el líquido de suspensión. A continuación, se presenta una importante limitación debido a la muerte de las partículas de naturaleza biológica presentes en el espécimen para soluciones con alta conductividad eléctrica que limitan la aplicación de dichos métodos y aparatos al uso de perlas o células no vivas.

15

20

Un ejemplo de un aparato que implementa dicho método se representa en la figura 1, que muestra el diagrama eléctrico de los circuitos dedicados a cada elemento de una matriz de micrositos (MS) y las señales para permitir su activación. La manipulación de partículas se obtiene por medio de un circuito de accionamiento (ACT) para activar adecuadamente un electrodo (EL), a cada electrodo de la matriz que además está asociado un circuito (SNS) para la detección de partículas por medio de un fotodiodo (FD).

25

30

La solicitud de patente US 2004/0063196 A1 describe un microsistema fluidoico con al menos un compartimento para la recepción y/o el flujo pasante de un líquido y que tiene una disposición de electrodos con una multiplicidad de electrodos, entre los cuales se establece una zona de coacción, por lo que el compartimento posee al menos una pared, a través de la cual se puede conectar la radiación electromagnética a dicha zona de coacción de acuerdo con una dirección de incidente predeterminada. En al menos un electrodo se proporciona un aparato de enfriamiento y/o incluye un elemento de enfriamiento activo, que se coloca en contacto térmico con el electrodo respectivo.

35

40

Las limitaciones de la técnica conocida son superadas por la presente invención, que permite la manipulación de partículas biológicas por medio de la técnica descrita de la técnica conocida, preservando la vitalidad y las funciones biológicas independientemente de las fuerzas utilizadas y/o la conductividad del líquido de suspensión. Además de la posibilidad de manipulación de células vivas, la presente invención enseña cómo reducir el consumo de energía y cómo maximizar los niveles de rendimiento de dichos dispositivos dado el mismo consumo de energía.

45

Resumen de la invención

La presente invención que se define por las características de la reivindicación 1 se relaciona con un aparato para la manipulación y/o control de la posición de partículas por medio de campos de fuerza de naturaleza eléctrica en soluciones eléctricamente conductoras. Los campos de fuerza pueden ser de dielectroforesis (positiva o negativa), electroforesis, electrohidrodinámica o electrohumectación en dieléctrico, caracterizados por un conjunto de puntos de equilibrio estable para las partículas. Cada punto de equilibrio puede atrapar una o más partículas dentro de la cuenca de atracción. Dichas fuerzas disipan, por el efecto Joule, una cantidad de energía que aumenta con el cuadrado de los voltajes aplicados y aumenta linealmente con la conductividad del líquido, causando en un corto tiempo la lisis de las células contenidas en el espécimen. De acuerdo con la presente invención, la energía disipada puede eliminarse a través de al menos uno de los sustratos en contacto con el líquido de suspensión para mantener la temperatura constante o reducirla en toda la etapa de aplicación de las fuerzas de manera homogénea o selectiva, que es una constante variable en el tiempo. A este respecto, el sistema puede beneficiarse del uso de uno o más sensores integrados o externos para el control de la temperatura mediante un control de realimentación. La lectura de la temperatura puede ocurrir, de acuerdo con la presente invención, usando el mismo circuito de lectura del sensor óptico leyendo la señal de salida del sensor durante el paso de reinicio para tener una señal igual al voltaje de umbral, que depende de la temperatura. En una segunda realización, un flujo transporta y retira constantemente el calor, por convención fuera de la microcámara. Un ejemplo que no forma parte de la invención divulga un método para minimizar la energía disipada dados los mismos niveles de rendimiento, dividiendo las fuerzas en clases, cayendo dentro de una de cuyas clases son las fuerzas para controlar las partículas de forma estática, mientras que las que caen dentro de una clase adicional son las fuerzas necesarias para el desplazamiento de partículas. Esto puede ocurrir de manera práctica al aumentar el número de potenciales que suministran los electrodos del dispositivo o bien modulando

50

55

60

65

adecuadamente las amplitudes de las fases aplicadas durante el desplazamiento de las jaulas o por medio de una gestión cronometrada de las amplitudes de los voltajes.

5 Formar el objeto de la presente invención son de manera similar algunas implementaciones prácticas del método a través del cual se efectúan aparatos para la manipulación de partículas en soluciones conductoras. Dicho aparato requiere el uso de una bomba de calor, que puede obtenerse por medio de un dispositivo de efecto Peltier o por medio del transporte por convección del flujo de calor absorbido por el sustrato. Dicho flujo convectivo utiliza un líquido o un gas y requiere una segunda microcámara. El objeto de la presente invención es también un aparato que explota la ley del gas para reducir la temperatura mediante la variación de la presión del gas que tiene la función de realizar transporte por convección o mediante un cambio de fase de vapor a líquido y viceversa.

Descripción de la invención

15 En lo que sigue, el término "partículas" se utilizará para designar entidades micrométricas o nanométricas, ya sean naturales o artificiales, como células, componentes subcelulares, virus, liposomas, niosomas, microperlas y nanopérlas, o incluso entidades más pequeñas como las macromoléculas, proteínas, ADN, ARN, etc., como gotas de líquido que no se puede mezclar en el medio de suspensión, por ejemplo, aceite en agua o agua en aceite, o incluso gotas de líquido en un gas (como agua en el aire) o gotitas de gas en un líquido (como el aire en el agua). Los símbolos VL o VH designarán además como un todo, dos conjuntos de señales diferentes, cada uno de los cuales contendrá los voltajes en fase (V_{phip}) u oposición de fase (V_{phin}) necesarios para permitir el accionamiento de acuerdo con la técnica conocida.

Breve descripción de las figuras.

25 La figura 1 muestra los circuitos para accionamiento y lectura óptica asociados a cada elemento de una matriz de micrositios.

30 La figura 2 muestra una vista en sección transversal de un dispositivo genérico, la generación del campo de fuerza asociado a la generación de calor y el principio de funcionamiento de la eliminación de calor a través de la superficie de intercambio de calor de un sustrato.

La figura 3 muestra el principio de funcionamiento del método para la eliminación de calor a través de un flujo de solución a una temperatura controlada dentro de la microcámara.

35 La figura 4 muestra el principio de reducción de la energía disipada mediante el uso de clases de electrodos.

La figura 5 muestra la secuencia de las amplitudes en el manejo temporal de los voltajes dirigidos a la reducción de la energía disipada dados los mismos niveles de rendimiento.

40 La figura 6 muestra un aparato que usa una célula de efecto Peltier para eliminar el calor a través de un sustrato y un sistema de control basado en la medición de la temperatura dentro de la microcámara.

45 La figura 7 muestra el principio de funcionamiento de la maximización de los niveles de rendimiento mediante la modulación de la amplitud de los voltajes aplicados a los electrodos durante la sobretensión transitoria que caracteriza el desplazamiento de una partícula.

La figura 8 muestra un aparato que utiliza un flujo externo para el transporte convectivo del calor absorbido a través de un sustrato.

50 La figura 9 muestra un aparato que maximiza el intercambio de calor conductivo y convectivo entre el sustrato y el flujo externo por medio de una topología apropiada de la superficie de intercambio de calor.

Descripción detallada

55 El objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato para la manipulación de partículas en soluciones altamente conductoras. Por "manipulación" se entiende el control de la posición de partículas individuales o grupos de partículas o el desplazamiento en el espacio de dichas partículas o grupos de partículas.

60 La invención se basa en el uso de un campo de fuerza no uniforme (F) a través del cual las partículas individuales o grupos de partículas son atraídas hacia posiciones de equilibrio estable (CAGE). Dicho campo de naturaleza eléctrica genera calor (Q0) por el efecto Joule, que generalmente tiene una o más de las siguientes consecuencias:

1. daño de la membrana celular o de los orgánulos;

65 2. lisis y muerte de la célula.

3. inicio incontrolado de una perturbación de naturaleza térmica, como electrohidrodinámica (EHD) o movimiento browniano.

Generación de las fuerzas

5 Actualmente existen diversos métodos para la generación de fuerzas para desplazar partículas, de acuerdo con la técnica conocida, por medio de matrices de electrodos (EL) provistos sobre un sustrato (SUB1). Normalmente se utiliza una tapa (LID), que a su vez puede ser un electrodo. El sustrato (SUB1) y la tapa (LID) delimitan, respectivamente, desde abajo y desde arriba, una microcámara (M), dentro de la cual se encuentran las partículas (BEAD) en el líquido de suspensión (S). En el caso de DEP, los voltajes aplicados son voltajes periódicos en fase (V_{phip}), designados con el símbolo de suma (+), y en oposición de fase (V_{phin}), designados con el símbolo de resta (-). Por "voltajes en oposición de fase" se entiende voltajes de 180° fuera de fase. El campo genera una fuerza, que actúa sobre las partículas, atrayéndolas hacia puntos de equilibrio (CAGE). En el caso de DEP negativo (NDEP), es posible proporcionar jaulas cerradas de fuerza, de acuerdo con la técnica conocida, si la tapa (LID) es un electrodo conductor. En este caso, el punto de equilibrio (CAGE) se proporciona en una posición correspondiente a cada electrodo conectado a V_{phin} (-) si los electrodos adyacentes están conectados a la fase opuesta V_{phip} (+) y si la tapa (LID) está conectada a la fase V_{phin} (-). Dicho punto de equilibrio (CAGE) se establece normalmente a una distancia en el líquido con respecto a los electrodos, de modo que las partículas (BEAD) están, en estado estacionario, en proceso de levitación. En el caso de DEP positivo (PDEP), el punto de equilibrio (CAGE) se encuentra normalmente en una posición correspondiente a la superficie en la que se proporcionan los electrodos, y las partículas (BEAD) están, en estado estacionario, en contacto con ellas. Un ejemplo de un aparato que implementa dicho método se representa en la figura 1, que muestra el diagrama eléctrico de los circuitos dedicados a cada elemento de una matriz de micrositios (MS) y las señales para permitir su activación. La manipulación de partículas se obtiene por medio de una serie de micrositios (MS), cada uno de los cuales contiene un circuito de accionamiento (ACT) que tiene la función de controlar los voltajes necesarios para accionar adecuadamente un electrodo (EL); además, a cada micrositio de la matriz se asocia un circuito (SNS) para la detección de partículas mediante un fotodiodo (FD) integrado en el mismo sustrato (SUB1).

Por razones de simplicidad, en lo que sigue se considerará el uso, puramente a modo de ejemplo, sin que, sin embargo, no limite en modo alguno los propósitos de la presente invención, de jaulas cerradas de dielectroforesis negativa (NDEP) como fuerza de accionamiento para describir los métodos y aparatos (por esta razón es necesario usar una tapa que funciona como electrodo), ya que en soluciones altamente conductoras las partículas biológicas tienen un comportamiento casi exclusivamente de dielectroforesis negativa. Para personas medianamente versadas en el sector es evidente cómo es posible generalizar los métodos y aparatos descritos a continuación para el uso de diferentes fuerzas de accionamiento y diferentes tipos de partículas.

Desplazamiento de las jaulas

Al controlar las fases de los voltajes aplicados a los electrodos, es posible desplazar la posición de los puntos de atracción (CAGE) que arrastran las partículas (BEAD) atrapadas en ellos. Es evidente para los expertos en el sector que la velocidad de desplazamiento aumenta a medida que aumenta el voltaje aplicada, de modo que es ventajoso utilizar altos voltajes, asociados a las cuales, sin embargo, se produce una mayor disipación de energía, que con frecuencia es intolerable para los fines de manipulación de organismos biológicos.

45 Control de la temperatura mediante bomba de calor.

Un ejemplo útil para entender la presente invención se muestra en la figura 2. Una microcámara (M) está encerrada entre un primer sustrato (SUB1), que se encuentra sobre una matriz de electrodos (EL), y un segundo sustrato (LID). El espécimen constituido por partículas (BEAD) suspendidas en un líquido eléctricamente conductor (S) se introduce dentro de la microcámara. Aplicando estímulos eléctricos apropiados de acuerdo con la técnica conocida, se obtienen jaulas de dielectroforesis (CAGE) como se muestra en la figura 2. Dichas jaulas representan el punto en el que terminan las líneas de fuerza (F). La presencia de campos eléctricos genera en el líquido un aumento de temperatura como consecuencia de la generación de calor (QJ) debido a la disipación de energía por el efecto Joule. La presente invención prevé la eliminación de una cantidad de calor (Q0) a través de uno o más sustratos (SUB1). Para este propósito, el calor (Q0) se extrae utilizando una superficie de intercambio (S2) que pertenece a dicho sustrato (SUB1), pero que difiere de la superficie en contacto con el líquido.

Pueden surgir diversas condiciones según la relación entre Q0 y QJ:

60 1. aumento de la temperatura: durante un intervalo de tiempo inicial, el calor Q0 es igual a Q01 y más pequeño que QJ, mientras que para los intervalos de tiempo subsiguientes a t_1 el calor Q0 es igual a Q02 y sustancialmente igual a QJ; en este caso, la temperatura aumenta durante dicho primer intervalo de tiempo y se estabiliza a un valor de estado estable T2 más alto que la temperatura inicial T en los intervalos subsiguientes a t_1 ;

2. temperatura constante: en el caso de que el calor extraído Q0 sea igual instantáneamente al calor generado QJ durante la totalidad de la aplicación de las fuerzas, la temperatura media permanece sustancialmente sin variación e igual a la temperatura inicial T;

5 3. reducción de la temperatura: en el caso de que, durante un primer intervalo de tiempo, el calor Q0 sea igual a Q01 y más alto que QJ mientras que, para los intervalos de tiempo subsiguientes a t1, el calor Q0 es igual a Q02 e igual a QJ, la temperatura disminuye durante dicho primer intervalo de tiempo y se estabiliza a un valor de estado estable T2 más bajo que el de la temperatura inicial T en los intervalos posteriores a t1.

10 Las posibles condiciones ilustradas anteriormente se refieren al caso particular donde la disipación de energía QJ es homogénea en el espacio. En el caso más general, la energía QJ puede variar punto por punto en la microcámara, y en consecuencia, la eliminación del calor Q0 se puede obtener de diferentes maneras para lograr diferentes resultados; a modo de ejemplo que de ninguna manera limita los propósitos de la presente invención podemos enumerar dos situaciones diferentes:

15 1. Q0 homogéneo sobre toda la superficie S2; en este caso, la temperatura dentro de la microcámara será proporcional punto a punto al valor de QJ en una vecindad del mismo punto;

20 2. Q0 igual punto por punto a QJ; en este caso, la temperatura dentro de la microcámara tenderá a ser uniforme.

La extracción de calor (Q0) puede ocurrir de diferentes maneras según la presente invención y se describirá en las siguientes secciones.

Control de la temperatura mediante bomba de calor y sensor de temperatura.

25 El objeto de la presente invención es también el uso de una técnica para controlar la temperatura del líquido basada en el uso de una bomba de calor (PT), cuya capacidad de extracción de calor (Q0) se evalúa instante por instante sobre la base de la información proveniente de uno o más sensores de temperatura (TS) dentro de la microcámara, integrados dentro del sustrato o externos al mismo. A este respecto, un sistema de control (C) recibe y procesa la información proveniente del sensor (TS) y determina las condiciones de operación de la bomba de calor (PT), como se muestra a modo de ejemplo en la figura 6.

Lectura de la temperatura mediante el circuito de lectura de un fotodiodo

35 El objeto de la presente invención es también un método para leer la temperatura por medio del circuito de lectura de un fotodiodo (FD) integrado en el mismo sustrato (SUB1). De acuerdo con la presente invención, la lectura de la temperatura se produce de manera indirecta al leer el voltaje en la salida del circuito de lectura del fotodiodo durante la etapa de reinicio para detectar un voltaje de umbral que depende de la temperatura. A este respecto, en un esquema de lectura como el que se muestra en la figura 1, es suficiente leer la salida (Voarr) escaneando las columnas de cada fila, habiendo abordado la fila y la columna a través de ROWS (sentido de la fila) y COLS (sentido de la columna), y manteniendo RESCOL activo (alto). La lectura de cada elemento de cada fila se realiza en este caso particular de manera serial por medio de un multiplexor (RMUX).

Control de la temperatura mediante flujo de tampón.

45 Un ejemplo adicional de la presente invención se muestra en la figura 3. En este caso, la eliminación del calor (QJ) generado dentro del líquido (S) se produce por convección, lo que provoca que el líquido (S) en sí a la temperatura TF fluya dentro de la microcámara (M). La fuerza de arrastre por fricción viscosa en este caso debe ser menor que la fuerza eléctrica (F) que controla la posición de las partículas (BEAD). La temperatura dentro del líquido en este caso no es homogénea en el espacio y depende de la distancia con respecto al punto en el que se introduce el líquido refrigerante (S), como se muestra en la figura 3. La temperatura máxima (TMAX) dentro de la microcámara depende del calor generado (Q0), la temperatura (TF) y la velocidad del líquido (S). El líquido (S) puede hacerse circular por medio de un circuito cerrado o también de un circuito abierto; en el caso de que se use un circuito cerrado, dicho líquido (S) debe enfriarse antes de introducirse nuevamente dentro de la microcámara (M).

Minimización de la disipación de energía.

60 El objeto de la presente invención es también un método para reducir la disipación de energía dados los mismos niveles de rendimiento, donde se entiende por "rendimiento" la tasa de desplazamiento de partículas por medio de las fuerzas aplicadas F. A este respecto, es necesario señalar que un gran número de protocolos de interés biológico contemplan el desplazamiento no simultáneo de todas las partículas. En este caso, se pueden distinguir dos clases diferentes de electrodos:

65 1. electrodos para controlar la posición estática de las partículas que pertenecen a una primera clase (SE1) y se estimulan mediante un primer conjunto de señales (VL) para proporcionar jaulas estáticas (CAGE1), cuya posición (XY11) permanece sin variación;

2. electrodos para el desplazamiento de partículas que pertenecen a una segunda clase (SE2) y se estimulan mediante un segundo conjunto de señales (VH) para proporcionar jaulas dinámicas (CAGE2), cuya posición (XY21) se modifica.

5 La figura 4 muestra un ejemplo de esta idea. Los electrodos que pertenecen a la clase (SE2) se utilizan para desplazar las jaulas (CAGE2) desde la posición inicial (XY21) hasta la posición final (XY22), típicamente a una distancia (P) igual al paso entre los electrodos adyacentes. De acuerdo con la naturaleza de los estímulos aplicados a los dos conjuntos de señales (SE1 y SE2), es posible poner a disposición varios métodos para reducir la disipación de energía en el líquido dada la misma tasa de desplazamiento o para aumentar la tasa de desplazamiento dada la misma disipación de energía total.

Uso de señales constantes

15 El método más simple es usar para las señales que pertenecen a amplitudes VH que son mayores que las utilizadas para las señales que pertenecen a VL. De hecho, mantener una partícula atrapada de forma estática en un punto de equilibrio estable (CAGE1) requiere menos energía que la requerida para desplazarla desde una posición (XY21) de equilibrio estable (CAGE2) a la adyacente (XY22), y, en consecuencia, se pueden utilizar voltajes más bajos para todas las jaulas estáticas (CAGE1). Si los electrodos (EL) pertenecen a una de las clases (SE1 o SE2) pueden modificarse en el tiempo según el tipo de desplazamiento y las jaulas involucradas en dicho desplazamiento, de modo que las jaulas (CAGE1) que son estáticas en una primera sobretensión transitoria puede volverse dinámico (CAGE2) en una sobretensión transitoria subsiguiente, o viceversa.

Modulación de amplitud de los potenciales

25 Una técnica adicional que constituye el objeto de la presente invención se puede describir con la ayuda de la figura 7, que es una ilustración conceptual de la operación en un caso simplificado. La figura 7 describe a modo de ejemplo no limitativo la situación en la que las amplitudes de los potenciales que pertenecen a VH varían de manera discreta entre solo dos valores diferentes VH1 y VH2 (VH1 diferente de VH2) durante la sobretensión transitoria en el que la partícula (BEAD) inicialmente atrapada en la posición de reposo (XY21) se mueve hacia el nuevo destino (XY22). La longitud y la intensidad de las líneas de fuerza, es decir, de las trayectorias seguidas, dependen de los potenciales aplicados y, en consecuencia, al actuar sobre los potenciales (VH) durante la sobretensión transitoria, es posible modificar la línea de fuerza seguida por la partícula y en consecuencia la duración del desplazamiento. En el caso particular, se representan tres trayectorias diferentes (TR1, TR1' y TR2):

- 35 1. TR1 corresponde al voltaje VH1 y pasa a través de la posición de reposo XY21;
2. TR2 corresponde a el voltaje VH2 y pasa a través de la posición de reposo XY21;
- 40 3. TR1' corresponde al voltaje VH1, no pasa a través de la posición de reposo XY21 y cruza la trayectoria TR2 en el punto alcanzado por la partícula que sigue la trayectoria TR2 en el instante t1.

Con el fin de reducir el tiempo total de viaje con respecto a la trayectoria de viaje TR1 o TR2, es posible seguir una trayectoria formada por líneas discontinuas de trayectorias diferentes para diferentes intervalos de tiempo. Por ejemplo, en el caso representado en la figura 7 podemos:

- 45 1. aplicar el voltaje VH2 hasta el instante t1; la partícula inicialmente sigue la trayectoria TR2;
2. aplicar el voltaje VH1 para instantes posteriores a t1 hasta t2; La partícula sigue la trayectoria TR1'.

50 El tiempo total requerido por la partícula para alcanzar el nuevo punto de equilibrio es en este caso más corto que el tiempo requerido para seguir completamente la trayectoria determinado por la aplicación del potencial VH1 o VH2 durante toda la duración de la sobretensión transitoria. En el caso más general, el voltaje aplicado puede variar de forma discreta entre un número genérico de valores o continuamente. Es evidente para los expertos en la materia que es posible determinar una función temporal que caracteriza la evolución en el tiempo del voltaje que minimiza el tiempo de viaje. Dicha función puede variar para diferentes tipos de partículas y puede determinarse experimentalmente o mediante simulaciones numéricas.

Modulación en tiempo de los potenciales.

60 Un ejemplo adicional de la presente invención se muestra en la figura 5. Las señales VL y VH aplicadas respectivamente a la primera (SE1) y la segunda (SE2) clase de electrodos se componen de una sucesión de intervalos DL en los que la señal está activa tanto para VL como para VH e intervalos DH en los que la señal no está activa para VL pero está activa para VH. Para VH se obtiene una señal que está activa durante toda la sobretensión transitoria, mientras que para VL se obtiene una señal que está activa a intervalos. Aprovechando la inercia del sistema constituido por la partícula y el líquido que actúa como filtro de paso bajo en la dinámica, se obtendrá el mismo efecto de una señal con una amplitud constante igual al producto de la amplitud de la señal activa (VH) y la relación entre la duración

del intervalo DH y la duración del intervalo DL. De esta manera, podemos obtener el efecto equivalente de bajos voltajes para jaulas estáticas (CAGE1) o altos voltajes para jaulas dinámicas (CAGE2) simplemente modificando la duración del intervalo DH y/o DL. La frecuencia con la que DH se alterna con DL está determinada por la propiedad de inercia del sistema. La ventaja de esta técnica en comparación con las anteriores es que no requiere el uso de señales dedicadas para voltajes bajos (VL) y voltajes altos (VH). La fuente de la señal puede permanecer igual para todos los electrodos e igual al valor máximo VHMAX. Dicha señal se aplica luego a las jaulas dinámicas (CAGE2) y las jaulas estáticas de manera coherente con la programación CH para las jaulas dinámicas (CAGE2) y con la programación CL para las jaulas estáticas (CAGE1). Asociada a cada electrodo hay una señal de programación que sigue la secuencia designada por CL para los electrodos que pertenecen a SE1, mientras que sigue la secuencia designada por CH para los electrodos que pertenecen a SE2. Un valor cero de CL o CH indica la ausencia de una señal en ese electrodo dado, mientras que un valor de 1 indica la presencia de la señal. En algunos casos, puede ser preferible usar un período DL+DH más largo que el inverso de la frecuencia de corte de la inercia del sistema formado por las partículas y el líquido. Como consecuencia de esto, cada partícula que pertenece a EL1 se someterá a oscilaciones locales en torno al punto de equilibrio.

Aparato para el control de la temperatura mediante células de efecto peltier

El objeto de la presente invención es también un aparato para eliminar el calor del espacio dentro de la microcámara (M). A modo de ejemplo no limitativo, se proporcionan algunas realizaciones posibles basadas en el uso de células de efecto Peltier. La figura 6 muestra una posible realización en la que la célula Peltier (PT) está en contacto con la superficie (S2) del sustrato (SUB1). De acuerdo con la cantidad de calor Q0 eliminada y la cantidad de calor QJ generada, se puede obtener una temperatura media en el líquido (S) igual, menor o mayor que la temperatura inicial (T). El aparato requiere un sistema (no mostrado en la figura) para disipar el calor total QPT que consiste en la suma del calor eliminado Q0 y el calor generado por la célula Peltier. Esto se puede obtener con técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. El sistema puede beneficiarse del uso de uno o más sensores de temperatura (TS) integrados en el sustrato o dentro de la microcámara o externos al mismo, para controlar, mediante una unidad de control electrónico (C), la bomba de calor (PT) para mantener la temperatura constante o aumentar o reducir la temperatura. El procesamiento de la información proveniente del sensor y la generación de las señales de control para la bomba de calor (PT) pueden ocurrir con técnicas convencionales comúnmente conocidas por los expertos en la técnica.

Aparatos para el control de la temperatura por medio de flujo externo de líquido o gas.

El objeto de la presente invención es también un aparato para eliminar el calor del espacio dentro de la microcámara (M) por medio de convección forzada o natural. A modo de ejemplo no limitativo, se proporcionan algunas realizaciones posibles basadas en el uso de un líquido o gas que fluye en contacto con la superficie S2 del sustrato SUB1 (figura 8). De acuerdo con la cantidad de calor QF eliminada y la cantidad de calor QJ generada, se puede obtener una temperatura media en el líquido (S) igual, menor o mayor que la temperatura inicial (T). La cantidad de calor QF eliminada dependerá de la temperatura del líquido o gas (T0), del caudal y de la velocidad del líquido o gas. La convección forzada puede ocurrir, por ejemplo, como se muestra en la figura 9 por medio de una bomba peristáltica (PM), que determina la dirección y la velocidad del movimiento del líquido a través de un circuito dinámico de fluido hecho con tubos (TB). El líquido se extrae de un tanque (SH) y atraviesa la microcámara (MH) que fluye en contacto con la superficie (S2) del sustrato (SUB1). El calor absorbido es transportado por el líquido que termina nuevamente en el mismo tanque (SH). Diversas soluciones son posibles en base al uso de circuitos cerrados o abiertos en los que el calor absorbido por el líquido se disipa en el ambiente a través de los disipadores apropiados en lugar de en el tanque, como también son posibles soluciones en las que se monitoriza y/o controla la temperatura del líquido refrigerante. Dicho aparato resulta particularmente útil para proporcionar dispositivos transparentes, ya que, si se utiliza un sustrato transparente (SUB1) y una tapa (LID) y una microcámara transparente (MH) y un líquido refrigerante (LH), la luz (LT) puede atravesar completamente el dispositivo para Inspecciones microscópicas basadas en contraste de fase o para el uso de microscopios invertidos.

Aparato para maximizar el intercambio de calor por convección

Formando el objeto de la presente invención también se encuentran algunas técnicas para maximizar la extracción de calor por convección forzada o natural.

Aumento de la superficie de intercambio y/o creación de turbulencia.

El intercambio de calor por convección entre uno o más sustratos (SUB1) y el líquido (LH) se puede maximizar modificando adecuadamente la superficie S2. A modo de ejemplo no limitativo, la figura 10 muestra una posible realización basada en el uso de proyecciones en forma de torre, que tienen un efecto dual:

1. aumentar la superficie de intercambio total; y

2. favorecer la aparición de turbulencias en el líquido refrigerante (LH), mejorando así el intercambio de calor entre el sustrato (SUB1) y el líquido (LH).

Es evidente para los expertos en la materia que son posibles diferentes perfiles para la superficie S2.

Cambio de fase de líquido a vapor

5 El intercambio de calor entre el sustrato (SUB1) y el líquido o gas de enfriamiento puede mejorarse si se usa un vapor presurizado para que se condense cerca de la superficie de intercambio de calor S2. En este caso, la energía requerida para el cambio de fase se agrega a aquella debida a la diferencia de temperatura entre S2 y LH.

10 Variación de la presión

Si se usa gas, el intercambio de calor entre el sustrato (SUB1) y el líquido de enfriamiento (LH) se puede aumentar al reducir la presión del gas de enfriamiento en la proximidad de la microcámara de enfriamiento (MH). De esta manera, la temperatura del gas desciende y el flujo de calor Q_0 que absorbe el gas aumenta.

15

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para la manipulación de partículas (BEAD) en una solución conductora (S) por medio de un campo de fuerza (F) mientras que dicho campo de fuerza (F) constituye puntos de equilibrio estable (CAGE) para dichas partículas (BEAD), dicho aparato comprende:
- 5
- i) - un primer sustrato sustancialmente plano (SUB1), sobre el cual se encuentra una matriz de electrodos (EL), siendo generado dicho campo de fuerza (F) a través de un conjunto de voltajes eléctricos aplicados a dichos electrodos;
- 10
- ii) - un segundo sustrato (LID) colocado a una distancia de dicho primer sustrato (SUB1) y sustancialmente paralelo a él, de manera que se delimitará una microcámara (M), dentro de la cual se insertará un líquido (S) que contiene dichas partículas (BEAD);
- 15
- iii) - medios de enfriamiento para extraer una cantidad apropiada de calor (QO) de dicha microcámara (M);
- mientras que dicho campo de fuerza (F) disipa una cantidad de calor (QJ) dentro de dicha solución conductora (S) dentro de la microcámara (M);
- 20
- caracterizado porque
- dichos medios de enfriamiento están configurados para mantener la temperatura de la solución (S) sustancialmente sin variación, o más baja que una temperatura inicial (T) durante toda la duración de la aplicación de dicho campo de fuerza extrayendo a través de al menos uno de dichos primeros y el segundo sustrato en contacto con el líquido de suspensión, una cantidad de calor (QO) igual o superior a la cantidad de calor (QJ) disipada por el campo de fuerza a
- 25
- través de una bomba de calor o un transporte por convección;
- dichos medios de enfriamiento comprenden
- un dispositivo de efecto Peltier (PT) dispuesto en contacto con una superficie de intercambio (S2) que pertenece a dicho primer sustrato pero que se diferencia de una superficie del mismo que contacta el líquido de suspensión;
- 30
- o
- una segunda microcámara (MH) hecha en contacto con, o delimitada por, dicho primer sustrato (SUB1),
- 35
- una bomba (PM), y
- un líquido o gas de enfriamiento (LH),
- 40
- en donde la bomba (PM) está configurada para inducir que el líquido o gas (LH) de enfriamiento fluya a través de la segunda microcámara (MH);
- el aparato comprende además sensores integrados o externos para el control de la temperatura mediante un control de realimentación.
- 45
2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de efecto Peltier (PT) comprende al menos un sensor de temperatura (TS) y una unidad de control electrónico (C) para procesar la información que proviene de dicho sensor (TS) y para activar dicho dispositivo de efecto peltier (PT).
- 50
3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además medios para monitorizar y/o controlar la temperatura de dicho líquido o gas de refrigeración (LH).
4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho líquido o gas refrigerante (LH), dicho primer sustrato (SUB1), dicho segundo sustrato (LID) y dicha segunda microcámara (MH) son transparentes.
- 55
5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer sustrato (SUB1) presenta en las regiones en contacto con dicho líquido o gas de refrigeración (LH) una superficie no plana (S2).
6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque dicha superficie no plana (S2) presenta un perfil configurado para mejorar la superficie de intercambio de calor.
- 60
7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque dicha superficie no plana (S2) presenta un perfil configurado para mejorar la turbulencia en el flujo de dicho líquido o gas de refrigeración (LH).

8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa un gas de enfriamiento (LH) y los medios de enfriamiento están configurados para reducir la presión del gas de enfriamiento en la proximidad de la segunda microcámara (MH).
- 5 9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa un gas de enfriamiento (LH), y los medios de enfriamiento se configuran para inducir un cambio de fase de vapor a líquido o viceversa.

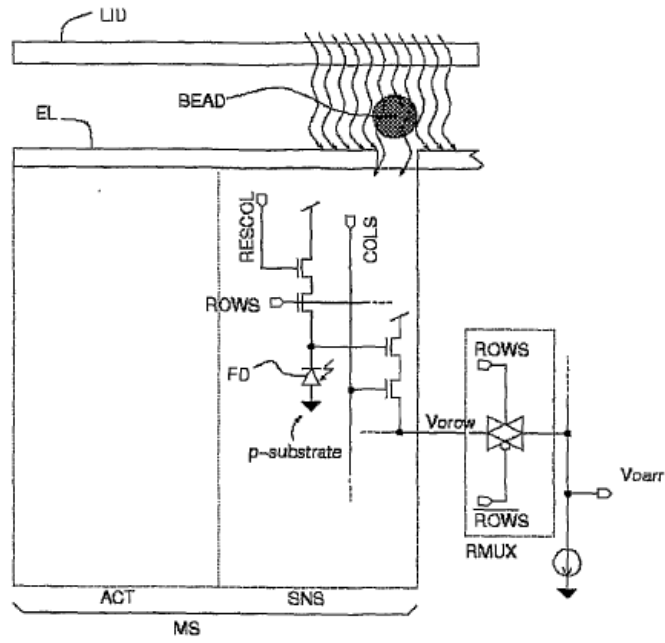


Fig. 1

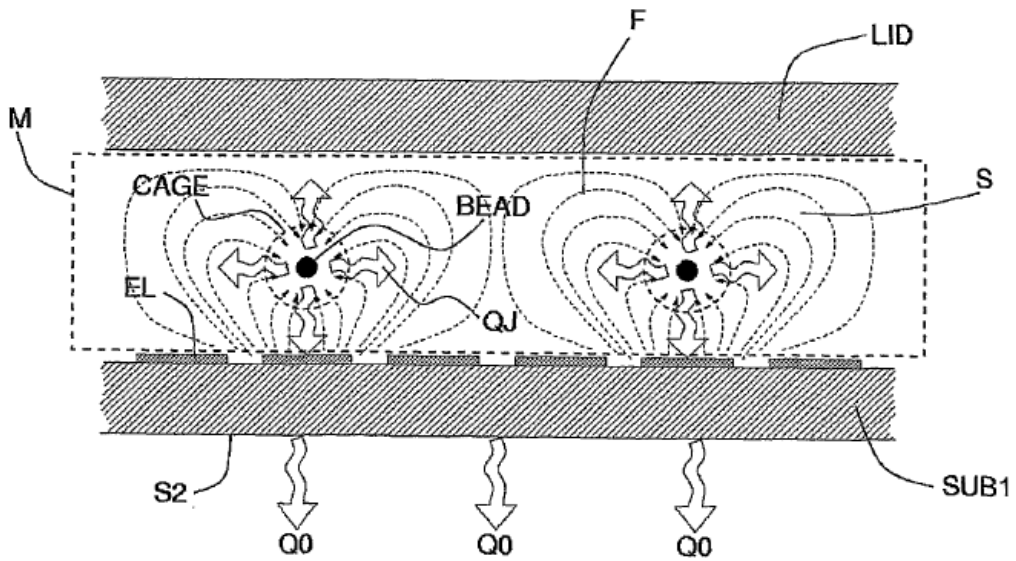


Fig. 2

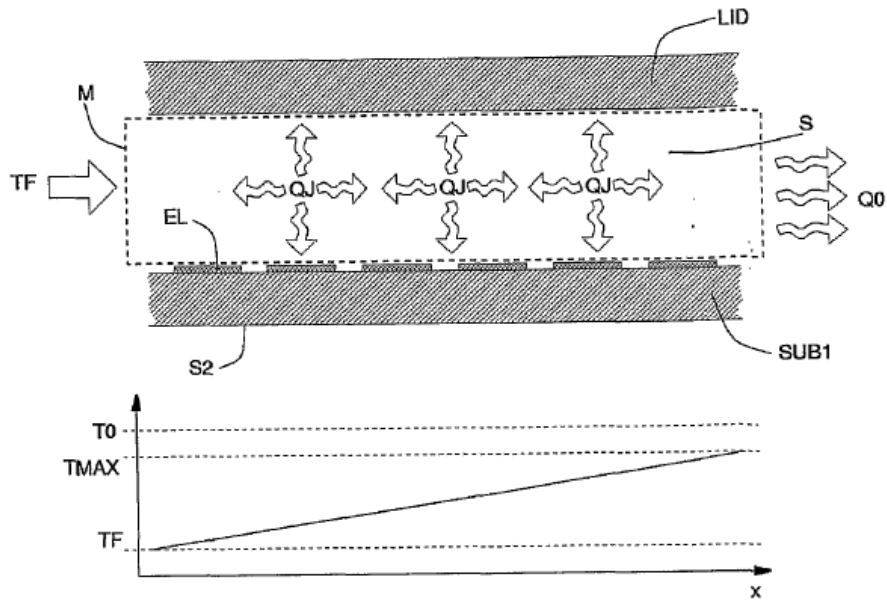


Fig. 3

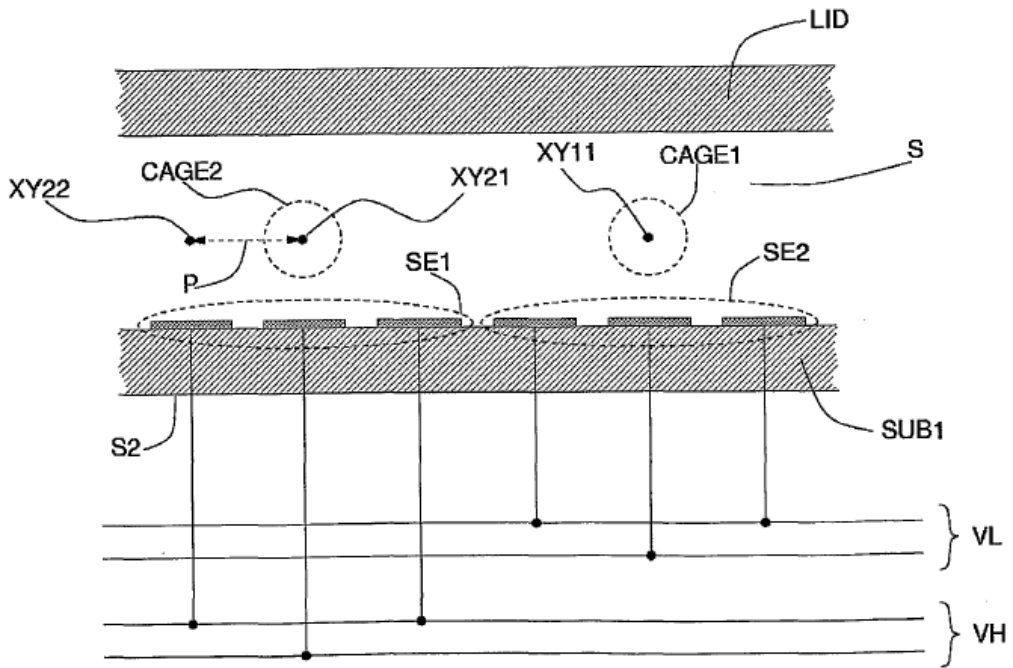


Fig. 4

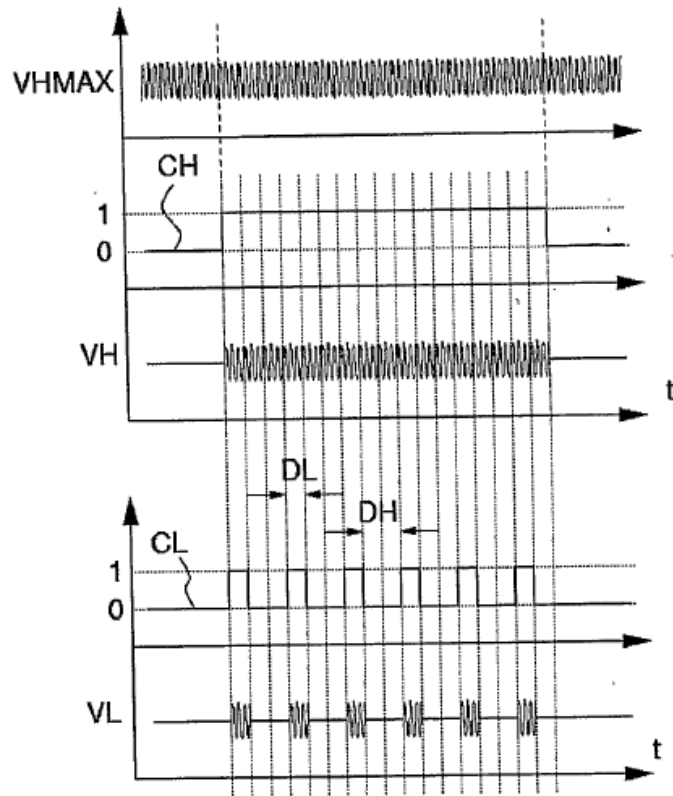


Fig. 5

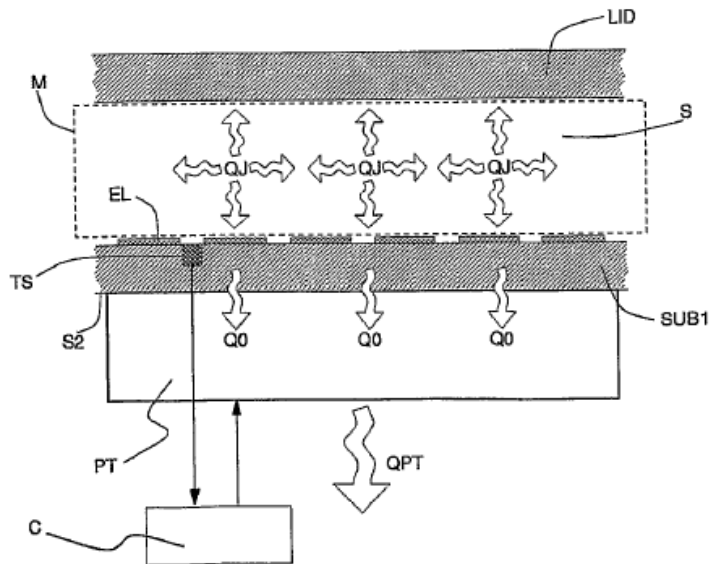


Fig. 6

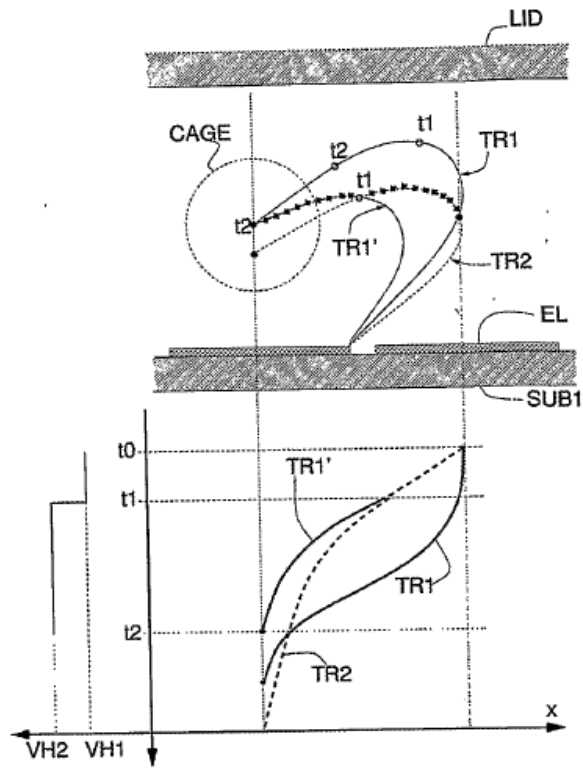


Fig. 7

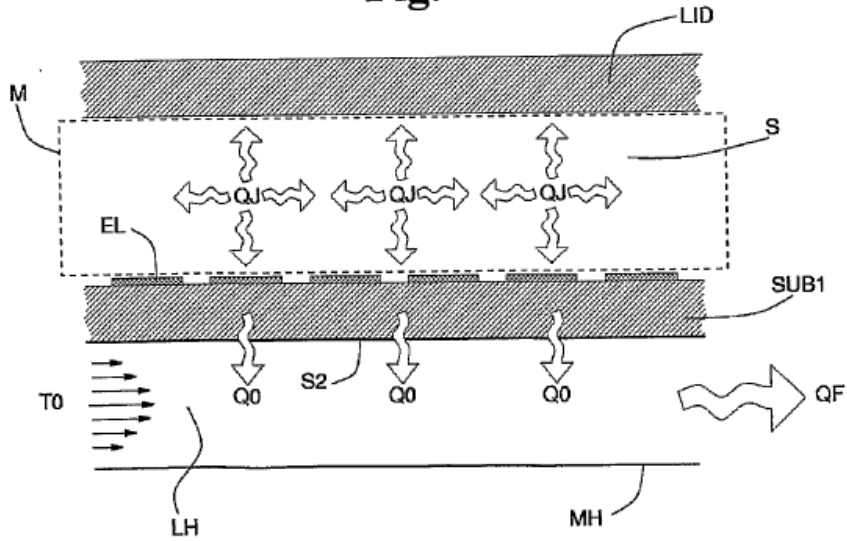


Fig. 8

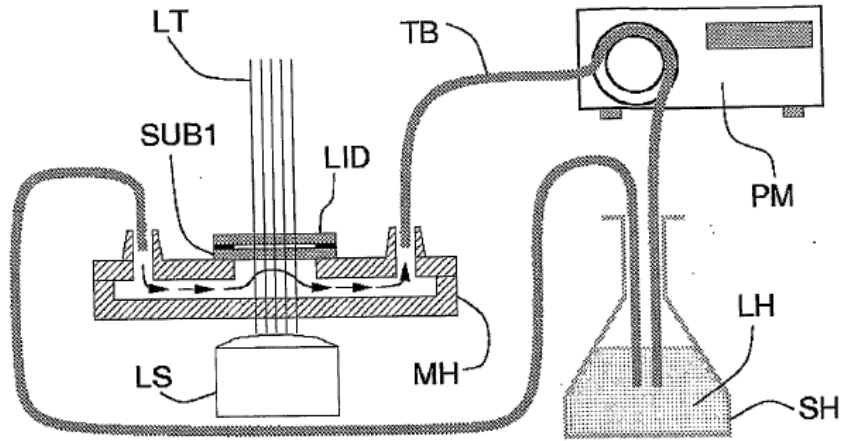


Fig. 9

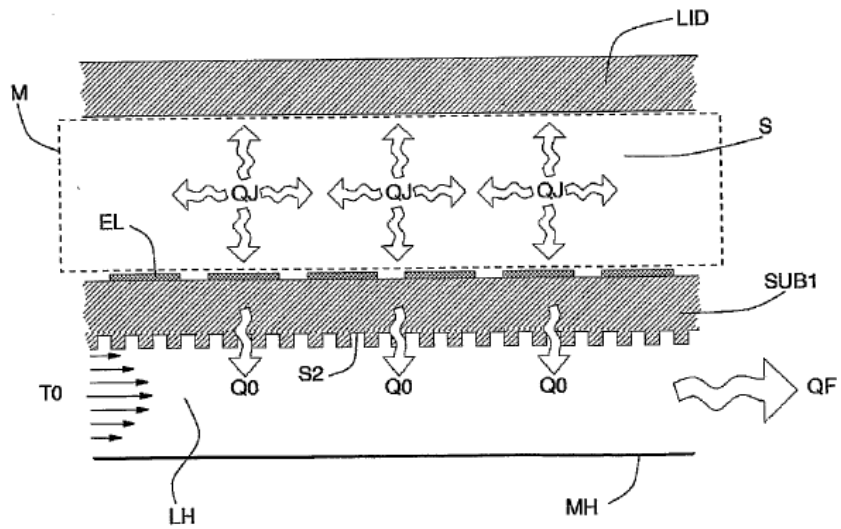


Fig. 10