

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 596**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 9/06 (2006.01)

B01L 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13714437 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2969211**

54 Título: **Tubo de procesamiento y bandeja portadora**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2020

73 Titular/es:
BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417, US

72 Inventor/es:
BAUM, MICHAEL, J.;
POHL, BRENT y
BELSINGER, ED

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 744 596 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

Tubo de procesamiento y bandeja portadora

Antecedentes

Campo de desarrollo

5 La tecnología que se describe en la presente memoria hace referencia en términos generales a tubos de procesamiento usados en procesos de amplificación y las bandejas portadoras en las que los tubos de procesamiento se almacenan de manera segura para su traslado y procesamiento, así como métodos para su elaboración y uso.

Descripción de la técnica relacionada

10 La industria de los diagnósticos médicos es un elemento fundamental de la infraestructura actual de atención de la salud. Hoy en día, sin embargo, los análisis de diagnóstico *in vitro*, sin importar cuán comunes sean, se han vuelto un obstáculo en el cuidado de los pacientes. Entendiendo que los ensayos de diagnóstico de las muestras biológicas pueden desglosarse en varias etapas fundamentales, a menudo es conveniente automatizar una o más etapas. Por ejemplo, una muestra biológica, tal como aquellas obtenidas de un paciente, puede usarse en ensayos
 15 de amplificación de ácidos nucleicos, con el fin de amplificar un ácido nucleico diana (p. ej., ADN, ARN, o similares) de interés. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), realizada en un dispositivo termociclador, es un ensayo de amplificación de ese tipo que se usa para amplificar una muestra de interés.

Una vez realizada la amplificación, se puede detectar la presencia de un ácido nucleico diana o un producto de amplificación de un ácido nucleico diana (p. ej., un amplicón diana), en donde la presencia de un ácido nucleico
 20 diana y/o amplicón diana se usa para identificar y/o cuantificar la presencia de una diana (p. ej., un patógeno diana, una alteración o mutación genética, o similares). A menudo, los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos implican múltiples etapas, que pueden incluir la extracción y preparación de ácidos nucleicos, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de ácidos nucleicos diana.

En muchos ensayos de diagnóstico basados en ácidos nucleicos, las muestras biológicas, ambientales o de otro tipo que se hayan de analizar, una vez obtenidas, se mezclan con reactivos para el procesamiento. Ese procesamiento
 25 puede incluir combinar ácidos nucleicos extraídos de la muestra biológica con reactivos de detección y amplificación, tales como sondas y fluoróforos. En la actualidad, el procesamiento de muestras para amplificación es una etapa que requiere de mucho tiempo y trabajo.

El procesamiento de muestras para amplificación tiene lugar a menudo en tubos de procesamiento dedicados, que se usan para contener las muestras de ADN extraídas antes del proceso de amplificación y durante este. En algunos casos, los tubos de procesamiento se colocan directamente en un termociclador para la amplificación. En algunos casos, para simplificar el procedimiento, los tubos de procesamiento se colocan primero en un estante para
 30 tubos para el procesamiento anterior a la amplificación (tal como el llenado de los tubos con los reactivos de amplificación, el secado de los reactivos y el etiquetado de los tubos mediante su estampado en caliente). A menudo, un técnico de laboratorio quita los tubos de procesamiento del estante para tubos y los coloca de manera individual y por separado en contacto con una unidad de calentamiento del termociclador. La colocación de los tubos de procesamiento de manera individual en el termociclador es ineficiente, requiere de mucho tiempo y puede ser difícil de automatizar. Además, esos procesos son susceptibles de errores humanos.

En algunos casos, los estantes que contienen los tubos de procesamiento pueden colocarse directamente en el termociclador. Sin embargo, esta estrategia también tiene desventajas dado que los tubos de procesamiento pueden moverse en el estante durante su manipulación y traslado y, en consecuencia, probablemente no se alinearán
 40 correctamente con los calentadores del termociclador. Se requiere la intervención adicional de un técnico de laboratorio para alinear los tubos y su ajuste en los calentadores del termociclador. Además, si los tubos de procesamiento no se conectan de manera segura al estante, el proceso puede sufrir modificaciones durante el marcado de los tubos de procesamiento, al ser extraídos hacia arriba y hacia afuera del estante por el aparato de
 45 estampado.

Gran parte de la dificultad que conlleva la manipulación y el traslado de los tubos de procesamiento en un estante proviene de la forma de los tubos que se usan generalmente en los procesos de amplificación. Los tubos de
 50 procesamiento a menudo tienen forma cónica, con un diámetro exterior más grande en la parte superior del tubo de procesamiento que en la parte inferior del tubo de procesamiento. Algunos tubos de procesamiento tienen forma cilíndrica, con un diámetro constante entre su parte superior e inferior. Los puertos del estante en los que se colocan los tubos de procesamiento deben tener un diámetro más grande que el diámetro exterior más grande de los tubos de procesamiento (en la parte superior del tubo de procesamiento). Para superar el tema de las tolerancias asociadas a la fabricación de los tubos de procesamiento y el estante, los puertos en el estante a menudo son
 55 sensiblemente más grandes que el diámetro exterior de los tubos de procesamiento, lo cual permite que los tubos se muevan en el estante y puedan llegar a caerse. Sin un ajuste seguro en el estante, el tubo de procesamiento puede inclinarse hacia uno u otro lado. Con múltiples tubos de procesamiento en un estante, los tubos de procesamiento

que se inclinan pueden chocar entre sí y romperse y/o provocar la pérdida de muestras y/o reactivos almacenados en ellos. Además, puede ser muy difícil alinear los tubos de procesamiento con inclinaciones diferentes en los calentadores rígidos del termociclador.

5 Por lo tanto, existe la necesidad de tubos de procesamiento y una bandeja que puedan ajustarse de manera segura para permitir la manipulación y el traslado con seguridad y eficiencia de los tubos de procesamiento antes de la amplificación y durante esta. Además, existe la necesidad de tubos de procesamiento que sigan teniendo la capacidad de ajustarse o circular dentro de la bandeja con el fin de facilitar la alineación con los calentadores de un termociclador.

10 La descripción de los antecedentes en la presente memoria se incluye para explicar el contexto de las invenciones que se describen en la presente memoria. No se ha de considerar que esto sea un reconocimiento de que cualquiera de los materiales que se mencionan haya sido publicado, conocido o parte del conocimiento común general al momento de la fecha de prioridad de cualquiera de las reivindicaciones.

15 Se citan de manera adicional los siguientes documentos de la técnica anterior de particular importancia: en el documento EP 1 346 772 A2, se describe una placa de microtitulación para el uso en una reacción en cadena de la polimerasa automatizada, que comprende orificios con receptáculos posicionados en ellos por medio de salientes unidas en una superficie superior y un lado inferior 8 de la placa. En el documento WO 2004/056485 A1, se describe un contenedor para un conjunto de tubos de ensayo separados y se indica que los huecos en el contenedor pueden tener formas elípticas.

Compendio

20 La invención hace referencia a un sistema como se define en la reivindicación independiente 1, donde las reivindicaciones dependientes definen realizaciones preferidas adicionales.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra una vista isométrica de un ejemplo de fila de tubos de procesamiento como se describe en la presente memoria.

25 La Figura 1B es una vista en planta lateral de la fila de tubos de procesamiento de la Figura 1A.

La Figura 1C es una vista superior de la fila de tubos de procesamiento de la Figura 1A.

La Figura 1D muestra una vista isométrica de otro ejemplo de fila de tubos de procesamiento como se describe en la presente memoria.

30 La Figura 1E muestra una vista isométrica de otro ejemplo de fila de tubos de procesamiento como se describe en la presente memoria.

La Figura 2A es una vista isométrica de un ejemplo de tubo de procesamiento individual como se describe en la presente memoria.

La Figura 2B es una vista de corte transversal del tubo de procesamiento de la Figura 2A a lo largo de la línea 2B de la Figura 1C.

35 La Figura 3A muestra un ejemplo de bandeja portadora, como se describe en la presente memoria.

La Figura 3B muestra múltiples ejemplos de filas de tubos de procesamiento en una bandeja portadora de la Figura 3A.

La Figura 4 es una vista de corte transversal de 12 tubos de procesamiento posicionados en la bandeja portadora antes de fijar los tubos de procesamiento en la bandeja portadora.

40 La Figura 5 es una vista de corte transversal de dos ejemplos de tubos de procesamiento posicionados en la bandeja portadora antes de fijar los tubos de procesamiento en la bandeja portadora.

La Figura 6A es una vista de corte transversal, a lo largo de la línea 6A de la Figura 3B, de los 12 tubos de procesamiento de la Figura 4 después de fijar los tubos de procesamiento en la bandeja portadora.

45 La Figura 6B es una vista de corte transversal, a lo largo de la línea 6B en la Figura 3B, de una fila de tubos de procesamiento posicionada en la bandeja portadora después de fijar los tubos de procesamiento en la bandeja portadora.

La Figura 7 es una vista de corte transversal de los tubos de procesamiento de la Figura 5 posicionados en la bandeja portadora después de fijar los tubos de procesamiento en la bandeja portadora.

La Figura 8 es una vista isométrica de un ejemplo de unidad de calentamiento de un termociclador.

La Figura 9 es una vista de corte transversal de ejemplos de tubos de procesamiento posicionados en pocillos de calentamiento de una unidad de calentamiento, como se describe en la presente memoria.

Descripción detallada

5 Antes de describir las realizaciones de manera adicional, se ha de comprender que la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que estas pueden variar, sino que se encuentra definida por las reivindicaciones anexas. Se ha de comprender que la terminología usada en la presente memoria tiene el fin de describir únicamente realizaciones particulares, y no se pretende que sea taxativa.

10 Cuando se proporcione un intervalo de valores, se ha de comprender que cada valor intermedio, hasta un décimo de la unidad del límite inferior a menos que el contexto determine claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado se encuentra comprendido en las realizaciones. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos de manera independiente en los intervalos más pequeños y también están comprendidos en las realizaciones, con sujeción a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, también se incluyen en las realizaciones los intervalos que excluyan alguno de los dos límites incluidos.

15 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente memoria tienen el significado comúnmente comprendido por un experto en la técnica a la que pertenecen las realizaciones. Si bien en la práctica o evaluación de las realizaciones también se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria, a continuación se describirán los métodos y materiales preferidos.

20 Debe señalarse que, tal como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular «un/una» y «el/la» incluyen la referencia al plural, a menos que el contexto determine claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a «un método» incluye múltiples de esos métodos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de la memoria descriptiva, no se pretende que el término «comprender» y variaciones del mismo, tales como «que comprende» y «comprende», excluyan otros aditivos, componentes, números enteros o pasos.

30 Los tubos de procesamiento y la bandeja portadora que se describen en la presente memoria pueden usarse juntos para proporcionar un sistema seguro y eficiente de preparación, almacenamiento y traslado de los tubos de procesamiento antes de su uso en un termociclador y también para el posicionamiento preciso y seguro de los tubos de procesamiento en el termociclador durante la amplificación.

35 La Figura 1A muestra una vista isométrica de un ejemplo de fila de tubos de procesamiento 100 según las realizaciones que se describen en la presente memoria. La Figura 1B es una vista en planta lateral de la fila de tubos de procesamiento de la Figura 1A. La Figura 1C es una vista superior de la fila de tubos de procesamiento de la Figura 1A. Como se muestra en las Figuras 1A-1C, la fila de tubos de procesamiento 100 es una colección de tubos de procesamiento 102, conectados entre sí por una lengüeta conectora 104. El ejemplo de fila de tubos de procesamiento 100 también puede incluir una lengüeta en el extremo superior 106, como se muestra en las Figuras 1A-1C, que indique la parte superior de la fila de tubos de procesamiento 100 y una lengüeta en el extremo inferior 108 que indique la parte inferior de la fila de tubos de procesamiento 100. La fila de tubos de procesamiento 100 que se muestra en las Figuras 1A-1C incluye ocho tubos de procesamiento 102 conectados entre sí en la fila de tubos de procesamiento 100. Sin embargo, un experto en la técnica se dará cuenta inmediatamente de que, en otras realizaciones, la fila de tubos de procesamiento 100 puede incluir, por ejemplo, cualquier otra cantidad de tubos de procesamiento, p. ej., 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 tubos de procesamiento 102 conectados en la fila de tubos de procesamiento 100. Una realización de la fila de tubos de procesamiento 100 puede incluir un distintivo o una indicación en la superficie superior de las lengüetas en los extremos superior e inferior 106, 108. En una realización, la lengüeta en el extremo superior 106 puede marcarse con una «A» que indique la parte superior de la fila de tubos de procesamiento 100 y la lengüeta en el extremo inferior 108 puede marcarse con la letra del alfabeto que corresponda a la cantidad de tubos de procesamiento 102 en la fila de tubos de procesamiento 100 (por ejemplo, se marcaría con una «H» la lengüeta en el extremo inferior 108 de la fila de tubos de procesamiento 100 para una fila de tubos de procesamiento 100 con ocho tubos de procesamiento 102 conectados entre sí en la fila de tubos de procesamiento 100). Sin embargo, el experto en la técnica se dará cuenta fácilmente que diversos otros caracteres, p. ej., caracteres alfanuméricos, tales como «1» y «8», también pueden usarse para marcar las lengüetas en los extremos superior e inferior de la fila de tubos de procesamiento 100, para lograr el mismo fin. Por lo tanto, las lengüetas en los extremos superior e inferior 106, 108 pueden usarse para indicar la parte superior y la parte inferior de un tubo de procesamiento 102 y la cantidad de tubos de procesamiento 102 en una fila de tubos de procesamiento 100. Además, las lengüetas en los extremos 106, 108 pueden marcarse con colores, un código de barras o algún otro elemento para identificar, por ejemplo, el contenido de los tubos de procesamiento 102, el tipo de ensayo que se realiza en la fila de tubos de procesamiento 100 y la fecha y el lugar de fabricación de la fila de tubos de procesamiento 100.

La Figura 1D es otra realización de la fila de tubos de procesamiento 100 que incluye una extensión saliente 110 en cada uno de los tubos de procesamiento 102. La Figura 1E es una realización adicional de la fila de tubos de procesamiento 100 que incluye una etiqueta de tubo 112 posicionada en la extensión saliente 110 de cada tubo de procesamiento 102. Estas realizaciones se describirán en mayor detalle a continuación.

5 Los tubos de procesamiento 102 pueden ser receptáculos para, o alojar, sólidos o líquidos. Por ejemplo, los tubos de procesamiento 102 pueden contener reactivos y/o muestras, p. ej., muestras de ácidos nucleicos que se hayan de usar en ensayos de amplificación. Los tubos de procesamiento 102 pueden tener un corte transversal circular, pero otros cortes transversales son posibles y coherentes con la presente memoria. Los tubos de procesamiento 102 pueden fabricarse a través de una construcción unitaria, si bien en determinados casos los tubos de
10 procesamiento pueden construirse a partir de dos o más partes fusionadas o unidas de otro modo según corresponda. Normalmente, los tubos de procesamiento 102 tienen una abertura configurada para aceptar/recibir una punta de pipeta para el depósito y/o la extracción de fluidos dentro del tubo de procesamiento 102.

En algunas realizaciones, los tubos de procesamiento 102 pueden construirse a partir de polipropileno u otros polímeros termoplásticos conocidos por los expertos en la técnica. De manera alternativa, los tubos de
15 procesamiento 102 pueden construirse a partir de otros materiales adecuados, tales como policarbonato o similares. En algunas realizaciones, el polipropileno se complementa de manera beneficiosa con un pigmento, tal como dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de circonio o carbonato de calcio, o similares. Preferiblemente, los tubos de procesamiento 102 se fabrican mediante el uso de materiales tales que no tengan fluorescencia y, por lo tanto, no interfieran con la detección del ácido nucleico amplificado en el tubo de procesamiento 102.

20 Las Figuras 2A y 2B muestran, respectivamente, una vista isométrica y de corte transversal de un ejemplo de tubo de procesamiento individual 102. Las lengüetas conectoras 104 se muestran en la Figura 2A y conectan el tubo de procesamiento 102 con otros tubos de procesamiento 102 a los lados del tubo de procesamiento 102. En la Figura 2B, la lengüeta conectora 104 que se muestra incluye un hueco conector 232 del lado inferior de la lengüeta conectora. En algunas realizaciones, el hueco conector 232 proporciona un punto de separación para separar
25 fácilmente diferentes tubos de procesamiento 102 conectados como parte de una fila de procesamiento 100. Los tubos de procesamiento 102 pueden ser separados por el usuario final con el fin de mezclar y combinar diferentes tubos de procesamiento 102 con diferentes reactivos secos, y reorganizar los tubos de procesamiento en la bandeja portadora 300 para que coincidan con la operación necesaria del ensayo de amplificación en el termociclador. Una lengüeta conectora 104 también puede posicionarse entre el tubo de procesamiento 102 al final de una fila de tubos
30 de procesamiento 100 y la lengüeta en el extremo superior o inferior 106, 108. Una lengüeta conectora 104 de ese tipo permite que el tubo de procesamiento 102 del extremo se quite fácilmente y también se mezcle y combine con los tubos de procesamiento 102 de otras filas de tubos de procesamiento 100 o que se hayan de usar individualmente en un termociclador.

Como se muestra en las Figuras 2A y 2B, el tubo de procesamiento 102 puede tener un anillo superior 202, donde el
35 anillo superior 202 define una abertura 226 en la parte superior del tubo de procesamiento 102. El anillo superior 202 se extiende alrededor de la circunferencia de la abertura 226. Como parte del tubo de procesamiento 102, una saliente anular 204 se extiende lateralmente hacia afuera desde el costado del tubo de procesamiento 102 debajo del anillo superior 202. De esta manera, el anillo superior 202 se extiende hacia arriba desde una superficie superior 206 de la saliente anular 204. Además de la superficie superior 206, la saliente anular 204 también se encuentra
40 definida por una superficie exterior 208 y una superficie inferior 210. Debajo de la saliente anular 204 se encuentra un cuello 228 del tubo de procesamiento 102, que se extiende verticalmente desde la saliente anular 204, en paralelo al eje longitudinal 230 del tubo de procesamiento 102. Como se muestra en la Figura 2B, el exterior del tubo de procesamiento 102 en el cuello 228 puede ser paralelo a un eje longitudinal 230 vertical a través del tubo de procesamiento 102. En otra realización, el cuello exterior 228 puede encontrarse en un ángulo con respecto al eje
45 longitudinal 230 para colaborar con la extracción del tubo de procesamiento 102 de un molde de inyección durante el proceso de fabricación.

Debajo del cuello 228 del ejemplo de tubo de procesamiento 102 que se muestra en las Figuras 2A-2B, se encuentra una protuberancia 212 que se extiende lateralmente desde el costado del tubo de procesamiento 102. La
50 protuberancia 212 se encuentra definida por una pendiente superior 214 cuando se extiende desde el cuello 228 hasta un ápice 215 de la protuberancia 212. El ápice 215 de la protuberancia 212 tiene el diámetro exterior más grande de la protuberancia 212 y luego la protuberancia 212 incluye una pendiente inferior 216 que se extiende desde el vértice 215 hacia abajo por el exterior del tubo de procesamiento 102. La pendiente superior 214 de la protuberancia 212 se inclina en sentido contrario al eje longitudinal 230 y la pendiente inferior 216 se inclina
55 nuevamente hacia el eje longitudinal 230. En algunas realizaciones, como se muestra en las Figuras 2A-2B, el ángulo de la pendiente superior 214 con respecto a la protuberancia es más pronunciado que el ángulo de la pendiente inferior 216 con respecto a la protuberancia 212. La pendiente inferior 216 de la protuberancia 212 se encuentra con una parte de cuerpo de mayor longitud 218 del tubo de procesamiento 102. El cuerpo 218, como la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212, se inclina hacia el eje longitudinal 230, pero tiene un ángulo menos pronunciado que la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212. El cuerpo 218 se extiende hasta una base 220
60 del tubo de procesamiento 102. La base 220 incluye un anillo inferior anular 224 sobre la parte inferior del tubo de procesamiento 102, definido por un hoyuelo 222 en la parte inferior del tubo de procesamiento 102. En esta realización, el anillo superior 202, la saliente anular 204, el cuello 228, la protuberancia 212 y el cuerpo 218 son

coaxiales con el eje longitudinal 230.

La saliente anular 204, el cuello 228 y la protuberancia 212 definen en su conjunto una región de fijación 200 del tubo de procesamiento 102. Como se explicará en detalle más adelante, la región de fijación 200 proporciona una manera de unir en forma fácil y segura el tubo de procesamiento 102 (o múltiples tubos de procesamiento 102 en forma de una fila de procesamiento 100) a una bandeja portadora para su traslado y posterior procesamiento en el calentador de un termociclador.

Como se describió anteriormente, los tubos de procesamiento 102 pueden fabricarse como una fila 100 de tubos 102 conectados entre sí por una lengüeta conectora 104. Luego, se pueden insertar múltiples filas de tubos de procesamiento 100 de manera segura en una bandeja portadora 300. La Figura 3A muestra un ejemplo de bandeja portadora 300. Como se observa en la Figura 3A, la bandeja portadora 300 puede albergar múltiples puertos 306 en un estante 302 de la bandeja portadora 300. Los múltiples puertos 306 pueden estar configurados para recibir los tubos de procesamiento 102 individuales, y la cantidad de puertos 306 en una columna de la bandeja portadora 300 puede diseñarse de manera beneficiosa para que se ajuste a la longitud de las filas de tubos de procesamiento 100. Por lo tanto, la cantidad de puertos 306 en la dirección y puede diseñarse para que corresponda a la cantidad de tubos de procesamiento 102 en una fila de tubos de procesamiento 100. En una realización, la bandeja portadora 300 puede tener ocho puertos 306 en la dirección y de forma tal que una fila de tubos de procesamiento 100 que consista en ocho tubos de procesamiento 102 pueda insertarse y fijarse en los puertos 306 de la bandeja portadora 300 en la dirección y.

En una realización, los puertos 306 en la bandeja portadora 300 tienen forma elíptica, con un diámetro de corte transversal más grande en la dirección y. De esta manera, los cortes transversales de diámetro más grande de los puertos elípticos 306 se alinean en la misma dirección que las filas de tubos de procesamiento 100 cuando se insertan en la bandeja portadora 300.

La Figura 3B muestra múltiples filas de tubos de procesamiento 100 ajustados de manera fija en un ejemplo de bandeja portadora 300. Una vez que los tubos de procesamiento 102 se insertan de manera fija en la bandeja portadora 300, se pueden añadir reactivos de ensayo, p. ej., reactivos de amplificación y detección, a los tubos de procesamiento 102 de manera automatizada. En algunas realizaciones, los reactivos líquidos pueden colocarse mediante pipeta dentro de los tubos de procesamiento 102 individuales y luego la bandeja portadora 300 puede colocarse opcionalmente en un secador para secar los reactivos líquidos en la parte inferior de los tubos de procesamiento como una masa sólida con la forma de la base interna 220 del tubo de procesamiento 102. En algunas realizaciones, los reactivos líquidos no se secan en los tubos de procesamiento 102. En algunas realizaciones, se pueden depositar reactivos idénticos en cada tubo de procesamiento 102 en una bandeja portadora 300. En otras realizaciones, algunos o cada uno de los tubos de procesamiento 102 en la fila de tubos de procesamiento 100 puede llenarse con diferentes reactivos o muestras.

Una vez llenados con los reactivos deseados, p. ej., luego de secar los reactivos en realizaciones en donde se secan los reactivos, o simplemente luego del depósito de los reactivos en realizaciones en donde no se secan los reactivos, los tubos de procesamiento 102 pueden marcarse con un indicador para identificar el contenido (por ejemplo, los reactivos específicos) de los tubos de procesamiento 102. En algunas realizaciones, el marcado de los tubos de procesamiento 102 puede lograrse mediante el estampado en caliente del anillo superior 202 de los tubos de procesamiento 102 con un color específico que indique el contenido (es decir, reactivos) de los tubos de procesamiento 102. El anillo superior 202 también proporciona una superficie sobre la cual se puede aplicar un sello adhesivo para sellar la abertura 226 del tubo de procesamiento 102.

Como se describió anteriormente, la Figura 1D muestra una fila de tubos de procesamiento 100 en donde cada tubo de procesamiento 102 incluye una extensión saliente 110 que se extiende desde un costado de la saliente anular 204 del tubo de procesamiento 102. La extensión saliente 110 proporciona un área de superficie adicional sobre la saliente anular 204 para marcar los tubos de procesamiento 102 individuales. En una realización, la extensión saliente 110 puede marcarse previamente con un identificador alfanumérico (p. ej., A, B, C, etc., o 1, 2, 3, etc.) para identificar un tubo de procesamiento 102 individual dentro de una fila de tubos de procesamiento 100. En una realización, como alternativa al estampado en caliente del anillo superior 202, la extensión saliente 110 de los tubos de procesamiento 102 puede estamparse en caliente, o marcarse de otro modo, para identificar el contenido (p. ej., reactivos) de los tubos de procesamiento 102 luego de depositar los reactivos en los tubos de procesamiento 102. Además, se puede imprimir un código de barras 2-D (con tinta o láser) directamente en la extensión saliente 110.

Como se muestra en la Figura 1E, los tubos de procesamiento 102 individuales de la fila de tubos de procesamiento 100 pueden incluir una etiqueta de tubo 112 fijada a la parte superior de la extensión saliente 110. La etiqueta 112 puede usarse además del, o junto con el, marcado (p. ej., estampado en caliente) del anillo superior 202 de los tubos de procesamiento 102 para identificar el contenido, tal como reactivos, en un tubo de procesamiento 102 particular. La etiqueta 112 puede ser un código de barra de matriz bidimensional (por ejemplo, un código QR o código Aztec) codificado con datos que identifiquen el contenido del tubo de procesamiento 102 asociado. Al usar una etiqueta 112 para indicar el contenido del tubo de procesamiento 102, se puede usar una cámara (p. ej., una cámara CCD) para escanear y verificar el contenido del tubo de procesamiento 102 y garantizar que se realicen los ensayos de amplificación correctos con los reactivos asociados. La cámara puede verificar de manera eficiente y

rápida el contenido de cada tubo de procesamiento 102 mediante la lectura de la etiqueta 112, gracias a lo cual se evita la posibilidad de errores del usuario que lleven a una asociación de reactivos incorrectos con un ensayo de amplificación específico requerido para una muestra de polinucleótidos determinada.

5 En algunos casos, se pueden añadir reactivos idénticos a cada tubo de procesamiento en una bandeja portadora 300. En un ejemplo, cada fila de tubos 100 puede incluir ocho tubos de procesamiento 102 y entonces se pueden fijar 12 filas de tubos de manera segura en una bandeja portadora de 96 puertos 300. Luego se pueden añadir reactivos idénticos a cada uno de los 96 tubos de procesamiento en la bandeja portadora 300. Si se proporcionan reactivos idénticos a todos los tubos de procesamiento 102, estos tubos de procesamiento 102 que ocupan la totalidad de la bandeja portadora 300 pueden estamparse en caliente con el mismo color. Una cantidad de bandejas portadoras 300 pueden apilarse y enviarse juntas al usuario final. En algunas realizaciones, algunos o cada uno de los tubos de procesamiento 102 en la fila de tubos 100 puede incluir diferentes reactivos. En esos casos, los tubos de procesamiento 102 que contienen reactivos idénticos pueden marcarse con el mismo color. Se pueden usar diferentes colores para identificar tubos de procesamiento 102 que contienen diferentes reactivos.

15 El usuario final puede necesitar tubos de procesamiento 102 con diferentes estampados para realizar diferentes ensayos de amplificación con los diferentes reactivos proporcionados. En algunos casos, el usuario final puede necesitar usar diferentes reactivos en un ensayo de amplificación, por lo que no se podría usar una bandeja portadora 300 con tubos de procesamiento 102 todos con los mismos reactivos. En este caso, el usuario final puede quitar una o más filas de tubos de procesamiento 100 de una bandeja portadora 300 de un solo color e intercambiarlas por filas de tubos de procesamiento 100 de diferentes colores en una bandeja portadora 300 diferente para lograr la cantidad y el tipo de reactivos deseados para un ensayo de amplificación determinado. También se contempla que el fabricante pueda proporcionar al usuario final una bandeja portadora 300 con filas de tubos de procesamiento 100 de diferentes colores.

25 El usuario final puede refinar de manera adicional la recolección de diferentes reactivos en un ensayo de amplificación mediante la separación de una fila de tubos de procesamiento 100 individual en el hueco conector 232 entre los tubos de procesamiento 102. Por ejemplo, una fila de tubos de procesamiento 100 de ocho tubos puede separarse en colecciones más pequeñas de tubos de procesamiento 102 con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 tubos de procesamiento 102. La separación de las filas de tubos de procesamiento 100 permite que el usuario final incluya tubos de procesamiento 102 con diferentes reactivos en la misma columna de la bandeja portadora 300.

30 Como se describió anteriormente, la Figura 3B ilustra los tubos de procesamiento 102 cuando los tubos de procesamiento ya se encuentran ajustados de manera segura dentro de la bandeja portadora 300. La Figura 4 es una vista de corte transversal de 12 tubos de procesamiento 102 posicionados en la bandeja portadora 300 antes de fijar los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300. Esta vista es análoga a la vista de corte transversal 6A que se muestra en la Figura 3, pero muestra los tubos de procesamiento 102 apoyados en los puertos 306 de la bandeja portadora 300 antes de fijar los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300. Como se muestra en la Figura 3B y la Figura 4, la bandeja portadora 300 tiene una base 304 y un estante 302, donde la base 304 es más ancha y más larga que el estante 302 y, por lo tanto, tiene un área de superficie plana más grande que el estante 302. El estante 302 de la bandeja portadora 300 incluye un costado del estante 308 y una parte superior del estante 310. La parte superior del estante 310 es la parte plana horizontal del estante 302 y cubre la parte superior de la bandeja portadora 300. La parte superior del estante 310 incluye una superficie exterior 312 y una superficie interior 314. Dado que la base 304 de la bandeja portadora 300 es más ancha y más larga que el estante 302, la base 304 incluye un puente 320 horizontal que conecta el costado del estante 308 y un costado de la base 305. El puente 320 incluye un costado interno 322. El costado del estante 308 del estante 302 sobre la bandeja portadora 300 se extiende hacia abajo desde la parte superior del estante 310 y se une a la base 304 de la bandeja portadora 300 en el puente 320. Como se muestra en la Figura 4, los tubos de procesamiento 102 de una fila de tubos de procesamiento 100 pueden posicionarse en los puertos 306 en el estante 302 de la bandeja portadora 300.

45 La Figura 5 es una vista ampliada de corte transversal de dos ejemplos de tubos de procesamiento 102 posicionados en un ejemplo de bandeja portadora 300 antes de fijar los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300. Antes de fijar un tubo de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300, el tubo de procesamiento 102 puede apoyarse en el puerto 306 de la bandeja portadora 300. El diámetro exterior del cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 es menor que el diámetro del puerto 306, por lo que el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 puede insertarse a través del puerto 306. La protuberancia 212 en el tubo de procesamiento 102 tiene un diámetro más grande que al menos un diámetro del puerto 306. Por ejemplo, en el caso de un puerto 306 elíptico, el diámetro más pequeño del puerto 306 (por ejemplo, el diámetro de ancho en la dirección x de las Figuras 3A y 3B) es más pequeño que el diámetro de la protuberancia 212. En algunas realizaciones, el diámetro más grande del puerto 306 (por ejemplo, el diámetro de longitud en la dirección y de las Figuras 3A y 3B) puede ser más grande que el diámetro de la protuberancia 212. Por lo tanto, cuando el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 se inserta en el puerto 306, el cuerpo 218 ingresa en el área del lado inferior de la bandeja portadora 300, pero se impide que una parte superior del tubo de procesamiento 102, que incluye la región de fijación 200 (que comprende la protuberancia 212, el cuello 228 y la saliente anular 204) y el anillo superior 202, ingrese en el puerto 306. De esta manera, la protuberancia 212 se apoya en un borde superior 318 del puerto 306. Más específicamente, la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212 se apoya en el borde superior del puerto 318.

En algunas realizaciones, el ápice 215 de la protuberancia 212 es circular, con un diámetro exterior constante. Para un puerto elíptico 306, en una realización, el puerto 306 puede tener un diámetro de longitud más grande que el diámetro de ancho. En esta realización, el diámetro del ancho del puerto 306 (en la dirección x) puede ser menor que el diámetro del ápice 215 de la protuberancia 212. Por lo tanto, el tubo de procesamiento 102 se apoya, en la protuberancia 212, sobre el borde superior 318 del puerto 306. En una realización, el diámetro de longitud (en la dirección y) del puerto 306 puede ser mayor que el diámetro del ápice 215 de la protuberancia 212. Por lo tanto, se proporciona una pequeña brecha en dos extremos (en la dirección y) del puerto 306 que facilita la fijación más fácil del tubo de procesamiento 102 en el puerto 306 y también facilita la extracción fácil del tubo de procesamiento 102 del puerto 306, de ser necesario. En otras realizaciones, el puerto 306 puede ser redondo, con un diámetro constante.

Dado que el tubo de procesamiento 102 se apoya en el puerto 306 contra el borde superior del puerto 318, se puede aplicar una fuerza a la parte superior del tubo de procesamiento 102 para empujar el tubo de procesamiento 102 de manera adicional dentro del puerto 306 para fijar el tubo de procesamiento 102 en el puerto 306 de la bandeja portadora 300. La fuerza para fijar el tubo de procesamiento 102 en el puerto 306 puede aplicarse al anillo superior 202 del tubo de procesamiento 102 o la fuerza puede aplicarse a la superficie superior 206 de la saliente anular 204.

La fijación del tubo de procesamiento 102 en el puerto 306 implica inicialmente aplicar una fuerza suficiente a la parte superior del tubo de procesamiento 102 para empujar la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212 dentro del puerto 306. La pendiente inferior 216 se inclina hacia el eje longitudinal 230 del tubo de procesamiento 102. A medida que se aplica una presión continua a la parte superior del tubo de procesamiento 102, la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212 se desliza hacia abajo a lo largo del borde superior del puerto 318 hasta que el ápice 215 de la protuberancia 212 alcance el borde superior del puerto 318. El borde superior del puerto 318 puede ser redondeado o en pendiente para facilitar el desplazamiento de la protuberancia 212 a través del puerto 306.

A medida que el tubo de procesamiento 102 se empuja dentro del puerto 306, las partes de la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212 que han pasado dentro del puerto 306 no entran en contacto con la pared interior del puerto 316 dado que la pendiente inferior 216 se inclina hacia el eje longitudinal 230. La pendiente inferior 216 de la protuberancia 212 se ensancha gradualmente (el diámetro exterior aumenta) a medida que la pendiente inferior 216 se extiende hacia arriba hacia el ápice 215 de la protuberancia 212. Cuanto más ancho es el diámetro de la inclinación inferior 216, más grande es la resistencia al empuje del tubo de procesamiento 102 dentro del puerto 306. Por lo tanto, se genera una fuerza resistiva que contrarresta la fuerza aplicada para empujar el tubo de procesamiento 102 dentro del puerto 306. La fuerza resistiva contra el tubo de procesamiento 102 aumenta (y la fuerza necesaria para empujar el tubo de procesamiento 102 aumenta) cuanto más se desplaza el tubo de procesamiento 212 hacia abajo dentro del puerto 306. La fuerza resistiva contra el tubo de procesamiento 102 continúa aumentando hasta que el ápice 215 de la protuberancia 212 alcanza el borde superior del puerto 318.

En una realización de la bandeja portadora 300 que tiene puertos elípticos 306, el diámetro más grande del puerto 306 en la dirección y puede permitir que el tubo de procesamiento 102 se empuje con mayor facilidad dentro del puerto 306 y se fije en la bandeja portadora 300, gracias a lo cual se reduce la fuerza requerida para fijar el tubo de procesamiento. Un puerto elíptico 306 puede proporcionar un espacio adicional (p. ej., una brecha) entre la protuberancia 212 del tubo de procesamiento 102 y el interior del puerto 316 en dos extremos que permita que el tubo de procesamiento 102 se doble y alargue en la dirección y y se comprima en la dirección x.

Una vez que la totalidad de la pendiente inferior 216 pasa a través del borde superior del puerto 318, y el ápice 215 de la protuberancia pasa a través del borde superior del puerto 318, el ápice 215 de la protuberancia 212 entra en contacto con la pared interior del puerto 316. El ápice 215 es la parte más ancha (el diámetro exterior más grande) de la protuberancia 212. Cuando el ápice 215 se ajusta a través del puerto 306 y se empuja contra la pared interior del puerto 316, el tubo de procesamiento 102 experimenta una tensión máxima y una flexión máxima. Cuando se aplica una fuerza continua a la parte superior del tubo de procesamiento 102, se empuja el ápice 215 para que se deslice hacia abajo a través de la pared interior del puerto 316 hasta que pase completamente a través del puerto 306 en el borde inferior 319 del puerto 306. Una vez que el ápice 215 irrumpe en el borde inferior 319, se libera la tensión sobre el tubo de procesamiento 102 y el tubo de procesamiento 102 «encaja» de manera fija en su ubicación en el puerto 306 y queda fijo en la bandeja portadora 300. La fuerza necesaria para fijar cada tubo de procesamiento 102 de las filas de tubos de procesamiento 100 en una bandeja portadora 300 puede encontrarse en el intervalo de aproximadamente 3,1 N (0,7 libras fuerza) a aproximadamente 7,6 N (1,7 libras fuerza). En una realización, la fuerza necesaria para insertar y fijar el tubo de procesamiento 102 en un puerto 306 puede ser de aproximadamente 4,4 N (1 libra fuerza). En una realización, la fuerza necesaria para fijar un tubo de procesamiento 102 en un puerto 306 puede ser de aproximadamente 5,2 N (1,18 libras fuerza).

La bandeja portadora 300 puede diseñarse de manera beneficiosa para el apilamiento y traslado eficiente de las bandejas portadoras 300. La bandeja portadora 300 puede construirse a partir de resina termoplástica de policarbonato. Con respecto a las Figuras 3, 4 y 5, la bandeja portadora 300 puede incluir un puente 320 en la parte superior de la base 220. El puente 320 proporciona una plataforma sobre la cual se puede posicionar la superficie inferior 326 de otra bandeja portadora 300 vacía. Cuando dos bandejas portadoras 300 se apilan una sobre la otra, el interior del puente 322 de una bandeja portadora superior 300 se apoya sobre la parte superior del estante 310 de una bandeja portadora inferior 300 y la superficie inferior 326 de la bandeja portadora superior 300 se apoya sobre

el puente 320 de la bandeja portadora inferior 300.

Cuando las bandejas portadoras 300 se llenan con las filas de tubos de procesamiento 100, pueden apilarse con eficiencia de manera similar. El cuerpo 218 de los tubos de procesamiento 102 en una bandeja portadora superior 300 puede colocarse en la abertura 226 de los tubos de procesamiento 102 en una bandeja portadora inferior 300. Asimismo, los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora superior 300 pueden recibir de manera adicional el cuerpo 218 de los tubos de procesamiento 102 en otra bandeja portadora 300 que se haya de apilar sobre ella.

La Figura 6A es una vista de corte transversal, a lo largo de la línea 6A de la Figura 3B, de los 12 tubos de procesamiento 102 que se muestran en la Figura 4. La Figura 6A muestra los tubos de procesamiento 102 fijados ahora en la bandeja portadora 300. La dirección del corte transversal 6A en la Figura 3B proporciona una vista de 12 tubos de procesamiento 102, cada uno de una fila de tubos de procesamiento 100 diferente. La Figura 6B es una vista de corte transversal, a lo largo de la línea 6B en la Figura 3B, de una fila de tubos de procesamiento 100 completa posicionada en la bandeja portadora 300 después de fijar los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300. Como se muestra en la Figura 6B, el diámetro de corte transversal del puerto elíptico 306 en la dirección y puede ser más grande que el diámetro de la protuberancia 212.

La Figura 7 es una vista ampliada de dos de los tubos de procesamiento 102 que se muestran en la Figura 6A y corresponde a los tubos de procesamiento 102 de la Figura 5 después de fijar los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300. Como se muestra en la Figura 7, el diámetro de corte transversal del puerto elíptico en la dirección x puede ser más pequeño que el diámetro de la protuberancia 212. Cuando el ápice 215 de la protuberancia 212 irrumpe en el borde inferior 319, la pendiente superior 214 de la protuberancia 212 entra en contacto con, y se aloja contra, el borde inferior 319 del puerto 306, en la parte inferior de la región de fijación 200. Asimismo, cuando el ápice 215 irrumpe en el borde inferior 319, la superficie inferior 210 de la saliente anular 204 entra en contacto con, y se aloja contra, el exterior superior del estante 312 del estante 302, en la parte superior de la región de fijación 200. En la parte superior de la región de fijación 200, la saliente anular 204 es lo suficientemente ancha en al menos dos puntos alrededor del puerto 306 como para que la saliente anular 204 no pueda pasar a través del puerto 306. En una realización, la saliente anular 204 puede tener un diámetro lo suficientemente grande como para cubrir todos los puntos alrededor del puerto 306. Por ejemplo, la saliente anular 204 puede tener un diámetro más grande que los diámetros de ancho y longitud del puerto 306. La altura de la región de fijación 200 (desde la superficie inferior 210 de la saliente anular 204 hasta una ubicación en la pendiente superior 214 de la protuberancia 212) corresponde aproximadamente a la altura del puerto 306, entre el borde superior del puerto 318 y el borde inferior del puerto 319.

Como se muestra en la Figura 7, el cuello 228 del tubo de procesamiento 102 puede tener un diámetro exterior más pequeño que el diámetro del puerto 306, mediante lo cual se crea una brecha 324 entre el tubo de procesamiento 102 y la pared interior del puerto 314. En una realización, el diámetro exterior del cuello 228 puede ser un diámetro circular fijo. Dado que el puerto 306 puede tener forma elíptica y tener un diámetro de longitud más grande de un lado y un diámetro de ancho más pequeño del otro lado, el ancho de la brecha 324 puede variar entre el lado de longitud (dirección y) y el lado de ancho (dirección x) del puerto 306. Por ejemplo, el tamaño de la brecha 324 de cada lado de longitud del puerto 306 puede ser aproximadamente el doble del tamaño de la brecha de cada lado de ancho del puerto 306.

La brecha 324 proporciona un punto de ajuste para el tubo de procesamiento 102 en la región de fijación 200. La brecha 324 existe principalmente entre el cuello 228 del tubo de procesamiento 102 y la pared interior del puerto 316, pero la brecha 324 también existe a lo largo de una parte de la pendiente superior 214 de la protuberancia 212 y a lo largo de una parte de la superficie inferior 210 de la saliente anular 204. La brecha 324 se agranda ligeramente en la parte superior de la región de fijación 200 dado que las esquinas redondeadas del borde superior del puerto 318 proporcionan una distancia adicional entre el puerto 306 y el cuello 228 del tubo de procesamiento 102. La brecha 324 puede proporcionar al tubo de procesamiento 102 cierto grado de libertad de movimiento dentro del puerto 306 de la bandeja portadora 300, incluso cuando el tubo de procesamiento 102 se fija en el puerto 306.

El tubo de procesamiento 102 puede ajustarse en el puerto 306 mientras se mantiene de manera fija en el puerto 306 dado que el punto de contacto entre la pendiente superior 214 de la protuberancia 212 y el borde inferior del puerto 319 puede ajustarse en la medida en que el tubo de procesamiento 102 necesite inclinarse. Cuando se inclina un tubo de procesamiento 102, se ajustarán las ubicaciones de los puntos de contacto entre la región de fijación 200 del tubo de procesamiento 102 y el puerto 306 de la bandeja portadora 300. Por ejemplo, cuando el tubo de procesamiento se inclina hacia un lado, un punto de contacto en un costado del tubo de procesamiento 102 entre la pendiente superior 214 y el borde inferior del puerto 319 se mueve cerca de la parte superior de la pendiente superior 214; en el otro costado del tubo, otro punto de contacto se mueve para quedar cerca de la parte inferior de la pendiente superior 214 (cerca del ápice 215). Es posible un ajuste similar en la parte superior de la región de fijación 200, de forma tal que el cuello 228 pueda inclinarse hacia el borde superior del puerto redondeado 318 en un costado del tubo de procesamiento 102 y pueda inclinarse en sentido contrario al borde superior del puerto 318 en el otro costado del tubo de procesamiento 102.

La brecha 324 permite que el tubo de procesamiento 102 se ajuste cuando se colocan múltiples tubos de procesamiento en la bandeja portadora 100 como parte de una fila de tubos de procesamiento 100. Debido a las

posibles variaciones en la fabricación de las bandejas portadoras 300 y los tubos de procesamiento 102, cada bandeja portadora 300 puede tener un tamaño ligeramente diferente y cada tubo de procesamiento 102 puede ajustarse en las bandejas portadoras 300 de manera diferente. Dado que los tubos de procesamiento 102 a menudo se unen entre sí como parte de una fila de tubos de procesamiento 102 cuando se insertan en la bandeja portadora 300, es posible que, sin mitigar las consideraciones, las variaciones de fabricación de la bandeja portadora 300 y los tubos de procesamiento 102 puedan impedir la ubicación precisa de una fila de tubos de procesamiento 100 completa en una bandeja portadora 300. Por ejemplo, la inserción precisa de un tubo de procesamiento 102 en un extremo de una fila de tubos de procesamiento 100 en la bandeja portadora 300 podría impedir la inserción precisa de los tubos de procesamiento 102 en el otro extremo de la fila de tubos de procesamiento 100 en la bandeja portadora 300 dado que los tubos de procesamiento 102 podrían quedar desalineados en la dirección x (lateral) o la dirección y (de adelante hacia atrás). Incluso si se empuja una fila de tubos de procesamiento 100 rígida dentro de los puertos 306 de una bandeja portadora 300 a pesar de esta falta de alineación, la unión rígida de los tubos de procesamiento 102 impediría que los tubos de procesamiento 102 quedaran planos sobre la bandeja portadora 300, lo cual podría inhibir el proceso de estampado en caliente.

La presente descripción aborda estos problemas de diferentes maneras, que incluyen permitir que los tubos de procesamiento 102 se inclinen y se ajusten en el puerto 306 cuando la fila de tubos de procesamiento 100 se maniobra e inserta en la bandeja portadora 300. Los tubos de procesamiento 102 pueden inclinarse y ajustarse en el puerto 306 dado que las brechas 324 permiten ese movimiento. La forma elíptica de los puertos 306 también mejora el ajuste disponible en la dirección y. Asimismo, las lengüetas conectoras 104 que conectan los tubos de procesamiento 102 son delgadas y lo suficientemente flexibles como para permitir que se realicen maniobras y ajustes entre los tubos de procesamiento 102 individuales cuando estos se insertan en la bandeja portadora 300. Además, el hueco conector 232 (que se observa en la Figura 2B) en la lengüeta conectora 104 permite un aumento de la flexibilidad entre los tubos de procesamiento 102 individuales cuando estos se insertan en los puertos 306. De esta manera, las brechas 324, los puertos con forma elíptica 306 y las lengüetas conectoras 104 le otorgan al tubo de procesamiento 102 la capacidad de ajustarse y siempre quedar planos sobre la bandeja portadora 300 cuando se inserta una fila de tubos de procesamiento 100 en la bandeja portadora 300. Además, la capacidad de un tubo de procesamiento 102 de inclinarse o ajustarse en la bandeja portadora 300 facilita la inserción del tubo de procesamiento 102 en un calentador del termociclador, como se indicará más adelante en mayor detalle.

Cuando los tubos de procesamiento 102 se fijan en los puertos 306 de la bandeja portadora 300, los tubos de procesamiento 102 pueden someterse a un procesamiento en preparación para el uso en un termociclador. Los reactivos líquidos pueden colocarse en los tubos de procesamiento 102 fijados. Los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300 pueden someterse a calor u otros procesos para el secado o la liofilización con el fin de secar los reactivos líquidos en los tubos de procesamiento 102. Mientras se encuentran fijados en la bandeja portadora 300, los tubos de procesamiento 102 también pueden estamparse en caliente para marcar los tubos de procesamiento 102, lo cual indica el tipo de reactivos añadidos a los tubos de procesamiento 102. El estampado en caliente puede encontrarse en forma de un color estampado sobre el anillo superior 202 y/o la saliente anular 204.

El proceso de aplicación de fuerza para fijar los tubos de procesamiento 102 en los puertos 306 de la bandeja portadora 300, el proceso de colocación de reactivos líquidos en los tubos de procesamiento 102 fijados, el proceso de secado de los reactivos líquidos en los tubos de procesamiento 102 y el proceso de estampado en caliente de los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300 todos pueden automatizarse y realizarse en el sitio de fabricación y montaje de los tubos de procesamiento 102 y las bandejas portadoras 300. Las bandejas portadoras 300 ensambladas que contienen los tubos de procesamiento 102 preparados luego pueden enviarse al usuario final para un procesamiento adicional tal como el depósito de muestras de ácidos nucleicos extraídas en los tubos de procesamiento 102 antes de realizar ensayos de amplificación con las muestras de los tubos de procesamiento 102 en un termociclador. La adición de las muestras de ácidos nucleicos extraídas en los tubos de procesamiento 102 sirve para reconstituir los reactivos secos para permitir que los reactivos se asocien a las muestras de ácidos nucleicos en la solución reconstituida.

Como se describió anteriormente, un usuario final puede quitar una o más filas de tubos de procesamiento 100 de una bandeja portadora 300 de un solo color e intercambiarlas por filas de tubos de procesamiento 100 de diferentes colores en una bandeja portadora 300 diferente para lograr la cantidad y el tipo de reactivos deseados para un ensayo de amplificación determinado. La fuerza necesaria para quitar la fila de tubos de procesamiento 100 puede ser aproximadamente la mitad de la fuerza requerida para su inserción. En una realización, la fuerza de inserción para una fila de tubos de procesamiento 100 puede tener un intervalo de aproximadamente 3,1 a 7,6 N (aproximadamente de 0,7 libras fuerza a 1,7 libras fuerza) y la fuerza de extracción para la fila de tubos de procesamiento 100 puede tener un intervalo de aproximadamente 1,3 a 3,6 N (de aproximadamente 0,3 libras fuerza a 0,8 libras fuerza). En una realización, la fuerza de inserción para una fila de tubos de procesamiento 100 puede ser de aproximadamente 4,4 N (aproximadamente 1 libra fuerza) y la fuerza de extracción para la fila de tubos de procesamiento 100 puede ser de aproximadamente 2,2 N (aproximadamente 0,5 libras fuerza). En una realización, la fuerza necesaria para fijar una fila de tubos de procesamiento 100 en los puertos 306 puede ser de aproximadamente 5,25 N (aproximadamente 1,18 libras fuerza) y la fuerza necesaria para quitar la fila de tubos de procesamiento es de 2,67 N (0,60 libras fuerza). Las fuerzas de inserción y extracción prescritas para las filas de tubos de procesamiento 100 garantizan que una fila de tubos de procesamiento 100 no sea demasiado difícil de insertar en o quitar de la bandeja portadora 300 y también impiden que las filas de tubos de procesamiento 100 se

caigan de la bandeja portadora en condiciones de manipulación normales.

5 Cabe destacar que la misma bandeja portadora 300 (que aloja los tubos de procesamiento 102) en la que tiene lugar la mezcla de reactivos y muestras de ácidos nucleicos puede colocarse directamente en el termociclador. Por lo tanto, no se requiere que el usuario final mezcle los reactivos y el ácido nucleico en un tubo y luego traslade esa solución mezclada a otro tubo, o incluso que mueva el primer tubo a otra bandeja. En la presente descripción, los tubos de procesamiento 102 que contienen los reactivos y se fijan en la bandeja portadora 300 pueden recibir las muestras, p. ej., muestras de ácidos nucleicos y luego, sin quitar los tubos de procesamiento 102 de la bandeja portadora 300, pueden ingresarse en el termociclador para ensayos de amplificación.

10 También se contempla que se puedan añadir reactivos sólidos a los tubos de procesamiento 102 además, o en lugar de, los reactivos líquidos. También se contempla que se puedan suministrar tubos de procesamiento 102 y bandejas portadoras 300 al usuario final y el usuario final pueda depositar los reactivos sólidos o líquidos en los tubos de procesamiento 102 antes de añadir las muestras de ácidos nucleicos.

15 La fuerza de fijación, que es la fuerza necesaria para empujar el tubo de procesamiento 102 de manera segura dentro del puerto 306, puede aplicarse de manera simultánea a múltiples (o todos los) tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300. De manera alternativa, la fuerza de fijación puede aplicarse por separado a tubos de procesamiento 102 individuales de a uno por vez, según sea necesario. La fuerza de fijación puede aplicarse de manera automatizada al mismo tiempo que las etapas automatizadas de llenar los tubos de procesamiento 102 con los reactivos y estampar en caliente los tubos de procesamiento 102. En algunos casos, se puede usar el mismo aparato para el estampado en caliente y la aplicación de la fuerza de fijación a los tubos de procesamiento 102. De manera alternativa, se pueden usar aparatos separados para el estampado en caliente y la aplicación de la fuerza de fijación.

20 Cuando se usa un dispositivo de fuerza de fijación y un dispositivo de estampado en caliente separados, la fuerza de fijación puede aplicarse primero para fijar los tubos de procesamiento 102 en los puertos 306 de la bandeja portadora 300 antes de estampar en caliente el anillo superior 202 de los tubos de procesamiento 102. En algunos casos, el aparato de estampado en caliente automatizado puede adherirse al anillo superior 202 de los tubos de procesamiento 102 cuando se aplica presión al anillo superior 202. Debido a la manera novedosa en la que los tubos de procesamiento 102 se fijan en la bandeja portadora 300 en las realizaciones que se describen en la presente memoria, los tubos de procesamiento 102 no se extraen hacia arriba y hacia afuera de la bandeja portadora 300 cuando el aparato de estampado en caliente se separa del tubo de procesamiento 102 que se estampa. Además, dado que los tubos de procesamiento 102 se fijan en la bandeja portadora 300, los tubos de procesamiento 102 pueden trasladarse sin el riesgo de que los tubos de procesamiento 102 se caigan de la bandeja portadora 300. Las realizaciones que se describen en la presente memoria también superan de manera beneficiosa otros problemas que se presentan en otras bandejas de tubos de PCR, tales como el agrupamiento de tubos de un lado de la bandeja o la pérdida de alineación de los tubos en la bandeja.

35 La Figura 8 es una vista isométrica de un ejemplo de unidad de calentamiento 400 que se ha de usar en un termociclador (que no se muestra). Se pueden realizar ensayos de amplificación (tales como la amplificación isotérmica o PCR) en el termociclador. La unidad de calentamiento 400 es parte de un subsistema de ciclos de temperatura del termociclador y puede funcionar junto con otros subsistemas del termociclador, tales como un subsistema de detección. El ejemplo de unidad de calentamiento 400 que se muestra en la Figura 8 es una unidad de 96 pocillos que contiene 96 pocillos de calentamiento 402, si bien se contemplan otros montajes (p. ej., unidades de 48 pocillos, etc.). La unidad de calentamiento 400 incluye una superficie superior plana 404 entre los pocillos de calentamiento 402 y una superficie lateral 410. Cada pocillo de calentamiento 402 tiene forma cónica y está compuesto por una pared interior 406 y una parte inferior del pocillo 412. Los pocillos de calentamiento 402 en la unidad de calentamiento 400 se disponen en un conjunto de 8 hileras y 12 columnas para que correspondan con la disposición espacial de los tubos de procesamiento 102 en una bandeja portadora 300.

45 Cada pocillo de calentamiento 402 puede recibir un tubo de procesamiento 102. La bandeja portadora 300 puede colocarse directamente sobre la unidad de calentamiento 400 en el termociclador con el fin de colocar todos los tubos de procesamiento 102 en la bandeja portadora 300 en la unidad de calentamiento 400 de manera simultánea. En la Figura 8 no se muestra el revestimiento alrededor de la unidad de calentamiento 400 ni los circuitos necesarios para proporcionar calor a los pocillos de calentamiento 402.

50 Debido a las posibles variaciones en la fabricación de las bandejas portadoras 300 y los tubos de procesamiento 102, cada bandeja portadora 300 puede tener un tamaño ligeramente diferente y cada tubo de procesamiento 102 puede ajustarse en las bandejas portadoras 300 de manera diferente. Si los tubos de procesamiento 102 se unieran de manera rígida a la bandeja portadora 300, las tolerancias de fabricación podrían impedir que todos los tubos de procesamiento en una bandeja portadora de 96 tubos 300 se colocaran de manera precisa en los pocillos de calentamiento 402. Por ejemplo, el ajuste de un tubo de procesamiento 102 en un pocillo de calentamiento 402 de un lado de la unidad de calentamiento 400 puede impedir que un tubo de procesamiento 102 del otro lado de la unidad de calentamiento 400 se coloque de manera precisa y fija en su respectivo pocillo de calentamiento 402. Como se describió anteriormente, los tubos de procesamiento 102 pueden circular o ajustarse ligeramente cuando se fijan en la bandeja portadora 300 debido a la brecha 324 entre la pared interior del puerto 316 y la región de

fijación 200 del tubo de procesamiento 102. El hueco conector 232 (que se observa en la Figura 2B) en la lengüeta conectora 104 también permite un aumento de la flexibilidad entre los tubos de procesamiento 102 individuales cuando estos se insertan en los pocillos de calentamiento 402. Permitir que los tubos de procesamiento 102 circulen dentro de los puertos 306 de la bandeja portadora 300 permite que los tubos de procesamiento 102 ajusten su posición para que encajen de manera precisa y fija en los pocillos de calentamiento 402 de la unidad de calentamiento 400.

La Figura 9 es una vista de corte transversal de dos ejemplos de tubos de procesamiento 102 posicionados en pocillos de calentamiento 402 de la unidad de calentamiento 400. Cuando el tubo de procesamiento 102 se coloca en el pocillo de calentamiento 402, el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 entra en contacto físico con, y se acopla a, la pared interior 406 del pocillo de calentamiento 402. En algunas realizaciones, el pocillo de calentamiento 402 es más profundo que el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102, de forma tal que cuando el tubo de procesamiento 102 se fije en un puerto 306 de la bandeja portadora 300 y la bandeja portadora 300 se posiciona sobre la unidad de calentamiento 400, la base 220 del tubo de procesamiento 102 no se extienda hasta la parte inferior del pocillo 412. De esta manera, se crea una brecha 414 entre la base 220 del tubo de procesamiento 102 y la parte inferior del pocillo 412. La brecha 414 garantiza que el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 permanezca en contacto físico con la pared interior del pocillo 406; si la base 220 del tubo de procesamiento 102 hubiera de llegar al fondo del pocillo de calentamiento 412 primero, antes de que el cuerpo 218 entre en contacto con la pared interior del pocillo 406, podría existir una brecha entre la pared 406 y el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 y provocar una transferencia de calor escasa entre el pocillo de calentamiento 402 y el tubo de procesamiento 102. Por lo tanto, la brecha 414 debajo del tubo de procesamiento 102 garantiza que no exista una brecha entre la pared 406 y el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102. El pocillo de calentamiento 402 puede rodear el cuerpo 218 del tubo de procesamiento 102 y proporcionar un calentamiento uniforme al contenido del tubo de procesamiento 102 durante las etapas de ciclos de temperatura del ensayo de amplificación. Cuando el tubo de procesamiento 102 se ubica en el pocillo de calentamiento 402, el pocillo calentador 402 puede rodear el cuerpo 218 del tubo de procesamiento hasta una ubicación justo debajo de la pendiente inferior 216 de la protuberancia 212.

La descripción anterior describe múltiples métodos y sistemas de las realizaciones que se describen en la presente memoria. Las realizaciones que se describen en la presente memoria son pasibles de modificaciones en los métodos y materiales, así como alteraciones en los equipos y métodos de fabricación. Esas realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la presente descripción o la práctica de la invención que se describe en la presente memoria. En consecuencia, no se pretende que las realizaciones que se describen en la presente memoria se limiten a las realizaciones específicas que se describen en la presente, sino que abarquen todas las modificaciones y alternativas dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un proceso específico para preparar una bandeja portadora 300 con tubos de procesamiento 102 que se haya de proporcionar a un usuario final.

1. Fabricar 12 filas de tubos de procesamiento que contengan ocho tubos de procesamiento conectados formados por polipropileno.
2. Fabricar una bandeja portadora de policarbonato con 96 puertos en una disposición de 8 x 12.
3. Las 12 filas de tubos de procesamiento se colocan en la bandeja portadora.
4. Los tubos de procesamiento de las filas de tubos de procesamiento se fijan en los puertos de la bandeja portadora mediante la aplicación de una fuerza al anillo superior del tubo de procesamiento.
5. Cada tubo de procesamiento en la bandeja portadora se llena con los mismos reactivos líquidos específicos.
6. La bandeja portadora se calienta para secar los reactivos en los tubos de procesamiento.
7. Los tubos de procesamiento se estampan en caliente con colores específicos para indicar el ensayo para el cual se usarán.
8. La bandeja portadora se apila y envasa con otras bandejas portadoras que tienen el mismo o diferentes reactivos y se envían al usuario final.
9. El usuario final puede usar la bandeja portadora completa tal como se encuentre, o puede vaciar la bandeja portadora y volver a llenar la o las bandejas portadoras con una mezcla de filas de tubos de procesamiento individuales o tubos de diversos tipos de reactivos.

Ejemplo 2

Este ejemplo describe el procedimiento de prueba y los resultados de una prueba para determinar la fuerza necesaria para fijar las filas de tubos de procesamiento 100 en los puertos 306 de la bandeja portadora 300 y la fuerza necesaria para quitar posteriormente las filas de tubos de procesamiento 100 de los puertos 306.

ES 2 744 596 T3

Se usó un Amtek AccuForce Cadet Force Gage (0-2,3 kg (0-5 libras (lbs))) para medir la fuerza necesaria para fijar y quitar los tubos de procesamiento 102 en los puertos 306.

Procedimiento de la prueba

1. Colocar una fila de tubos en una columna de la bandeja portadora. (No se fija todavía en la bandeja portadora)
- 5 2. Encender el medidor.
3. Llevar a cero el medidor con el medidor en la posición vertical.
4. Borrar el valor del medidor.
5. Empujar lentamente cada tubo hacia abajo dentro de la fila que comienza en la hilera «A» con el medidor en un ángulo ligero ~ 2-3 grados con respecto a la posición vertical en cada tubo hasta que todos los tubos encajen en su ubicación.
- 10 6. Registrar el valor de fuerza en el medidor y la cantidad de columnas como valores de inserción.
7. Presionar el botón «borrar» para borrar la memoria.
8. Colocar la segunda fila de tubos en la segunda columna. Repetir las etapas 5-7.
9. Repetir las etapas 5-7 para las filas restantes 3-12.
- 15 10. Dar vuelta la bandeja portadora y, comenzando por la primera fila, empujar lentamente los tubos fuera del soporte comenzando en la hilera «A».
11. Registrar el valor de fuerza y la cantidad de columnas como valores de extracción.
12. Presionar el botón «borrar» para borrar la memoria.
13. Repetir las etapas 10, 11 y 12 para las filas de tubos de procesamiento restantes.
- 20 14. Reorganizar las 12 filas de tubos de procesamiento en la bandeja portadora y repetir las etapas 3-13.

Resultados

Los resultados de las pruebas de fuerza se proporcionan en la Tabla 1. La Tabla 1 muestra la fuerza necesaria para insertar y fijar todos los tubos de procesamiento 102 de una fila de tubos de procesamiento 100 en una bandeja portadora 300. Como se muestra, la fuerza de inserción promedio para fijar las filas de tubos de procesamiento 100 en la bandeja portadora 300 fue de 5,25 N (1,18 libras fuerza) y la fuerza de extracción promedio fue de 2,67 N (0,60 libras fuerza).

Tabla 1 - Pruebas de inserción y extracción de tubos de procesamiento

	Filas de tubos							
1.ª tanda	1	2	3	4	5	6		
Inserción	3,149	4,822	5,058	6,525	4,204	6,566		
Extracción	1,392	2,126	2,549	2,620	2,313	2,304		
1.ª tanda	7	8	9	10	11	12	Prom.	
Inserción	3,852	4,782	6,263	4,310	4,559	5,413	4,960	
Extracción	2,460	4,350	3,412	1,726	2,678	2,157	2,509	
2.ª tanda - filas de tubos reorganizadas de manera aleatoria								
	1	2	3	4	5	6		
Inserción	2,971	4,021	7,388	7,682	7,460	5,765		
Extracción	1,953	2,375	3,109	2,802	2,598	2,900		
2.ª tanda - filas de tubos reorganizadas de manera aleatoria								
	7	8	9	10	11	12	Prom.	
Inserción	6,832	4,675	5,694	4,697	4,502	4,373	5,507	Inserción promedio 5,25

ES 2 744 596 T3

Filas de tubos									
2.ª tanda- filas de tubos reorganizadas de manera aleatoria									
	7	8	9	10	11	12	Prom.		
Extracción	3,216	3,002	3,461	3,336	2,753	2,286	2,816	Extracción promedio	2,67

Los datos presentados en la Tabla 1 se expresan en Newtons (N).

Un Newton equivale a 0,22 libras fuerza.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema que comprende:

una bandeja portadora (300) que comprende múltiples puertos elípticos (306) a través de ella con un diámetro de longitud mayor que un diámetro ancho, donde cada puerto (306) tiene un borde superior (318) y un borde inferior (319) y una pared interior (316); y

un tubo de procesamiento (102) fijado de manera extraíble dentro de un puerto (306) de la bandeja portadora (300), donde el tubo de procesamiento (102) comprende:

una saliente anular (204);

una protuberancia (212) que comprende un diámetro exterior más grande que al menos un diámetro del puerto (306);

un cuello (228) entre la saliente (204) y la protuberancia (212);

un cuerpo (218) que se extiende debajo de la protuberancia (212), en donde un diámetro exterior del cuerpo es menor que el diámetro de longitud y el diámetro de ancho del puerto; y

un anillo superior (202) que se extiende verticalmente hacia arriba desde la saliente anular y

que define una abertura (226) al tubo de procesamiento (102),

en donde la protuberancia (212) comprende un ápice (215), una pendiente superior (214) desde el ápice (215) hasta el cuello (228), y una pendiente inferior (216) desde el ápice (215) hasta el cuerpo (218) y

en donde el ángulo de la pendiente superior (214) con respecto a la protuberancia (212) hacia un eje longitudinal (230) del tubo de procesamiento (102) es más pronunciado que el ángulo de la pendiente inferior (216) con respecto a la protuberancia (212) hacia el eje longitudinal (230) del tubo de procesamiento (102), y en donde, cuando el tubo de procesamiento (102) se fija en el puerto (306), una superficie inferior de la saliente anular (204) se apoya en una superficie de la bandeja portadora (300) y la pendiente superior (214) de la protuberancia (212) entra en contacto con el borde inferior (319) del puerto (306).

2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la protuberancia (212) es circular y el diámetro exterior de la protuberancia del tubo de procesamiento (102) es mayor que el diámetro de ancho del puerto (306).

3. El sistema de la reivindicación 1, en donde la protuberancia (212) es circular y el diámetro exterior es menor que el diámetro de longitud del puerto (306).

4. El sistema de la reivindicación 1, en donde la saliente anular (204) del tubo de procesamiento tiene un diámetro exterior mayor que los diámetros de longitud y ancho del puerto (306).

5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el cuello (228) del tubo de procesamiento tiene un diámetro exterior menor que los diámetros de longitud y ancho del puerto (306).

6. El sistema de la reivindicación 1, en donde una brecha (324) existe entre el cuello (228) del tubo de procesamiento y todos los lados de la pared interior (316) del puerto en el que se fija el tubo de procesamiento (102).

7. El sistema de la reivindicación 6, en donde la brecha (324) entre el cuello (228) del tubo de procesamiento y la pared interior (316) del puerto (306) es más grande en los lados de longitud del puerto (306) que en los lados de ancho del puerto (306).

8. El sistema de la reivindicación 7, en donde la brecha (324) entre el cuello (228) del tubo de procesamiento y la pared interior (316) del puerto (306) en los lados de longitud del puerto (306) tiene dos veces el tamaño de la brecha (324) en los lados de ancho del puerto (306).

9. El sistema de la reivindicación 6, en donde la brecha (324) permite que el tubo de procesamiento (102) se incline dentro del puerto (306).

10. El sistema de la reivindicación 1, en donde el tubo de procesamiento es uno de múltiples tubos de procesamiento (102) conectados entre sí como una fila de tubos de procesamiento (100), donde cada uno de los tubos de procesamiento (102) se fija de manera extraíble en un puerto separado (306) de la bandeja portadora (300), y en donde una brecha (324) existe entre cada cuello del tubo de procesamiento (228) y todos los lados de la pared interior (316) del puerto (306) en el que se fija el tubo de procesamiento (102).

11. El sistema de la reivindicación 10, en donde los cuellos (228) de los tubos de procesamiento son circulares y las brechas (324) entre los cuellos (228) de los tubos de procesamiento (102) y las paredes interiores (316) de los puertos (306) son más grandes en los lados de longitud del puerto (306) que en los lados de ancho del puerto (306).
- 5 12. El sistema de la reivindicación 10, en donde las brechas (324) entre los cuellos (228) de los tubos de procesamiento (102) y las paredes interiores (316) de los puertos (306) permiten que los tubos de procesamiento (102) se inclinen dentro de los puertos (306).
13. El sistema de la reivindicación 10, en donde la fuerza necesaria para quitar la fila de tubos de procesamiento (100) de la bandeja portadora (300) es menor que la fuerza necesaria para fijar la fila de tubos de procesamiento (100) en la bandeja portadora (300).
- 10 14. El sistema de la reivindicación 13, en donde la fuerza necesaria para quitar la fila de tubos de procesamiento (100) de la bandeja portadora (300) es la mitad de la fuerza necesaria para fijar la fila de tubos de procesamiento (100) en la bandeja portadora (300).
- 15 15. El sistema de la reivindicación 10, que comprende además una unidad de calentamiento (400), donde la unidad de calentamiento (400) comprende múltiples pocillos de calentamiento (402), en donde el cuerpo (218) de cada tubo de procesamiento (102) se coloca en comunicación térmica con un pocillo de calentamiento (402).

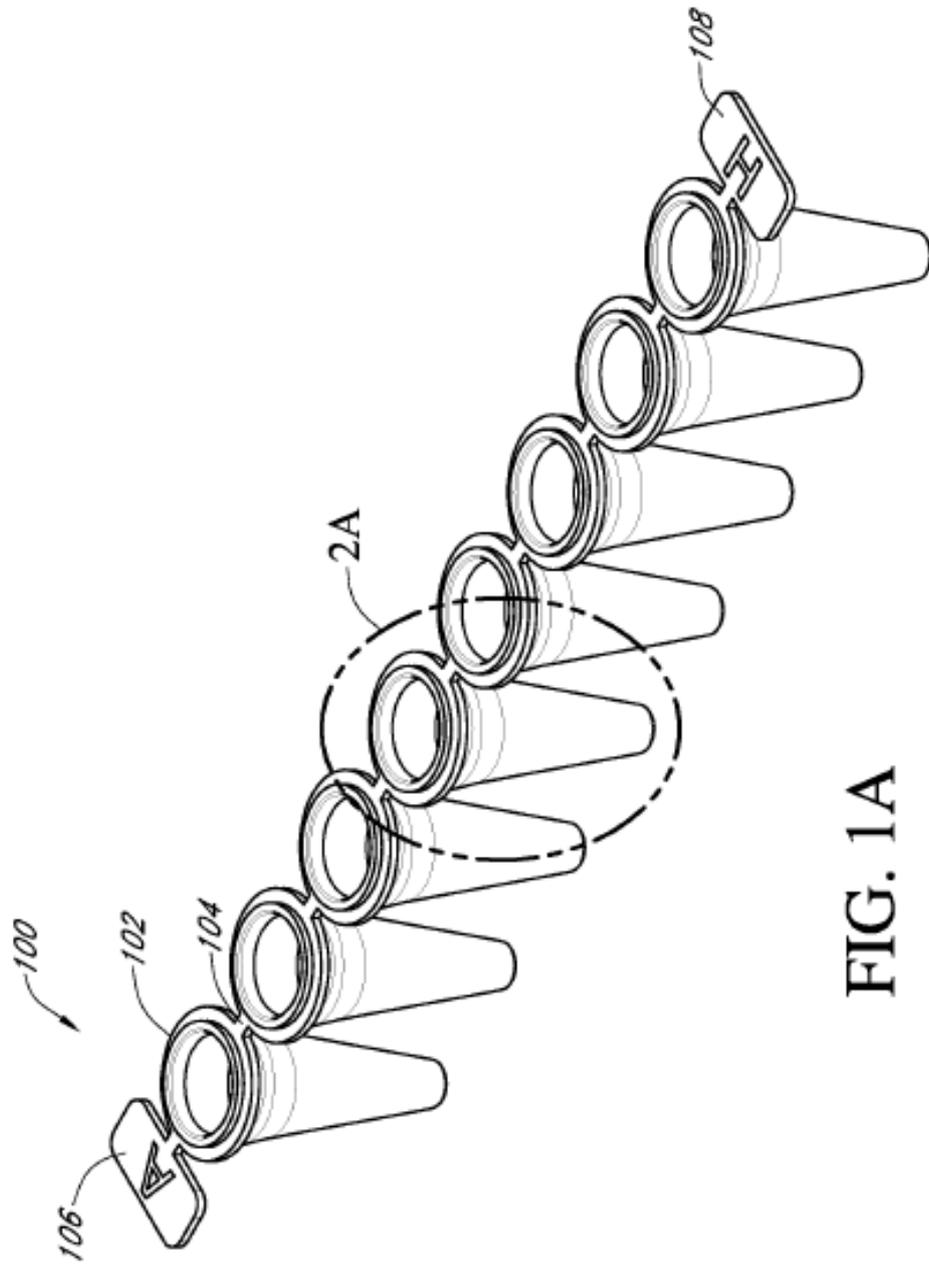


FIG. 1A

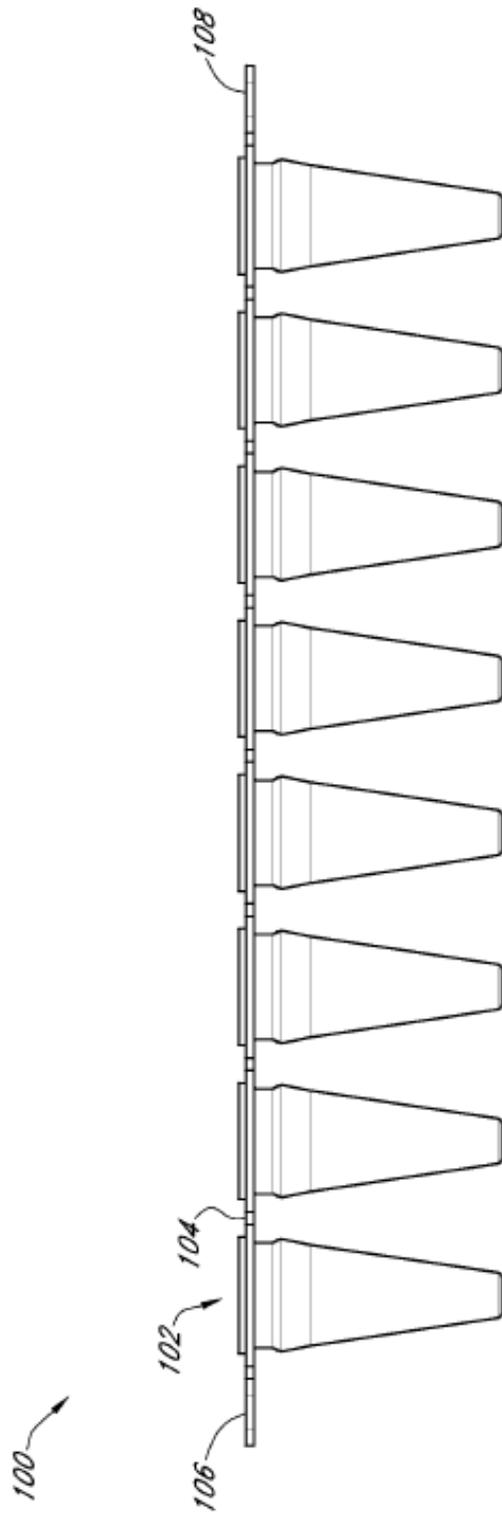


FIG. 1B

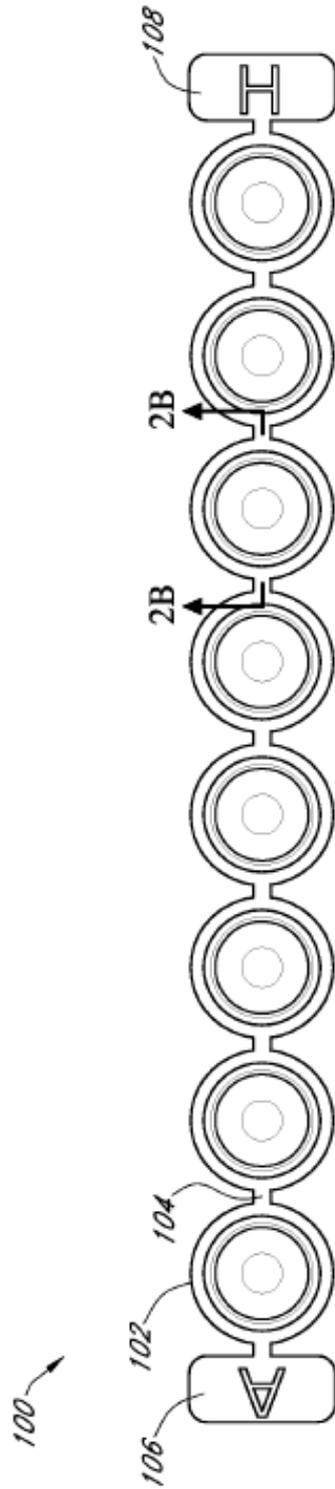


FIG. 1C

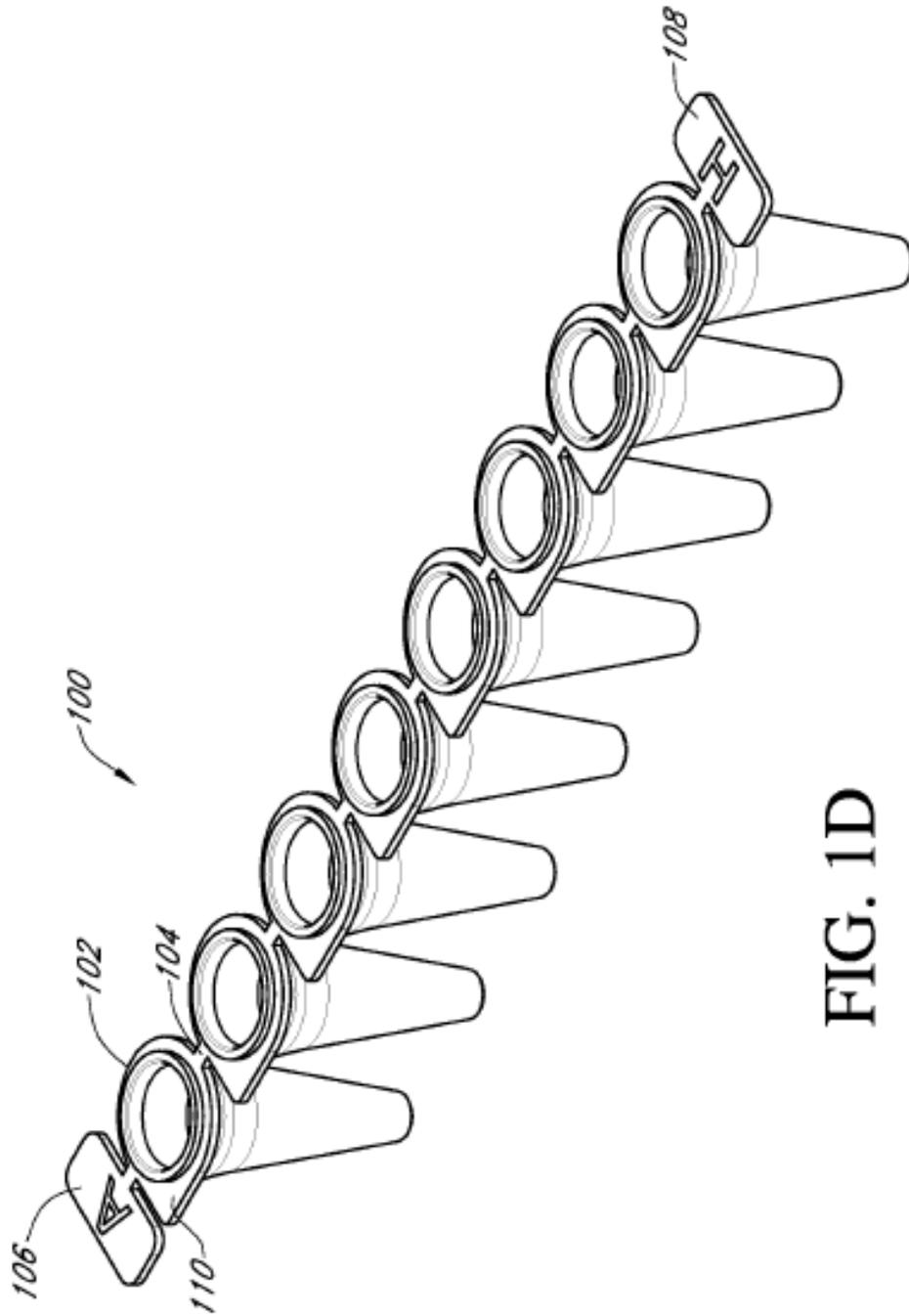


FIG. 1D

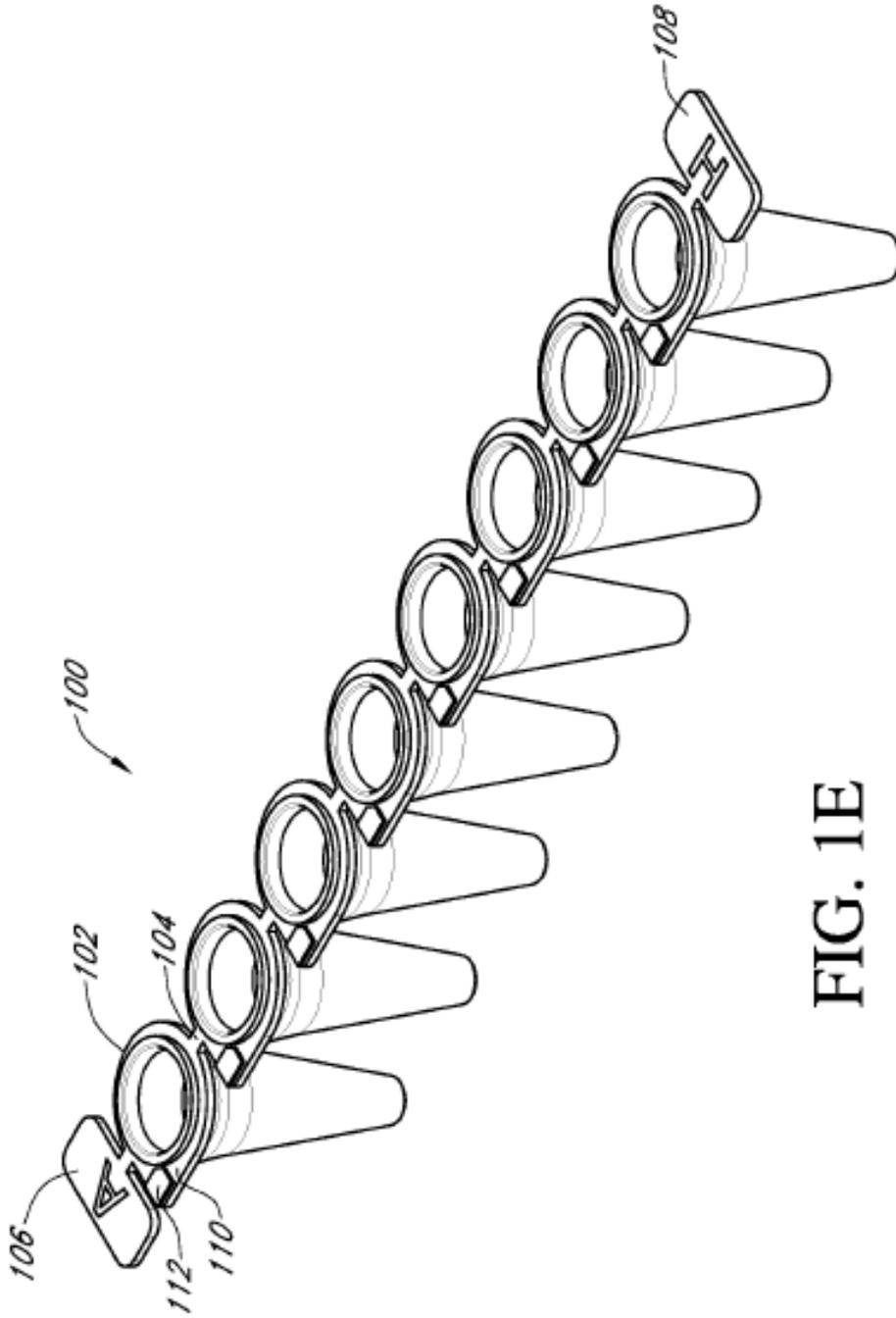


FIG. 1E

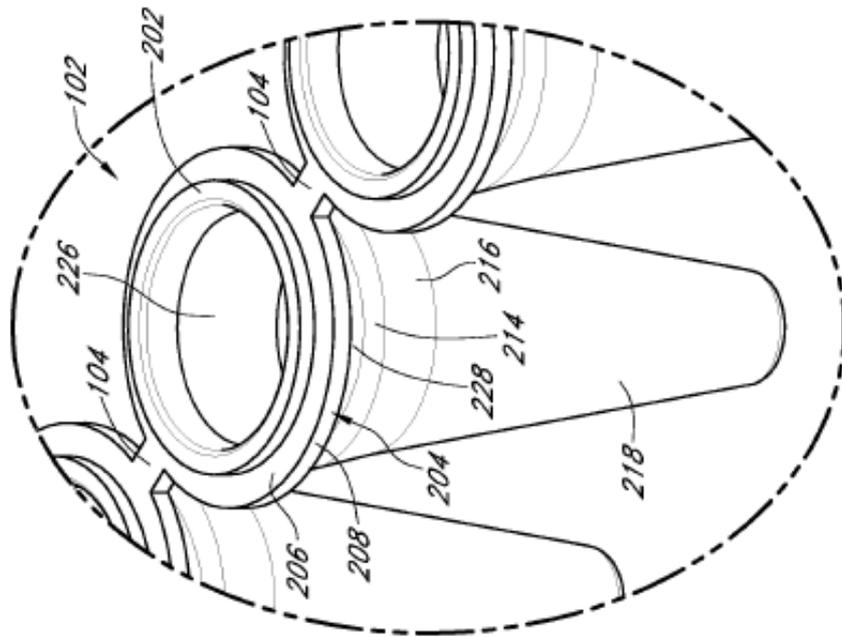


FIG. 2A

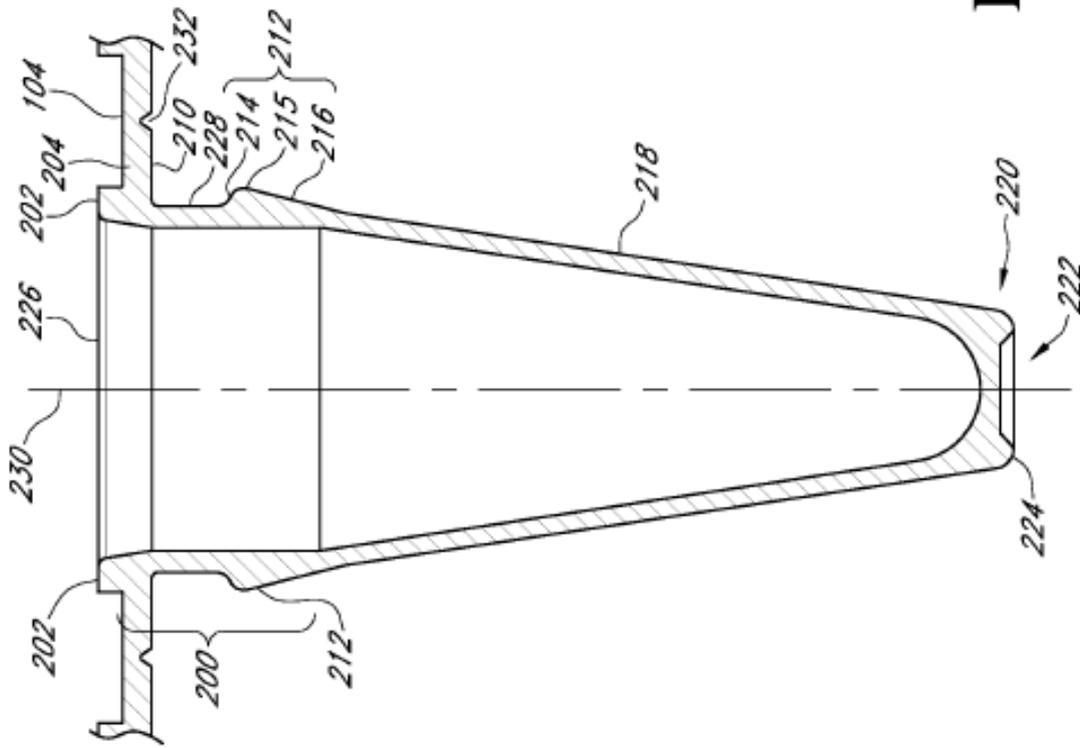


FIG. 2B

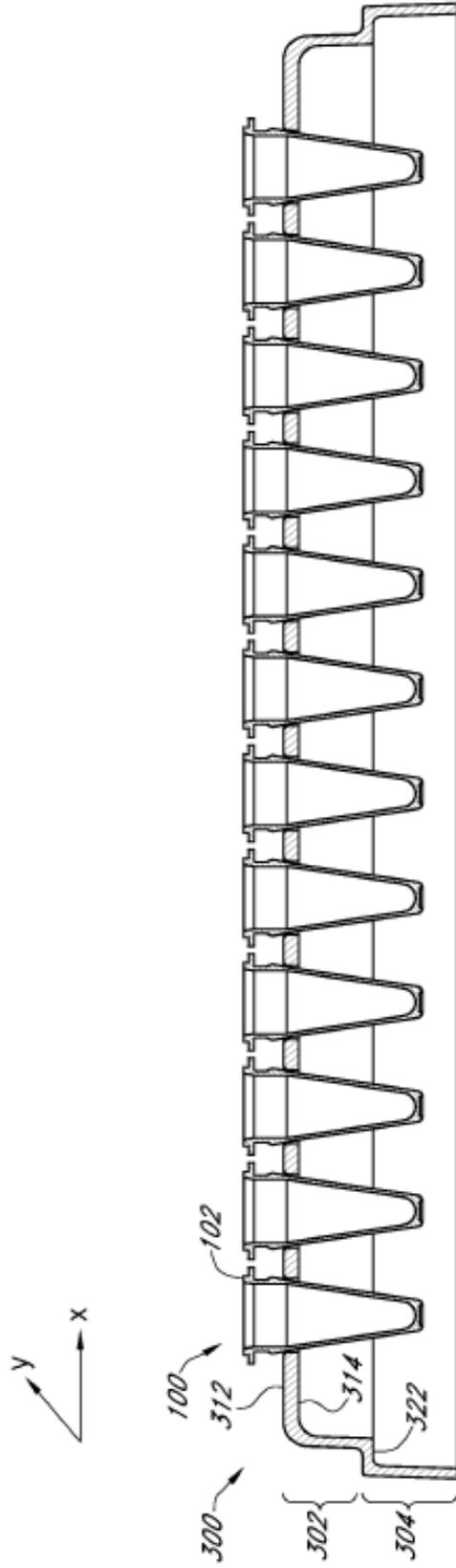


FIG. 4

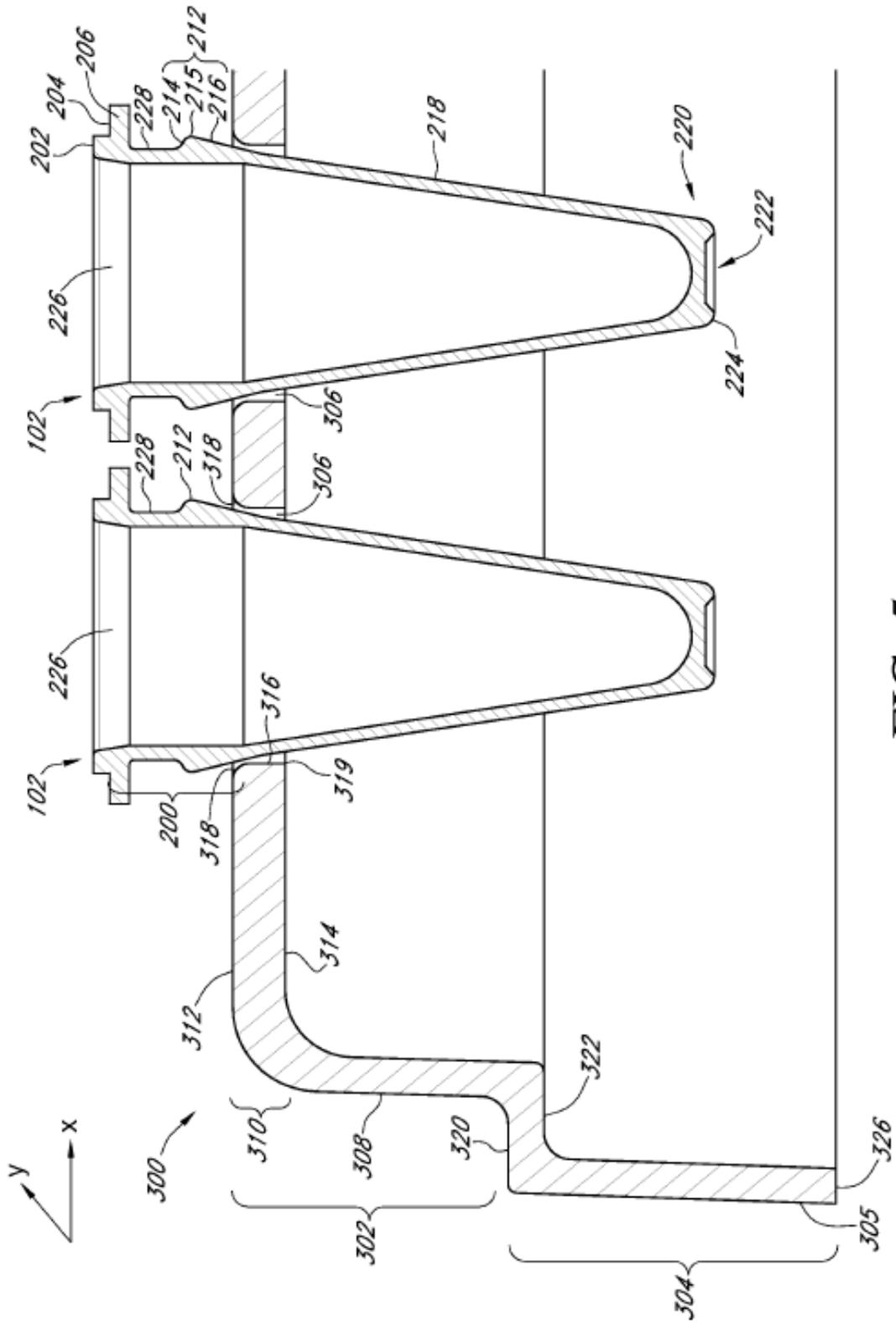


FIG. 5

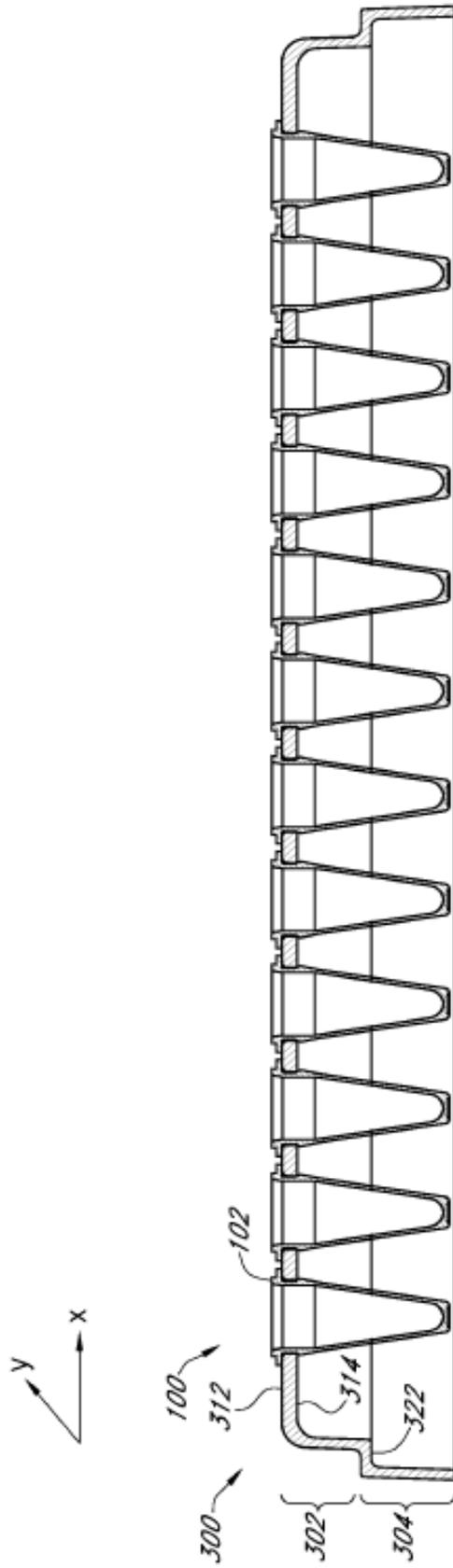


FIG. 6A

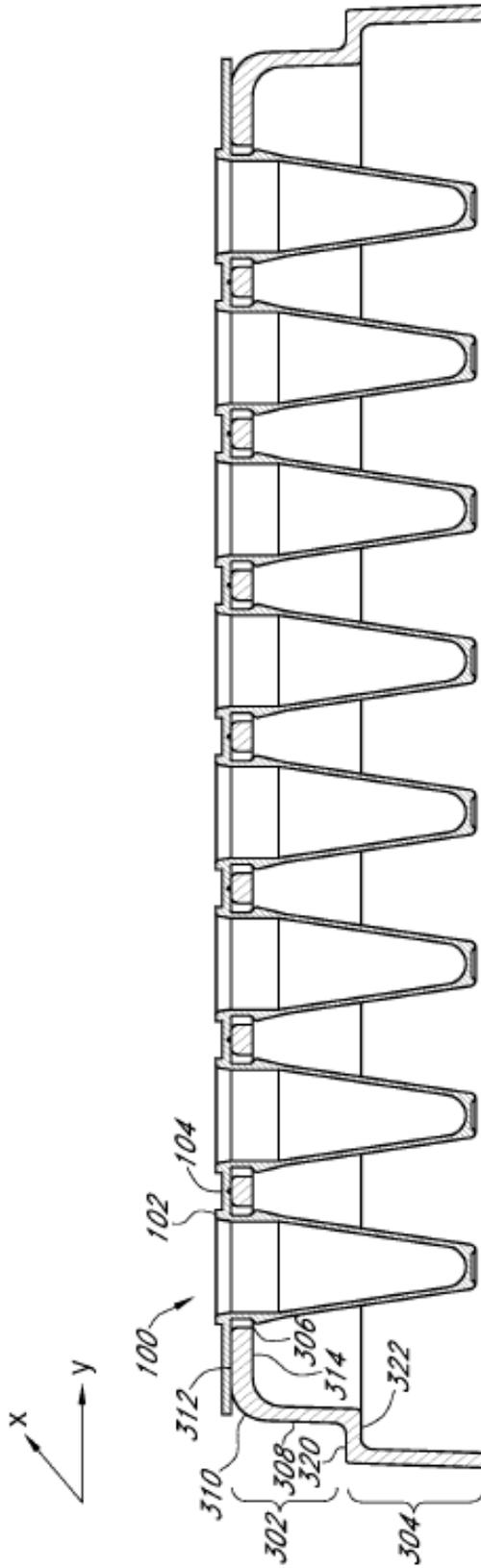


FIG. 6B

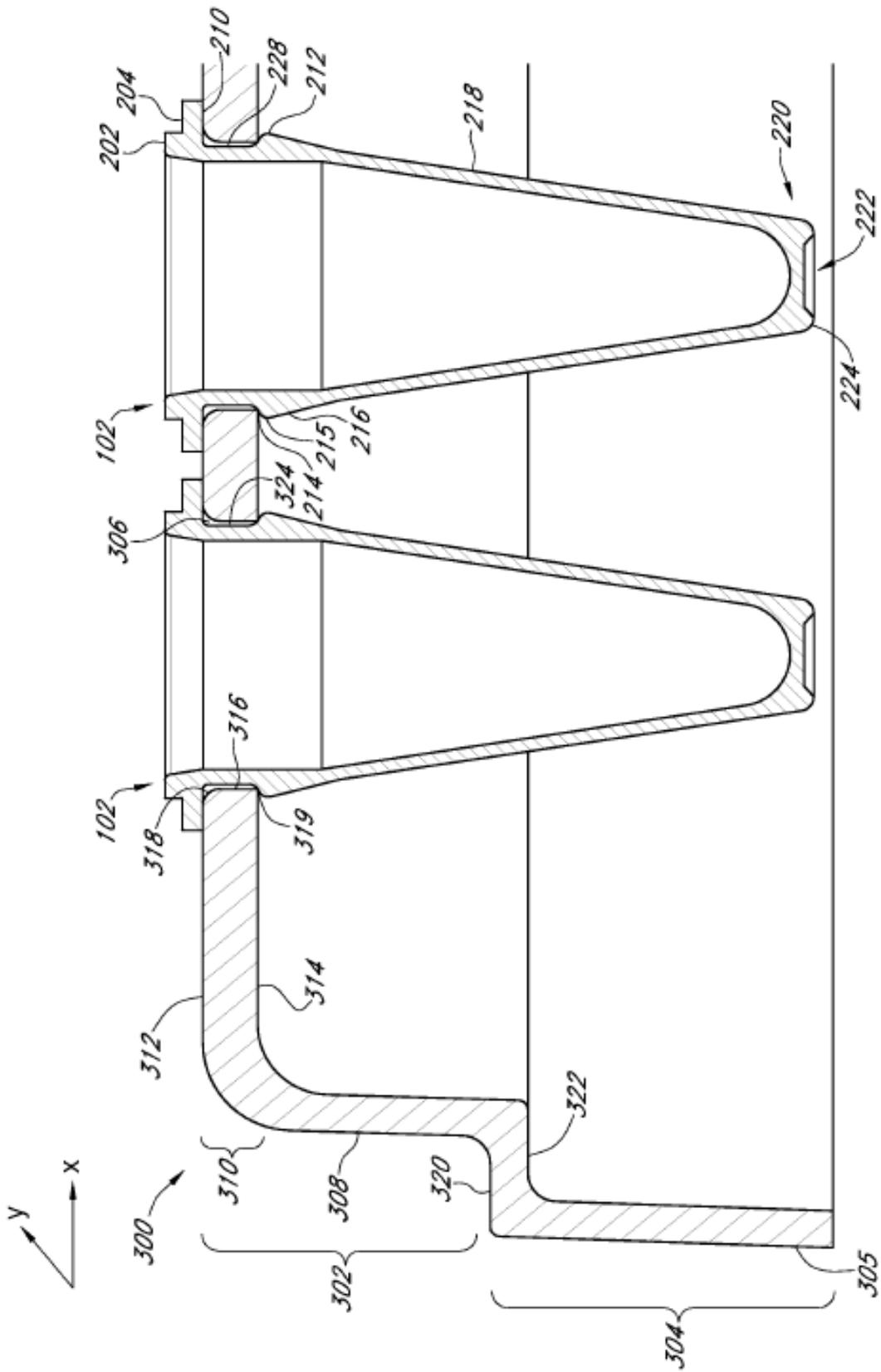


FIG. 7

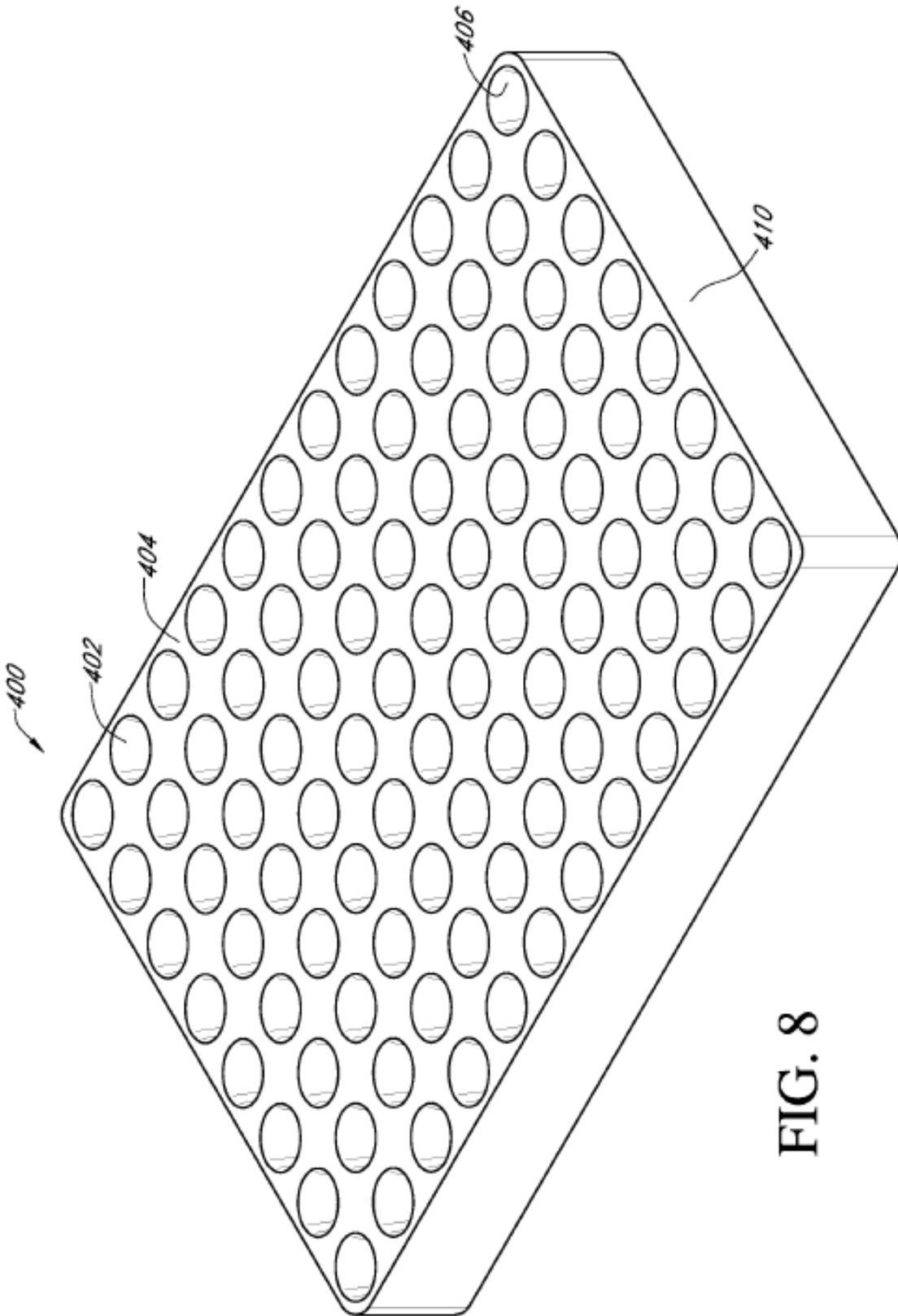


FIG. 8

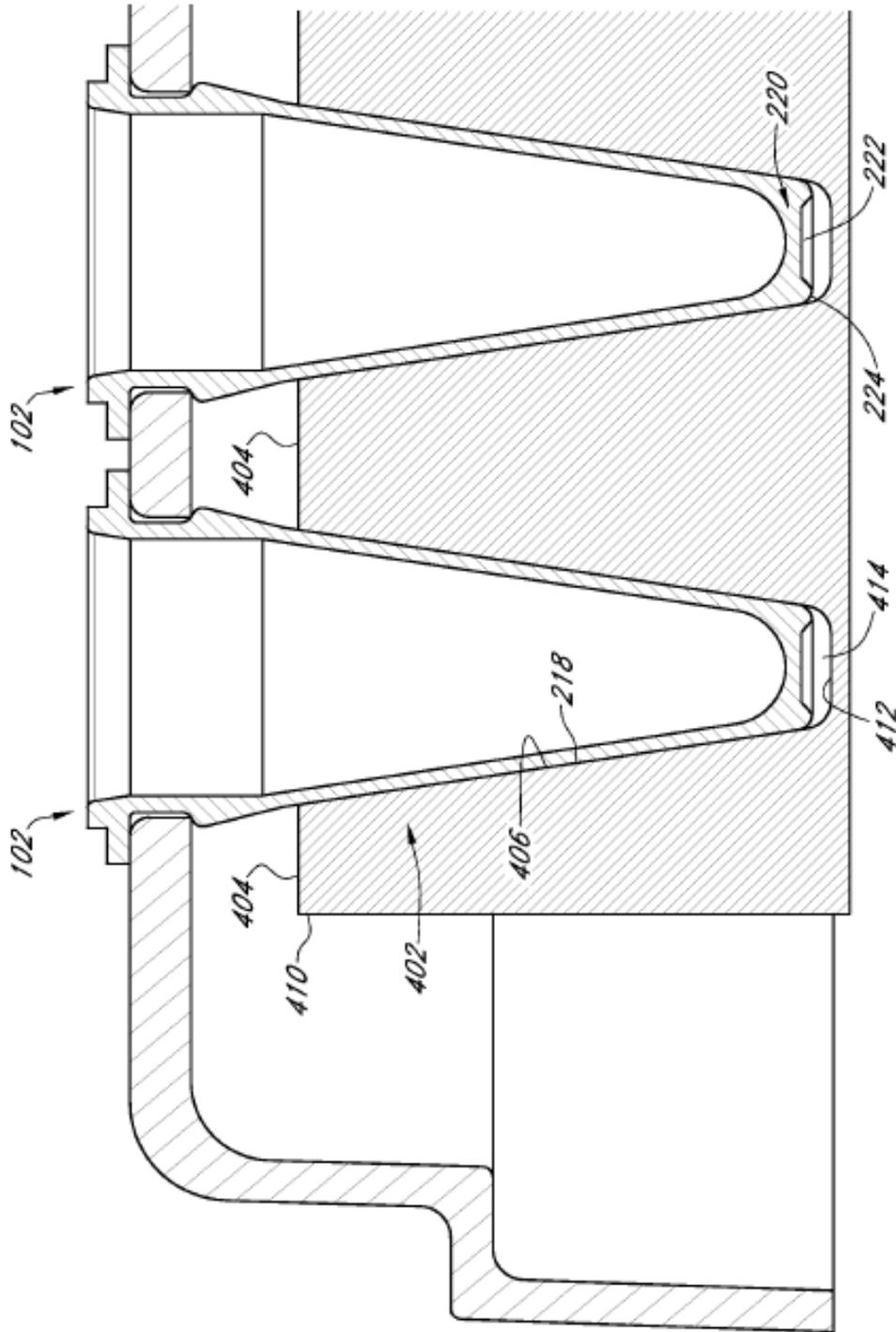


FIG. 9