

**REPUBLICA
SUPERINTENDENCIA DE**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181874-00000-0000

Fecha: 2011-12-30 16:15:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

**SUPERINTENDENCIA DELEGADA PARA LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL**

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

**NÚMERO DE PCT:
PCT/US2010/001630**

**PATENTE: SISTEMA DE SUMINISTRO DE FLUIDO A
PRESIÓN REGULADO CONTINUAMENTE**

**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL:
B01L 99/00 (2010.01), G01N 15/14 (2006.01),
G01N 30/36 (2006.01)**

SOLICITANTE: XY, LLC

DOMICILIO: Texas, Estados Unidos de América

APODERADO: Marcela ROJAS ROJAS

Bogotá D.C., Diciembre de 2011



No. 11-181874- -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 16:15:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre : XY, LLC

Dirección: 22575 State Highway 6 South,
Navasota, Texas 77868

Nacionalidad o Domicilio: Texas, Estados
Unidos de América

Lugar de Constitución: Texas, Estados
Unidos de América

Tel: 571- 3230233 **Fax:** 571-3230234

E-mail: info@brlatina.com

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☒ Otro

Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Marcela ROJAS ROJAS

Dirección: Carrera 13 No 29-21/41 Of. 241

Tel: 3230233 **Fax:** 571- 3230234

Email: info@brlatina.com

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Número: 1.032.387.271

T.P: 19.1426

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: GILLIGAN, Thomas, Boyd

Dirección: 22575 State Highway 6 South, Navasota, Texas 77868

Nacionalidad o Domicilio: Texas, Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2010/001630

Publicación Internacional No.

WO/2010/141096

Fecha: Junio 03 de 2010

Fecha: Diciembre 09 de 2010

6

Título (54): SISTEMA DE SUMINISTRO DE FLUIDO A PRESIÓN REGULADO
CONTINUAMENTE

7

Clasificación Internacional (51) **B01L 99/00** (2010.01), **G01N 15/14** (2006.01), **G01N 30/36** (2006.01)

8

Prioridad

☒ SI

☐ NO

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Junio 05 de
2009

**(31) Número de
solicitud**

61/217,927

9

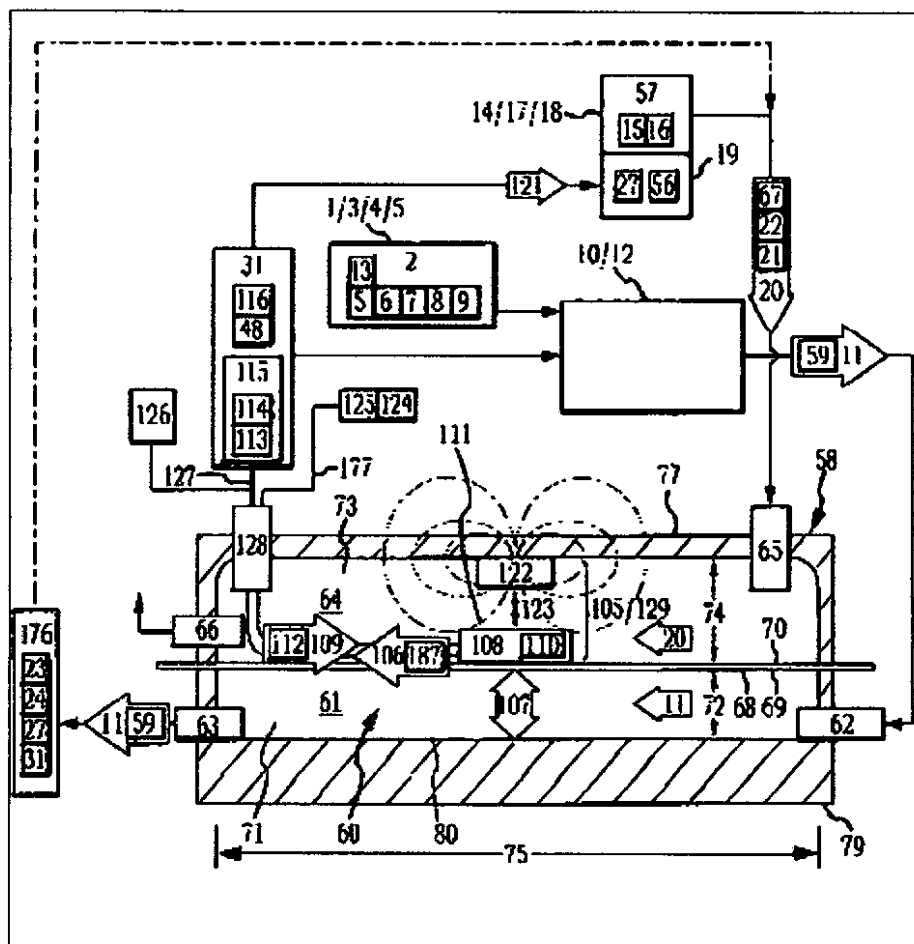
Comprobante de pago No. 11- 127142 y 11-127143 **Fecha:** Diciembre 29 de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante es persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

Nombre: Marcela ROJAS ROJAS

Firma: 

C.C. 1.032.387.271

T.P: 19.1426

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 127142

Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2011 - 12:55:52

RECIBIDO DE : B&R LTDA

NI 830.122.790

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	138992980	29/12/2011	2.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181874- -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 16:15:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 29 de 2011 - 12:55:54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 127143-

Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2011 - 12:55:52

RECIBIDO DE : B&R LTDA

NI 830.122.790

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	138992980	29/12/2011	2.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
27	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	729.000.00
				<u>\$729.000.00</u>

SON: **SETECIENTOS VEINTINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181874-00000-0000

Fecha: 2011-12-30 16:15:19
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 138

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 29 de 2011 - 12:55:54

TITULO: SISTEMA DE SUMINISTRO DE FLUIDO A PRESIÓN REGULADO
CONTINUAMENTE

RESUMEN

5

Un regulador de características del flujo de fluido (58) que proporciona una trayectoria del flujo de volumen variable en la que un flujo de fluido se puede ajustar por un fluido de control (57) para regular al menos una característica del flujo de fluido del flujo de fluido (11) dentro de la trayectoria del flujo de volumen variable.

10

15

20

25

30

35

DESCRIPCIÓN

Esta solicitud internacional de patente de acuerdo con el Tratado de Cooperación en Materia de Patente reivindica el beneficio de la solicitud de
5 patente provisional de Estados Unidos No. 61/217, 927, presentada el 5 de junio de 2009, la cual se incorporan en la presente como referencia.

I. Campo técnico

10 Un regulador de características del flujo de fluido que proporciona una trayectoria del flujo de volumen variable en la que un flujo de fluido se puede ajustar por un fluido de control para regular al menos una característica del flujo de fluido dentro de la trayectoria del flujo de volumen variable.

15 II. Antecedentes

Los fluidos formulados con precisión, y en algunos casos, fluidos estériles filtrados, se distribuyen convencionalmente a los dispositivos de microfluidos, como cromatógrafos de líquidos y Clasificadores de Células
20 Activados por Fluorescencia (FACS) durante el funcionamiento.

El suministro convencional de los fluidos a los dispositivos de microfluído puede estar limitado por la cantidad de fluido que contiene la fuente de fluido conectada al instrumento de microfluído. Por ejemplo, la
25 fuente de fluido usada generalmente para distribuir fluido envolvente a un FACS proporciona un tanque de 20 litros de fluido envolvente al cual se transfiere el fluido envolvente. La cámara de aire en la fuente de fluido se puede presurizar para distribuir fluido envolvente de la fuente de fluido al FACS. Una forma alternativa de fuente de fluido para un FACS puede incluir
30 un recipiente flexible que contiene aproximadamente 20 litros de fluido envolvente. El recipiente flexible que contiene el fluido envolvente se puede insertar en el tanque de fluido envolvente. La cámara de aire entre el tanque de fluido envolvente y el recipiente flexible se puede presurizar lo suficiente para disminuir el volumen del recipiente flexible para impulsar con fuerza el
35 fluido envolvente del recipiente flexible al FACS. Como cualquier ejemplo, el período de funcionamiento continuo del FACS se limita a la cantidad de fluido envolvente contenido en el tanque de fluido envolvente o recipiente flexible. Sin embargo, la construcción de tanques de fluido envolvente que puedan

contener más de 20 litros de fluido envolvente y la provisión de equipos elevadores de carga para transferir recipientes flexibles de fluido envolvente que contienen más de 20 litros de fluido envolvente puede ser prohibitivamente cara. Además, con grandes recipientes a presión, los procedimientos de limpieza y cambio de fluido suelen tardar más, ya que la

5 cámara de aire de tales recipientes a presión es más grande y puede tardar más en despresurizar y presurizar a la presión de funcionamiento.

El suministro convencional de los fluidos por presurización de la

10 cámara de aire de la fuente de fluido a los dispositivos de microfluido puede también formar y retener pequeñas burbujas en el fluido del recipiente. Estas pequeñas burbujas provocadas por los cambios de presión en el fluido pueden interferir de forma intermitente con el funcionamiento de un FACS o cromatógrafo de líquidos por la adherencia a locaciones en la corriente de

15 fluido que resulta en un flujo turbulento no deseado próximo al punto de análisis.

El suministro convencional de los fluidos a los dispositivos de microfluidos puede ser costoso debido al costo de los materiales de embalaje

20 estériles en el cual se contienen los fluidos. Como un ejemplo no limitativo, los materiales de embalaje estériles son una fracción importante del costo total de fabricación de fluidos envolventes listos para usar para FACS. La fracción de los costos de empaque se puede reducir significativamente en formatos más grandes tales como barriles de 100 litros en comparación con

25 recipientes flexibles de 20 litros.

El suministro convencional de los fluidos a los dispositivos de microfluidos utiliza la fuente de fluido funciona como un tanque para el fluido y como un regulador del flujo de fluido o de las características del flujo de

30 fluido. Como un ejemplo no limitativo, los tanques presurizados de fluido envolvente usados con FACS funcionan como un tanque de una cantidad de fluido envolvente y como un regulador con respecto a la presión del fluido envolvente y la razón del flujo de fluido envolvente. Si se desea una presión de fluido envolvente o una razón del flujo de fluido envolvente mayor o

35 menor, la presión en la cámara de aire del tanque de fluido envolvente se puede aumentar o disminuir en consecuencia para lograr el valor deseado. Sin embargo, el uso de la fuente de fluido para llevar a cabo una pluralidad

de funciones puede imponer un límite a la forma constructiva de la fuente de fluido.

El suministro convencional de los fluidos a los dispositivos de microfluído puede tener características del flujo de fluido que cambian entre la fuente del fluido y el dispositivo de microfluído. Como un ejemplo no limitativo, en el funcionamiento de un FACS usando un tanque de fluido envolvente presurizado, la presión de funcionamiento del fluido envolvente se puede regular ajustando la presión del gas en la cámara de aire del tanque de fluido envolvente. Sin embargo, la presión del fluido envolvente en la boquilla del FACS puede ser diferente de la presión de fluido envolvente entregado desde el tanque de fluido envolvente que requiere una compensación a través de un ajuste adicional de la presión del gas en la cámara de aire del tanque de fluido envolvente. Las causas del cambio en el cambio de presión de fluido envolvente puede estar relacionada con los efectos de la presión hidrostática basado en la diferencia de altura entre el tanque de fluido envolvente (que corresponde a la altura del fluido envolvente) y la boquilla del FACS o fuerzas resistivas en la trayectoria del flujo de fluido entre el tanque de fluido envolvente y la boquilla del FACS, o una combinación de ambas. Una fuente de fuerza resistiva en la trayectoria del flujo de fluido puede ser un filtro a través del cual pasa a presión el fluido envolvente. La manera convencional de abordar este problema es usar un filtro de alto volumen relativamente grande aún cuando un FACS, como un MOFLO SX® que tiene un diámetro de orificio de la boquilla de 70μ , sólo consume aproximadamente de 350 a 380 mililitros (ml) de fluido envolvente por hora. Si bien el uso de tal filtro reduce el cambio en la presión a través del filtro, hay una desventaja en el espacio correspondiente al volumen muerto del filtro que hace que los procedimientos de limpieza en el lugar sean prolongados (más de 15 minutos y en la mayoría de los casos casi 60 minutos).

El suministro convencional de los fluidos a los dispositivos de microfluído puede tener variación de una o más características en el flujo de fluido en exceso de los parámetros de funcionamiento útiles de un determinado dispositivo de microfluído o el método de análisis. El exceso en la variación en las características del flujo de fluido se puede relacionar con la temperatura del flujo de fluido, la presión del flujo de fluido, la razón del flujo de fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la presión

del fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la temperatura del fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la razón del flujo de fluido. Con respecto a ciertos FACS y cromatógrafos de líquido, las variaciones en las características del flujo de fluido se han abordado tradicionalmente como se describe arriba con las desventajas correspondientes.

La presente invención aborda cada uno de estos problemas sustanciales en el suministro convencional de los líquidos a los dispositivos de microfluído con el propósito de regular la variación en las características del flujo de fluido o aumentar la eficiencia de procesamiento y análisis.

III. DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En consecuencia, un objeto general de la invención puede ser proporcionar un regulador de características del flujo de fluido que se puede utilizar con cualquiera de una variedad de dispositivos de microfluído para aislar la función de proporcionar una cantidad de fluido dentro de una fuente de fluido de la función de proporcionar la regulación de las características del flujo de fluido de un flujo de fluido suministrado a un dispositivo de microfluído.

Otro objeto general de la invención puede ser proporcionar un regulador de características del flujo de fluido que funciona para reducir la cantidad de variación en una o más características del flujo de fluido de un flujo de fluido, tales como la razón del flujo de fluido, la temperatura del flujo de fluido, la presión del flujo de fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la presión del fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la temperatura del fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la razón del flujo de fluido.

Otro objeto general de la invención puede ser proporcionar un regulador de características del flujo de fluido que en parte funciona para filtrar el flujo de fluido estéril con un volumen muerto reducido de aproximadamente un quinto a aproximadamente la duodécima quinta parte del volumen muerto convencional.

Otro objeto general de la invención puede ser reemplazar las fuentes de fluido presurizadas convencionales para FACS por una fuente de fluido no

presurizada acoplada flúidicamente a una bomba de pistón alternativo con el flujo de fluido suministrado al regulador de características del flujo de fluido el cual reduce suficientemente la variación en el flujo de fluido suministrado por la bomba para permitir la clasificación de partículas como células o
5 espermatozoides basado en la diferencia de una o más características celulares tales como la cantidad de ADN entre los espermatozoides que portan el cromosoma X y los espermatozoides que portan el cromosoma Y.

Naturalmente, más objetos de la invención se describen a través de
10 otras áreas de la descripción, dibujos, y reivindicaciones.

IV. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 proporciona un diagrama de bloques de una realización
15 genérica de la invención.

La FIG. 2 proporciona un diagrama de bloques de los medios de hardware y los medios de software que se pueden utilizar para la práctica de diversas formas de realización de la invención.

20

La FIG. 3 es una vista en perspectiva de una realización particular del regulador de características del flujo de fluido.

La FIG. 4 es una vista detallada de una realización particular del
25 regulador de características del flujo de fluido.

La FIG. 5 es una vista en planta de una realización particular del regulador de características del flujo de fluido.

La FIG. 6 es una vista lateral de una realización particular del
30 regulador de características del flujo de fluido.

La FIG. 7 es una vista de un primer extremo de una realización particular del regulador de características del flujo de fluido.

35

La FIG. 8 es una vista de un segundo extremo de una realización particular del regulador de características del flujo de fluido.

La FIG. 9 es un gráfico que traza los voltios generados por un sensor de Efecto Hall contra la distancia entre el sensor de Efecto Hall y un campo magnético.

- 5 La FIG. 10 es un diagrama de bloques de una realización particular de la invención que genera un flujo de fluido regulado suministrado a un citómetro de flujo.

- 10 La FIG. 11 es un diagrama de bloques de una realización particular de la invención que genera un flujo de fluido regulado suministrado a un citómetro de flujo que tiene una pluralidad de boquillas cada una de las cuales pueden generar gotas en el flujo de fluido suministrado desde el correspondiente orificio de la boquilla.

- 15 La FIG. 12 es un histograma de los espermatozoides arrastrados en un flujo de fluido regulado de acuerdo con la invención diferenciados en poblaciones que portan cromosoma X y que portan cromosoma Y.

- 20 La FIG. 13 es un gráfico de dos variables de espermatozoides arrastrados en un flujo de fluido regulado de acuerdo con la invención diferenciados en poblaciones que portan cromosoma X y que portan cromosoma Y.

- 25 La FIG. 14 es un gráfico que traza las razones de eventos, las razones de coincidencia, y las razones de clasificación durante el período de tiempo en el cual los espermatozoides se clasifican en poblaciones que portan cromosoma X y que portan cromosoma Y usando un FACS que recibe un flujo de fluido regulado con una realización particular de un regulador de características del flujo de fluido.

30

- 35 La FIG. 15 es un gráfico que traza las relaciones de razón de coincidencia con razón de evento, razón clasificación con razón de evento, y razón de clasificación con razón de coincidencia durante el período de tiempo en el cual los espermatozoides se clasifican en poblaciones que portan cromosoma X y que portan cromosoma Y usando un FACS que recibe un flujo de fluido regulado con una realización particular de un regulador de características del flujo de fluido.

V. MODO(S) DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Por lo general, un sistema de procesamiento de fluido que incluye los dispositivos y métodos para el suministro de fluidos con una variación reducida en una o más características del flujo de fluido. Específicamente, un regulador de características del flujo de fluido que proporciona una trayectoria del flujo de volumen variable en la cual un flujo de fluido se puede ajustar continuamente por un fluido de control para regular al menos una característica del flujo de fluido dentro de la trayectoria del flujo de volumen variable.

Definiciones.

Para los siguientes términos definidos, se deben aplicar estas definiciones, a menos que se dé una definición diferente en las reivindicaciones o en otra parte de esta descripción.

Se asume que todos los valores numéricos en la presente se modifican por el término "aproximadamente", ya sea si se indica explícitamente o no. Para los propósitos de la presente invención, los intervalos se pueden expresar como: desde "aproximadamente" un valor particular a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando tal intervalo se expresa, otra realización incluye desde un valor particular a otro valor particular. La mención de intervalos numéricos por puntos extremos incluye todos los valores numéricos abarcados dentro de ese intervalo. Un intervalo numérico de uno a cinco incluye por ejemplo los valores numéricos 1, 1.5 ,2 ,2.75 ,3 ,3.80 ,4 ,5 y así sucesivamente. Se entenderá además que los puntos extremos de cada intervalo son significativos en relación con el otro punto extremo, e independientemente del otro punto extremo. Cuando un valor se expresa como una aproximación mediante el uso del antecedente "aproximadamente," se entenderá que el valor particular forma otra realización. El término "aproximadamente" generalmente se refiere a un intervalo de valores numéricos que un experto en la materia consideraría equivalente al valor numérico mencionado o que tiene la misma función o resultado.

Para el propósito de la presente invención, el término "un/una" y "el/la" incluye los referentes plurales a menos que el contenido claramente dicte lo

contrario. Así, como ejemplo no limitativo, "un fluido" se refiere a uno o más de esos fluidos. Así, el término "un/una", "uno o más", y "al menos" se pueden usar intercambiabilmente en la presente.

5 Ahora con referencia principalmente a la FIG. 1, las realizaciones de la invención pueden incluir una fuente de fluido (1). En general, la fuente de fluido (1) puede ser de cualquier configuración capaz de contener una cantidad de fluido (2). En ciertas aplicaciones, tales como la cromatografía de líquidos de alta presión, la fuente de fluido (1) puede comprender, por
10 ejemplo, un recipiente (3), tal como una botella hecha de plástico o vidrio. En otras aplicaciones, como la citometría de flujo, la fuente de fluido (1) puede ser, por ejemplo, un tanque de fluido envolvente (4), una bolsa flexible (5) que contiene una cantidad de fluido (2), o una bolsa flexible (5) que se inserta en el tanque de fluido envolvente (4).

15

 Dependiendo de la aplicación, la cantidad de fluido (2) contenido en la fuente de fluido (1) puede ser una cantidad de gas (6) o una cantidad de líquido (7). La cantidad de gas (6) puede ser una especie de gas como el argón, nitrógeno, dióxido de carbono, helio, oxígeno, varios tipos de
20 hidrocarburos, o similares, o puede ser una mezcla de dos o más gases con presiones parciales similares o diferentes, los gases atmosféricos, o un gas que transporta una cantidad de vapor como el vapor de agua, o similares. Una cantidad de líquido (7) puede ser un gas licuado como el gas de petróleo licuado, dióxido de carbono licuado, dióxido de carbono súper crítico, o un
25 disolvente como el agua, un alcohol, un ácido, una base, un disolvente orgánico tal como un éter, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, benceno, tetracloruro de carbono, éter dietílico, o similares, o un disolvente que contiene una cantidad de soluto como una sal, una sal amortiguadora de pH, un azúcar, un almidón, un polímero soluble, un ácido orgánico, un
30 tensioactivo, un aminoácido, una proteína, un nucleótido, un nucleósido, un agente quelante, un antioxidante, el dióxido de carbono, oxígeno, o similares, o un líquido que contiene partículas tales como partículas inorgánicas, partículas orgánicas, o partículas biológicas como ácido nucleícos, péptidos, proteínas, células, o espermatozoides. En cuanto a ciertas realizaciones de
35 la invención la cantidad de fluido (2) puede ser un fluido envolvente (8) para su uso en citometría de flujo incluyendo sin limitación las soluciones acuosas de tris (hidroximetil) aminometano ("TRIS") (también conocido como TRIZMA®) base, (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico)

("HEPES"), ácido cítrico, fructosa, amortiguador salino fisiológico que puede contener fosfato de sodio, fosfato de potasio, cloruro de sodio, o similares, o en cuanto a otras formas de realización puede ser una fase móvil (9) para su uso en cromatografía o el análisis de partículas de microfluidos. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden ser limitativos con respecto a la numerosa y amplia variedad de fluidos (2) (ya sea una cantidad de gas o una cantidad de líquido) que se puede contener por la fuente de fluido (1) y se utilizan con las realizaciones de la invención.

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 1, las realizaciones de la invención pueden incluir además un generador del flujo de fluido (10). El generador del flujo de fluido (10) funciona para generar un flujo de fluido (11) desde la fuente de fluido (1). El generador del flujo de fluido (10) puede ser, por ejemplo, una bomba de cromatografía de líquidos (12), tal como una de simple pistón, o una de doble pistón, válvulas de dosificación, u otro tipo de bomba de cromatografía, o como en otras aplicaciones, la fuente de fluido (1) puede ser a presión para generar el flujo de fluido (11) de la cantidad de fluido (2) de la fuente de fluido (1) o una cantidad de presión (13) que actúa sobre una bolsa flexible (5) que se inserta dentro de la fuente de fluido (1).

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 1, las realizaciones de la invención pueden incluir además una fuente de fluido de control (14). Por lo general, la fuente de fluido de control (14) puede comprender cualquier tipo de recipiente capaz de contener un fluido de control (57) como una cantidad de gas comprimido (15) o líquido comprimido (16). Como un ejemplo no limitativo, la fuente de fluido de control (14) puede ser un cilindro de gas comprimido (17) que se puede obtener en numerosas y variadas configuraciones, tales como un cilindro de gas comprimido de tamaño K (9.25 pulgadas x 60 pulgadas) (17) que tiene un volumen interior de aproximadamente 49,9 litros. Alternativamente, la fuente de fluido de control (14) puede ser un compresor de aire (18) (o el tanque del compresor de aire), como un compresor de aire horizontal eléctrico Ingersoll Rand modelo # 3000E20FP. No se pretende que los ejemplos sean limitativos con respecto a la configuración o el funcionamiento de la fuente de fluido de control (14) para contener un fluido de control (57) (que dependiendo de la forma de realización puede ser una cantidad de gas comprimido (15) o líquido comprimido (16)). La cantidad de gas comprimido (15) puede ser una

especie de gas como el argón, nitrógeno, dióxido de carbono, helio, oxígeno, o puede ser una mezcla de dos o más gases con presiones parciales similares o diferentes, gases atmosféricos, o similares. Sin embargo, estos ejemplos de gas comprimido (15) contenidos en la fuente de fluido de control (14) no se pretende que sean limitativos con respecto a los numerosos y variados gases o mezclas de gases que se puede utilizar con realizaciones particulares de la invención.

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 1, la invención además puede incluir un controlador del fluido de control (19), acoplado con la fuente de fluido de control (14). El controlador del fluido de control (19) funciona para controlar el suministro de un flujo de fluido de control (20) desde la fuente de fluido de control (14) ya sea el suministro intermitente o el suministro continuo. El controlador del fluido de control (19) dependiendo de la realización de la invención funciona para ajustar la presión, volumen, velocidad, temperatura, u otra característica del fluido de control (67) del flujo de fluido de control (20) (ya sea un flujo de gas de control (21) o un flujo de líquido de control (22)) suministrado intermitentemente o continuamente desde la fuente de fluido de control (14).

20

En cuanto a realizaciones particulares de la invención, el controlador del fluido de control (19) puede ser un controlador manual de fluido (56) acoplado con el controlador del fluido de control (19) para controlar el suministro del fluido de control (57) (ya sea una cantidad de gas comprimido (15) o una cantidad de líquido comprimido (16)) desde la fuente de fluido de control (14) en cuanto a volumen, razón, presión, temperatura, o similares. Como ejemplos no limitativos, los controladores manuales de fluido (56) adecuados para su uso con la invención incluyen un regulador de presión de gas Siemens número de modelo 41-100 o un regulador de presión de gas Parker Pneutronics número de modelo VSOEPC1 0-5 0-100 (Parker Hannifin Corporation, Hollis, New Hampshire).

En cuanto a otras realizaciones particulares de la invención, el controlador del fluido de control (19) puede ser parte de un instrumento de microfluído (176), como un cromatógrafo de líquido (23) o un citómetro de flujo (24). Con respecto a determinados citómetros de flujo (24), como el Beckman Coulter MOFLO SX® o MOFLO XDP®, el controlador del fluido de control (19) puede ser un controlador de presión de gas (27) del citómetro de

flujo (24) que tradicionalmente funciona para establecer y mantener una presión de gas dentro de uno o más tanque(s) de fluido envolvente para el suministro de fluido envolvente (8) al citómetro de flujo (24) o dentro de una fuente de partículas para el suministro de una muestra de fluido que contiene una pluralidad de partículas al citómetro de flujo (24). El controlador de presión de gas (27) de un citómetro de flujo (24) se puede modificar y programar para su utilización como se describe a continuación.

Ahora con referencia principalmente a las Figuras 1 y 2, las realizaciones de la invención pueden incluir además una computadora (31). La computadora que tiene al menos una unidad de procesamiento (32), un elemento de memoria (33), y un bus (34), que operativamente asocia los componentes de la computadora (31), que incluye sin limitación, el elemento de memoria (33) a la unidad de procesamiento (32). La computadora (31) puede ser una computadora convencional, una computadora distribuida, o cualquier otro tipo de computadora que puede contener todos o una parte de los elementos descritos o demuestre que cumple las funciones descritas en este documento; la invención no se limita a estos. La unidad de procesamiento (32) puede comprender sin limitaciones una unidad de procesamiento central (CPU), o una pluralidad de unidades de procesamiento que funcionan en paralelo para procesar la información digital, o un procesador de señal digital (DSP), además de un procesador central, o similares. El bus (34) puede ser, sin limitación, cualquiera de varios tipos de configuraciones de bus, como un bus de memoria o un controlador de memoria, un bus periférico, y un bus local usando cualquiera de una variedad de arquitecturas de buses. El elemento de la memoria (33) puede ser, sin limitación, una memoria de sólo lectura (ROM) (35) o una memoria de acceso aleatorio (RAM) (36), o ambas. Un sistema básico de entrada / salida (BIOS) (37), que contiene rutinas que ayudan a la transferencia de datos entre los componentes de la computadora (31), por ejemplo, durante la puesta en marcha, se puede almacenar en el elemento de la memoria (33). La computadora (31) puede incluir además una unidad de disco duro (38) para leer y escribir en un disco duro (39), una unidad de disco magnético (40) para leer o escribir en un disco magnético removible (41), y una unidad de disco óptico (42) para leer o escribir en un disco óptico removible (43), como un CD-ROM u otros soportes ópticos que por brevedad no se describen en detalle ya que cada una está suficientemente descrita para una persona experta en la materia para hacer y usar las numerosas y variadas

realizaciones de la invención.

La unidad de disco duro (38), la unidad de disco magnético (40), y la unidad de disco óptico (42) se pueden conectar al bus (34) por una interfaz de unidad de disco duro (44), una interfaz de unidad de disco magnético (45), y una interfaz de unidad de disco óptico (46), respectivamente. Las unidades y sus medios legibles acoplados pueden proporcionar almacenamiento no volátil de las instrucciones legibles por la computadora, las estructuras de datos, los módulos del programa y otros datos de la computadora (31). Se puede apreciar por los expertos en la materia que cualquier tipo de medios legibles por la computadora que puedan almacenar datos que sean accesibles por una computadora, tales como cintas magnéticas, tarjetas de memoria flash, discos de vídeo digital, cartuchos Bernoulli, memorias de acceso aleatorio (RAM), memorias de solo lectura (ROM), o similares, se pueden utilizar en las realizaciones de la invención.

La computadora (31) puede incluir además un sistema operativo (47) y una aplicación del controlador del fluido de control (48) que se pueden almacenar en el disco duro (39), disco magnético (40), disco óptico (42), o elemento de memoria (33) o alternativamente las funcionalidades de la aplicación del controlador del fluido de control (48) se puede implementar como una aplicación en chip integrado específico (ASIC) o matriz de compuertas programables (FPGA), o similares. La aplicación del controlador del fluido de control (48) cargada en la computadora (31) produce una máquina, de tal manera que las instrucciones que se ejecutan en la computadora (31) u otro aparato de procesamiento de datos programable implementan las funciones especificadas en el diagrama de flujo de bloques o bloques mostrados en las figuras y que se describe en la presente.

En consecuencia, los bloques funcionales de los diagramas de bloque e ilustraciones de diagrama de flujo apoyan las combinaciones de medios para realizar las funciones especificadas, las combinaciones de pasos para realizar las funciones especificadas, y los medios de instrucción del programa para realizar las funciones especificadas. También se entenderá que cada bloque funcional de los diagramas de bloques e ilustraciones de diagrama de flujo, y las combinaciones de los bloques funcionales en los diagramas de bloques y las ilustraciones de diagrama de flujo, se pueden implementar por sistemas basados en computadoras de hardware de propósito especial que

realizará las funciones especificadas o pasos, o una combinación adecuada de hardware de propósito especial e instrucciones de la computadora.

Debe tenerse en cuenta que las realizaciones particulares que se muestran y describen en la presente son ilustrativas de la invención y su mejor forma de ejecución y no se pretende limitar de otro modo el alcance de la presente invención de ninguna manera. De hecho, en aras de la brevedad, las redes de datos convencionales, el desarrollo de aplicaciones y otros aspectos funcionales de los sistemas (y componentes de los componentes individuales de funcionamiento de los sistemas), no se pueden describir en la presente en detalle. Además, las líneas de conexión que se muestran en las distintas figuras contenidas en la presente tienen por objeto representar relaciones funcionales ejemplares y/o acoplamientos físicos entre los diversos elementos. Cabe señalar que muchas conexiones físicas o relaciones funcionales adicionales o alternativas pueden estar presentes en un sistema de codificación-decodificación de datos prácticos.

Un usuario de la computadora (49) puede introducir comandos y datos en la computadora (31) a través de dispositivos de entrada (50), como un teclado y un dispositivo puntero como un ratón. Otros dispositivos de entrada (50) pueden incluir un micrófono, palanca de juego, mando de juego, antena parabólica, un escáner o similares. Estos y otros dispositivos de entrada (50) frecuentemente están conectados a la unidad de procesamiento (32) a través de una interfaz de puerto serie (51) que se puede acoplar al bus (34), pero pueden estar conectados por otras interfaces, tales como un puerto paralelo, puerto de juegos o un bus serie universal (USB). Un monitor (52) u otro tipo de dispositivo de visualización también se pueden conectar al bus (34) a través de interfaces tales como un adaptador de vídeo (53), o similares. Además del monitor (52), el ordenador (31) puede incluir además los dispositivos periféricos de salida (54), como altavoces e impresoras.

Un "evento de clic" ocurre cuando el usuario de la computadora (49) opera al menos una función de la aplicación del controlador del fluido de control (48) u otro programa o función de la aplicación, a través de una acción o el uso de un comando que, por ejemplo, puede incluir presionar o soltar un botón del ratón mientras que un elemento puntero se encuentra sobre un icono de control que se muestra en el monitor (52). Sin embargo, no se pretende que un "evento de clic" sea limitativo a presionar y soltar el botón

del ratón mientras un elemento puntero se encuentra sobre un icono de control. Por el contrario, el término "evento de clic" pretende abarcar en términos generales cualquier acción o comando por el usuario de la computadora (49) a través del cual una función del sistema operativo (47) o la aplicación del controlador del fluido de control (48), u otro programa o aplicación se activa o realiza, ya sea a través de selección por clic de uno o una pluralidad de icono(s) de control o por comando de voz del usuario de la computadora (49), golpe(s) del teclado, botón del ratón, pantalla táctil, almohadilla táctil, o de otra manera.

10

Mientras que la computadora (31) mostrada en la FIG. 1 se puede utilizar para llevar a la práctica la invención que incluye la mejor forma, no se pretende que la descripción de la mejor forma de la invención o cualquier realización preferida de la invención sea limitativa con respecto a la utilización de una amplia variedad de medios informáticos o medios de red similares, diferentes, o equivalentes, para llevar a la práctica realizaciones de la invención, que incluyan sin limitaciones dispositivos de mano, tales como los asistentes digitales personales o cámara / teléfono celular, sistemas multiprocesadores, basados en microprocesadores o electrónica de consumo programable, PCs de red, minicomputadoras, computadoras centrales, PLCs, o similares.

Una vez más con referencia principalmente a las Figuras 1 y 2, con respecto a realizaciones particulares de la invención, la computadora (31) y la aplicación del controlador del fluido de control (48) y el controlador del fluido de control (19) pueden ser una parte de un instrumento de microfluído (176) como un cromatógrafo de líquido de alta presión (23) o citómetro de flujo (24), tal como un citómetro de flujo REFLECTION® o un MOFLO®, citómetro de flujo MOFLO® SX, o citómetro de flujo MOFLO® XDP; sin embargo, no se pretende que estos ejemplos específicos sean limitativos con respecto a los numerosos y variados tipos de instrumentos de microfluidos (176), cromatógrafos de líquido (23) o citómetros de flujo (24) que pueden incluir la computadora (31) que tiene aplicaciones de software (55) que se pueden utilizar para activar las funciones de un controlador del fluido de control (19) para permitir el suministro intermitente o continuo del fluido de control (57) (como una cantidad de gas comprimido (15) o una cantidad de líquido comprimido (16)) desde la fuente de fluido de control (14) como se describió anteriormente .

En cuanto a otras realizaciones de la invención, la computadora (31) puede ser independiente del instrumento de microfluído (176) como los descritos anteriormente, y se puede cargar con la aplicación del controlador del fluido de control (48). La aplicación del controlador del fluido de control (48) cargada en la computadora (31) se puede implementar para poner en práctica las funciones del controlador del fluido de control (19) para regular el suministro intermitente o continuo del fluido de control (57) (tanto una cantidad de gas comprimido (15) como una cantidad de líquido comprimido (16)) desde la fuente de fluido de control (14). Alternativamente, la computadora (31) cargada con la aplicación del controlador del fluido de control (48) y el controlador del fluido de control (19) pueden ser una pieza o una unidad.

Ahora con referencia principalmente a las Figuras 1 y 3-8, las realizaciones de la invención pueden incluir además un regulador de características del flujo de fluido (58). El regulador de características del flujo de fluido (58) puede funcionar para recibir un flujo de fluido (11) de una cantidad de fluido (7) de la fuente de fluido (1) (independientemente del tipo de generador del flujo de fluido (10) utilizado para generar el flujo de fluido (11)). El flujo de fluido (11) recibido por el regulador de características del flujo de fluido (58) puede tener una o más características del flujo de fluido (59). El término "flujo de fluido" en cuanto a realizaciones de la invención puede incluir un flujo constante o variable o intermitente de una cantidad de fluido (2) desde la fuente de fluido (1), sin limitación en cuanto al volumen, razón, presión, duración, o similares. El flujo de fluido (11) con respecto a ciertas aplicaciones puede ser intermitente con el flujo de fluido (11) teniendo un intervalo entre cero y un valor de razón de flujo particular o puede ser variable dentro de los límites de funcionamiento prácticos de un instrumento, en particular como un cromatógrafo de líquido de alta presión (23) o citómetro de flujo (24), o puede ser continuo con una variación mayor o menor en una de las características particulares del flujo de fluido (59); sin embargo, no se pretende limitar el término "flujo de fluido" a estos ejemplos particulares. El término "característica(s) del flujo de fluido" en cuanto a las realizaciones de la invención, significa una característica del flujo de fluido (59) o una combinación de características del flujo de fluido (59) de un flujo de fluido (11), al menos una de las cuales se puede regular o alterar en el regulador de características del flujo de fluido (58). Esa una o más

características del flujo de fluido (59) de un flujo de fluido (11) que se pueden regular o alterar en el regulador de características del flujo de fluido (58) pueden ser la temperatura del flujo de fluido, la presión del flujo de fluido, la razón del flujo de fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la presión del fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la temperatura del fluido, la amplitud o frecuencia de una forma de onda de la razón del flujo de fluido. Sin embargo, esta lista de características particulares del flujo de fluido (59) no está destinada a ser limitativa en relación con las características del flujo de fluido (59) que se pueden regular o alterar en el regulador de características del flujo de fluido (58). Como un ejemplo no limitativo, el generador del flujo de fluido (10) puede generar pulsaciones en el flujo de fluido (11) recibidas por el regulador de características del flujo de fluido (58), la pulsación teniendo una(s) forma(s) de onda particular de determinada frecuencia y amplitud . La característica del flujo de fluido (59) de la pulsación en el flujo de fluido (11) se puede regular o alterar en el regulador de características del flujo de fluido (58), como a continuación se describe. Específicamente, las características del flujo de fluido (59) pueden incluir la forma de onda de la presión y la forma de onda de la razón de flujo (variación en la presión del flujo de fluido o la razón del flujo de fluido) generados por el funcionamiento de una bomba de cromatografía de líquidos de doble pistón (12) como una bomba Jasco Intelligent HPLC modelo número PU-2086 ó 2087, Jasco Corporation, 2967-5, Ishishkwawa-cho, Hachioji, Tokio, Japón. Además, el nivel actual de al menos una característica del flujo de fluido (59) se puede evaluar o medir en comparación con un nivel predeterminado (o nivel deseado) de al menos una de esa misma característica del flujo de fluido (59), tal como se describe a continuación.

Una vez más con referencia principalmente a las Figuras 1, y 3-8, las realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58) pueden tener una configuración que define una cámara interna (60). La cámara interna (60) del regulador de características del flujo de fluido (58) puede tener una configuración que define una trayectoria del flujo de fluido (61) en el que una cantidad de fluido (2) recibido de la fuente de fluido (1) fluye entre una entrada del flujo de fluido (62) y una salida del flujo de fluido (63) (flujo de fluido (11)). La cámara interna (60) del regulador de características del flujo de fluido (58) define además una trayectoria del flujo de fluido de control (64) en el que una cantidad de fluido de control (57) recibido de la fuente de fluido

de control (14) fluye entre una entrada de fluido de control (65) y una salida de fluido de control (66) (flujo de fluido de control (20)). En general, las realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58) están configuradas para proporcionar una trayectoria del flujo de fluido (61) y una

5 trayectoria del fluido de control (64) localizado dentro del regulador de características del flujo de fluido (58) que permite a una o más de las características del flujo de fluido (59) del flujo de fluido (11) responder a una o más de las características del flujo de fluido de control (67) del flujo de fluido de control (20) mientras la cantidad de fluido de control (57) fluye entre

10 la entrada de fluido de control (65) y la salida del fluido de control (66) y la cantidad de fluido (2) fluye entre la entrada del flujo de fluido (62) y la salida de fluido (63).

Ciertas realizaciones de la invención pueden tener sólo una entrada

15 de fluido de control (65), acoplada con el regulador de características del flujo de fluido (58), con la trayectoria del fluido de control (64) estando cerrada en el extremo. En estas realizaciones, la salida del fluido de control (66) puede comprender una válvula de alivio de presión o válvula de desagüe, una válvula de purga, o similar, acoplada con el regulador de características del

20 flujo de fluido (58) o con el controlador del fluido de control (19) regulada por el controlador del fluido de control (19) para mantener un nivel deseado de al menos una característica del flujo de fluido de control (67).

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 1, las

25 realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58) puede incluir además una barrera flexible (68) que aísla fluídicamente la trayectoria del flujo de fluido (61) de la trayectoria del flujo de fluido de control (64). Como un ejemplo no limitativo, las realizaciones de la invención mostradas en las Figuras 1 y 3-8 utilizan una barrera flexible (68) que comprende una

30 hoja sustancialmente plana de material flexible que tiene un espesor que dispone de una primera superficie de barrera (69) y una segunda superficie de barrera (70) en relación sustancialmente opuesta y plana. La primera superficie de barrera flexible (69) define en parte la configuración de la trayectoria del flujo de fluido (61) y la segunda superficie de barrera (70)

35 flexible define en parte la configuración de la trayectoria del flujo de fluido de control (64). La primera superficie de barrera flexible (69) se acopla con el flujo de fluido (11) en parte o en totalidad a lo largo de la distancia de la trayectoria del flujo de fluido (61) entre la entrada del flujo de fluido (62) y la

salida del flujo de fluido (63). La segunda superficie de barrera (70) se acopla con el flujo de fluido de control (20) en parte o en totalidad a lo largo de la distancia de la trayectoria del flujo de fluido de control (64) entre la entrada de fluido de control (65) y la salida del fluido de control (66) (o con respecto a esas realizaciones que sólo proporcionan una entrada de fluido de control (65), la segunda superficie de barrera). Normalmente, la barrera flexible (68) se configurará de un material flexible no elástico sustancialmente impermeable al flujo de fluido (11) y al flujo de fluido de control (20) dentro del regulador de características del flujo de fluido (58) y el cual se puede deformar o desplazar sin ningún tipo de estiramiento sustancial para una mayor o menor extensión en respuesta a la carga ejercida ya sea sobre la primera superficie de barrera (69) o la segunda superficie de barrera (70) por el flujo de fluido (11) o el flujo de fluido de control (20). En cuanto a ciertas realizaciones, la barrera flexible (68) no almacena energía suficiente para recibir la carga y volver a su forma original. Por el contrario, la barrera flexible (68) se puede fabricar de un material flexible no elástico que se deforma o se desplaza fuera del flujo de fluido (11) o flujo de fluido de control (20), cualquiera que ejerza la mayor presión. Al proporcionar un material flexible no elástico, como se describió anteriormente, la barrera flexible (68) no resiste la carga ejercida por el flujo de fluido (11) o el flujo de fluido de control (20), pero se deforma basada en la carga relativa para alterar la configuración de la trayectoria del flujo de fluido (61) o la trayectoria del flujo de fluido de control (64). Sin limitar lo expresado anteriormente, la barrera flexible (68) de un material flexible no elástico se puede generar a partir de un polietileno de baja densidad.

Ahora con referencia a las Figuras 1 y 4, una realización particular no limitativa del regulador de características del flujo de fluido (58) proporciona una cámara interna (60) que incluye una trayectoria del flujo de fluido (61) que tiene entre la entrada del flujo de fluido (62) y la salida del flujo de fluido (63) un volumen de entre aproximadamente 15 mililitros ("ml") y aproximadamente 35 ml y una trayectoria del flujo de fluido de control (64) de entre aproximadamente 100 ml y aproximadamente 200 ml. Como se muestra en la FIG. 4, la configuración de la trayectoria del flujo de fluido de control (64) y la configuración de la trayectoria del flujo de fluido (61) en una vista en planta pueden ser ovalados. Las realizaciones particulares de la invención pueden proporcionar cada una de la trayectoria del flujo de fluido (61) y la trayectoria del flujo de fluido de control (64) con una forma

constructiva ovalada en vista en planta que tiene una longitud (75) en el intervalo de aproximadamente 5 pulgadas a aproximadamente 9 pulgadas y un ancho (76) en el intervalo de aproximadamente 1 pulgada a aproximadamente 3 pulgadas. La pared lateral (71) de la trayectoria del flujo de fluido (61) en la forma constructiva ovalada puede ser sustancialmente vertical teniendo una altura (72) en el intervalo de entre aproximadamente un dieciseisavo de una pulgada y aproximadamente tres octavos de una pulgada. La pared lateral (73) de la trayectoria del flujo de fluido de control (64) en la forma constructiva ovalada puede ser sustancialmente vertical

5

10

15

teniendo una altura (74) en el intervalo de entre aproximadamente media pulgada y aproximadamente una pulgada. Estos volúmenes determinados y las relaciones dimensionales entre la trayectoria del flujo de fluido (61) y la trayectoria del flujo de fluido de control (64) no se pretende que sean limitativos sino que pretenden proporcionar una descripción suficiente de la cual la persona experta en el arte puede hacer y usar una numerosa y amplia variedad de realizaciones de los reguladores de característica del flujo de fluido.

Una vez más con referencia principalmente a las Figuras 1 y 4, otra forma de realización no limitativa del regulador de características del flujo de fluido (58) configurado para su utilización con citómetros de flujo (24) o cromatógrafos de líquido de alto rendimiento (23) puede proporcionar la trayectoria del flujo de fluido (61) y la trayectoria del flujo de fluido de control (64) que vista en planta tiene una forma constructiva ovalada de

20

25

30

35

aproximadamente siete y un cuarto de pulgada de longitud (75) y aproximadamente tres y un cuarto de pulgada de ancho (76). La pared lateral (71) de la trayectoria del flujo de fluido (61) de forma constructiva ovalada siendo sustancialmente vertical y teniendo una altura (72) de aproximadamente un octavo de pulgada y la pared lateral (73) de la trayectoria del flujo de fluido de control (64) teniendo una altura (74) de aproximadamente tres cuartos de pulgada. El volumen de la trayectoria del flujo de fluido (61) de esta configuración particular siendo de aproximadamente 25 mililitros y el volumen de la trayectoria del flujo de fluido de control (64) siendo de aproximadamente 180 mililitros. Una vez más, no se pretende que las relaciones de las dimensiones sean limitativas sino proporcionar una orientación suficiente a un experto en la materia para hacer numerosas y amplia variedades de realizaciones de los reguladores de característica del flujo de fluido (58) que puede tener una trayectoria del flujo

de fluido (61) y la trayectoria del flujo de fluido de control (64) que puede ser de una forma constructiva similar o forma constructiva sustancialmente diferente por ejemplo cilíndrica, en forma de rombo, rectangular, o similares.

5 Ahora refiriéndose principalmente en las Figuras 1 y 4, la barrera flexible (68) se puede acoplar herméticamente entre una primera parte del regulador (77) que tiene una superficie interna (78) que define la configuración de la trayectoria del fluido de control (64) y una segunda parte del regulador (79) que tiene una superficie interna (80) que define la

10 configuración de la trayectoria del flujo de fluido (61). El acoplamiento hermético de la barrera flexible (68) entre la primera parte del regulador (77) y la segunda parte del regulador (79) se puede lograr mediante el uso de una pluralidad de sujetadores mecánicos (81) que operan para presionar

15 suficientemente la superficie de la barrera flexible (68) contra las correspondientes superficies de la primera parte del regulador (77) y la segunda parte del regulador (79). Aunque la pluralidad de sujetadores mecánicos (81) utilizados en la realización de la invención mostrados en la FIG. 3 comprende una pluralidad de sujetadores roscados en espiral como

20 tornillos de cabeza Allen; la invención no se limita a estos y los sujetadores mecánicos (81) pueden ser, por ejemplo, tornillos con tuercas con rosca en espiral, pinzas de compresión, o similares. En cuanto a ciertas realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58), un primer elemento de sello (82) se puede localizar entre las superficies acopladas de la segunda

25 parte del regulador (79) y la superficie acoplada correspondiente de la barrera flexible (68). Del mismo modo, un segundo elemento de sello (83) se puede localizar entre las superficies acopladas de la primera parte del regulador (77) y la superficie acoplada correspondiente de la barrera flexible (68).

30 Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 4, la realización del regulador de características del flujo de fluido (58) mostrado proporciona un par de entradas del flujo de fluido (62) y un par de salidas del flujo de fluido (63); sin embargo, la invención no se limita a esto. En cuanto a

35 realizaciones particulares de la invención, se puede proporcionar una entrada del flujo de fluido (62) y una salida del flujo de fluido (63), o se puede proporcionar una entrada del flujo de fluido (62) y dos salidas del flujo de fluido (63), o se puede proporcionar dos entradas del flujo de fluido (62) y una salida del flujo de fluido (63), o se puede proporcionar un número mayor o

menor de entradas del flujo de fluido (62) o salidas del flujo de fluido (63) en varias permutaciones o combinaciones dependiendo de la aplicación.

Del mismo modo, la realización particular del regulador de características del flujo de fluido (58) que se muestra en la FIG. 3 proporciona un par de entradas del flujo de fluido de control (65) y un par de salidas del flujo de fluido de control (66); sin embargo, la invención no se limita a esto. En cuanto a realizaciones particulares de la invención, se puede proporcionar una entrada del flujo de fluido de control (65) y una salida del flujo de fluido de control (66), o se puede proporcionar una entrada del flujo de fluido de control (65) y dos salidas del flujo de fluido de control (66), o se puede proporcionar dos entradas del flujo de fluido de control (65) y una salida del flujo de fluido de control (66), o un mayor o menor número de entradas del flujo de fluido de control (65) o salidas del flujo de fluido de control (66) en varias permutaciones o combinaciones dependiendo de la aplicación.

Ahora con referencia específicamente a la FIG. 4, en cuanto a ciertas realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58), el par de entradas del flujo de fluido (62) se puede utilizar como una entrada del flujo de fluido de control de temperatura (186) y una salida del flujo de fluido de control de temperatura (187) teniendo una trayectoria del flujo de fluido de control de temperatura (188) (en líneas discontinuas) entre el cual un fluido de control de temperatura (189) puede fluir para regular la temperatura del regulador de características del flujo de fluido (58). El par de salidas del flujo de fluido (63) puede funcionar correspondientemente como una entrada del flujo de fluido (62) y una salida del flujo de fluido (63) de la trayectoria del flujo de fluido (61).

Las realizaciones particulares del regulador de características del flujo de fluido (58), puede incluir además un filtro del flujo de fluido (190). El filtro del flujo de fluido (190) como se muestra en la FIG. 4 puede tener una configuración circular; sin embargo, la invención no se limita a esto. La segunda parte del regulador (79) puede tener una configuración que se acopla herméticamente próxima al perímetro del filtro (191). El acopla hermético del filtro del flujo de fluido (190) con la segunda parte del regulador (79) resulta en un flujo de fluido (11) que pasa por el filtro del flujo de fluido (190) antes de entrar en la trayectoria del flujo de fluido (61) del flujo del

regulador de características del flujo de fluido (58) que puede eliminar los patógenos y las partículas del flujo de fluido (11). Las realizaciones del filtro del flujo de fluido (190) pueden tener dos poros micrométricos. Como un ejemplo no limitativo, un filtro del flujo de fluido (190) adecuado se puede

5 obtener de los productos de filtración de Meissner, Inc. número de parte SM0.2-25-1S que tiene una configuración circular, con un área de filtro activo de aproximadamente cuatro centímetros cuadrados. La segunda parte del regulador (79) se puede configurar para recibir una frita (192) de plástico o de vidrio poroso que se puede localizar al lado del filtro del flujo de fluido (190)

10 para proporcionar apoyo para el filtro del flujo de fluido (190). El flujo de fluido (11) puede pasar por el filtro del flujo de fluido (190) y la frita adyacente (192) antes de entrar en la trayectoria del flujo de fluido (61). Un elemento espaciador (193) se dispone entre la frita (192) y la primera superficie de barrera (69). El acoplamiento hermético de la primera parte del regulador (77)

15 y la segunda parte del regulador (79) con las partes correspondientes de la primera superficie de barrera (69) opuesta y la segunda superficie de barrera (70) también puede producir acoplamiento hermético de la primera superficie de barrera (69) con las correspondientes superficies del elemento espaciador (193). El elemento espaciador (193) puede incluir además una salida del

20 espaciador (194) a través del cual el flujo de fluido (11) filtrado pasa para entrar en la trayectoria del flujo de fluido (61) del regulador de características del flujo de fluido (58).

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 4, la realización

25 del regulador de características del flujo de fluido (58) que se muestra proporciona además un adaptador de entrada del flujo de fluido (84) que tiene un cuerpo del adaptador (85) que tiene un primer extremo del adaptador (86) que tiene una rosca en espiral para acoplamiento rotatorio con una rosca en espiral acoplada a la entrada del flujo de fluido (62) de la

30 segunda parte del regulador (79). La entrada del flujo de fluido del cuerpo del adaptador (85) que tiene un segundo adaptador (87) que tiene una rosca en espiral para un acoplamiento rotatorio con una rosca en espiral complementaria de un adaptador de conducto de flujo de fluido (88) de un

35 conducto del flujo de fluido (89) que proporciona una trayectoria del flujo de fluido (61) entre el generador del flujo de fluido (10) y el regulador de características del flujo de fluido (58). Aunque la entrada del flujo de fluido del cuerpo del adaptador (85) que se muestra en la FIG. 4 muestra el primer extremo del adaptador (86) y el segundo extremo del adaptador (87) teniendo

una rosca en espiral, la invención no se limita a esto, y cualquier forma de acoplamiento entre la entrada del flujo de fluido (62) y el adaptador de entrada del flujo de fluido (84) que proporcione un sellado sustancialmente hermético se puede utilizar incluyendo una soldadura, soldadura de giro, ajuste a presión, roscas en espiral complementarias, ajuste de desconexión rápida, o similares. En cuanto a ciertas realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58), la segunda parte del regulador (79) del regulador de características del flujo de fluido (58) puede tener dos o más entradas del flujo de fluido (62) y sólo una entrada del flujo de fluido (62) se puede utilizar en una aplicación en particular con las otras entradas del flujo de fluido (62) acopladas con un elemento de tapón (90) que tiene un extremo de tapón (91), que incluye como ejemplo no limitativo, una rosca en espiral para acoplamiento rotatorio con las entradas del flujo de fluido (62) sin usar.

Del mismo modo, la realización del regulador de características del flujo de fluido (58) que se muestra en la FIG. 4 proporciona además un adaptador de entrada del flujo de fluido de control (92) con un cuerpo del adaptador (93) que tiene un primer extremo del adaptador (94) que tiene una rosca en espiral para acoplamiento rotatorio con una rosca en espiral complementaria a la entrada del flujo de fluido de control (65) de la primera parte del regulador (77). La entrada del flujo de fluido de control (65) del cuerpo del adaptador (93) tiene un segundo extremo del adaptador (95) que puede tener una rosca en espiral para acoplamiento rotatorio con una rosca en espiral complementaria a un adaptador de conducto de flujo de fluido de control (96) de un conducto del flujo de fluido de control (97) que proporciona una trayectoria del flujo de fluido de control (64) entre el controlador de presión de aire (19) y el regulador de características del flujo de fluido (58). Aunque la entrada del flujo de fluido de control (65) y los cuerpos de los adaptadores (93) que se muestran en la FIG. 4 proporcionan un primer extremo del adaptador (94) y un segundo extremo del adaptador (95) que tienen una rosca en espiral; la invención no se limita a estos y cualquier forma de acoplamiento entre la entrada del flujo de fluido de control (62) y el adaptador de entrada del flujo de fluido de control (92) que proporcione un sellado sustancialmente hermético se puede utilizar incluyendo una soldadura, soldadura de giro, ajuste a presión, roscas en espiral complementarias, o similares. En cuanto a ciertas realizaciones del regulador de características del flujo de fluido (58), la primera parte (77) del regulador de características del flujo de fluido (58) puede tener dos o más entradas del

flujo de fluido de control (62) y sólo una entrada del flujo de fluido de control (62) se puede usar en una aplicación en particular con las otras entradas del flujo de fluido de control (62) acopladas con un elemento de tapón (90) que tiene un extremo de tapón (91), que incluye una rosca en espiral (u otra configuración acoplable complementariamente con la entrada de fluido de control (62)) para acoplamiento rotatorio con las entradas del flujo de fluido (62) sin usar.

Una vez más con referencia a la FIG. 4, las realizaciones de un regulador de características del flujo de fluido (58) igualmente puede incluir uno o más adaptadores de salida del flujo de fluido (98) y uno o más adaptadores de salida de fluido de control (99) cada uno teniendo un cuerpo del adaptador correspondiente (100) que tiene el primer extremo del adaptador correspondiente (101) y el segundo extremo del adaptador (102) que tiene numerosas y amplia variedad de formas constructivas que permiten un acoplamiento sustancialmente hermético para fluidos con una o más de las salidas del flujo de fluido (63) y una o más de las salidas del flujo de fluido de control (66) y un acoplamiento sustancialmente hermético para fluidos con uno o más conductos de salida del flujo de fluido correspondiente (103) o uno o más conductos de salida de fluido de control (104).

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 1, las realizaciones particulares de la invención pueden incluir además uno o más sensor(es) de variación del flujo de fluido (105), cada uno de estos funciona para generar una señal de la variación del flujo de fluido (106), que varía en función de la variación detectada en el flujo de fluido (11) en la trayectoria del flujo de fluido (61) dentro del regulador de características del flujo de fluido (58). La variación en el flujo de fluido (11) en la trayectoria del fluido (61) dentro del regulador de características del flujo de fluido (58) puede incluir, como un ejemplo no limitativo, la variación en el volumen del flujo de fluido (11), la variación en la altura del flujo de fluido (11) en la trayectoria del flujo de fluido (61), la variación en la temperatura del flujo de fluido (11), la variación en la presión del flujo de fluido (11), o similares.

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 1, en cuanto a la realización particular no limitativa de la invención mostrada, el sensor de la variación del flujo de fluido (105) puede funcionar para generar una señal de la variación del flujo de fluido (106), que varía en función de la variación

detectada en el flujo de fluido (107) de la barrera flexible (68). La barrera flexible (68) se puede mover en respuesta a la variación en el flujo de fluido (11) en la trayectoria del flujo de fluido (61) que se acopla a la primera superficie de barrera (69). El movimiento de la barrera flexible (68) incluye movimiento, desplazamiento, viaje, flexión, deformación, el cambio de posición, o similares.

Ahora con referencia principalmente a las Figuras 1 y 2, un ejemplo no limitativo de un sensor de la variación del flujo de fluido (105) puede funcionar para generar una señal de la variación del flujo de fluido (106) el cual varía basado en el movimiento detectado (107) de la barrera flexible (68) que incluye un sensor de Efecto Hall (108). Los sensores de Efecto Hall (108) consumen una pequeña cantidad de corriente eléctrica (109) y, cuando consumen corriente, su resistencia eléctrica (110) cambia por las fuerzas del campo magnético (111). La variación de la polaridad y fuerza del campo magnético (111) pueden generar correspondientes variaciones en la resistencia eléctrica (110) en el sensor de Efecto Hall (108) y una correspondiente diferencia entre la tensión de entrada (112) y la tensión de salida (187) de un sensor de Efecto Hall (108) se puede convertir en una señal analógica (113) a una señal digital (114) por un convertidor analógico-digital (115). La señal digital (114) resultante se puede recibir y evaluar por la aplicación del controlador del fluido de control (48) (ver la FIG. 2) atendida por la computadora (31). En parte, la aplicación del controlador del fluido de control (48) proporciona un analizador de la señal de la variación del flujo de fluido (116) que funciona para recibir y analizar la señal digital (114) y genera una corriente continua de los valores de variación de tensión (117) que corresponden a la diferencia entre la tensión de entrada (112) y la tensión de salida (187) del sensor de Efecto Hall (108). La aplicación del controlador del fluido de control (48) además puede proporcionar un elemento de coincidencia con el valor de variación de tensión (118) que funciona para recibir los valores de variación de tensión (117) y además funciona para hacer coincidir de forma continua o intermitente los valores de variación de tensión (117) con los correspondientes valores de ajuste de fluido de control (119). Los valores de ajuste de fluido de control (119) pueden incluir, dependiendo de la realización de la invención, los valores de ajuste de presión de gas, los valores de ajuste de volumen de gas, los valores de la razón de suministro de gas o similares. Un elemento de ajuste del suministro de fluido de control (120) puede funcionar para recibir los valores de ajuste

de fluido de control (119) y además funciona en respuesta a generar de forma continua o intermitente valores de ajuste del suministro de fluido de control (121) admisible por el controlador del fluido de control (19). Basado en los valores de ajuste del suministro de fluido de control (121), el

5 controlador del fluido de control (19) funciona para ajustar de forma intermitente o continua las características de fluido de control (67) (volumen, presión, razón, temperatura, o similares) de la cantidad de fluido de control (57) suministrado desde la fuente de fluido de control (14). La cantidad de fluido de control (57) que tiene características de fluido de control (67)

10 ajustadas por el controlador del fluido de control (19) se puede recibir por la trayectoria del flujo de fluido de control (64) dentro de la primera parte del regulador (77) para actuar directamente sobre el flujo de fluido (11) en la trayectoria del flujo de fluido (61) o actuar indirectamente sobre el flujo de fluido (11) en la trayectoria del flujo de fluido (61) que actúa sobre la barrera

15 flexible (68).

En cuanto a ciertas realizaciones, el fluido de control (57) puede ser una cantidad de gas (15) regulado a presión constante del gas por el controlador del fluido de control (19) de tal manera que el flujo de fluido (11)

20 en la trayectoria del flujo de fluido (61) se mantiene a una razón de flujo constante por desplazamiento de la barrera flexible (68). A medida que el flujo de fluido (11), generado por el desplazamiento de la barrera flexible (68) agota la cantidad de fluido en la trayectoria del flujo de fluido (61), el desplazamiento detectado de la barrera flexible (68) por el sensor de la

25 variación del flujo de fluido (105) resulta en la generación de los valores de variación de tensión (117) que se pueden utilizar para regular el funcionamiento de una bomba de cromatografía de líquidos de alta presión (12) (u otra bomba), para renovar la cantidad de líquido en la trayectoria del flujo (61) del regulador de características del flujo de fluido (58). De esta

30 manera, el flujo de fluido (11) desde el regulador de características del flujo de fluido (58) puede tener una razón de flujo constante, mientras que el flujo de fluido (11) de entrada que entra en el regulador de características del flujo de fluido (58) en la trayectoria del flujo de fluido (61) puede tener un flujo de fluido (11) variable correspondiente al funcionamiento de la bomba de

35 cromatografía de líquidos de alta presión (12).

Una vez más con referencia principalmente a la FIG. 1, en cuanto a las realizaciones particulares de la invención que incluyen un sensor de Efecto

Hall (108) y una barrera flexible (68), el sensor de Efecto Hall (108) se puede montar en la segunda superficie de la barrera (70) de la barrera flexible (68) o en la superficie interna (78) de la primera parte del regulador (77) (o se puede fijar a un soporte que se extiende desde la superficie interna (78) de la primera parte del regulador (77) hacia la barrera flexible (68)) en función de la aplicación. Un material magnético (122) capaz de generar suficiente fuerza del campo magnético (111) para alterar la resistencia eléctrica (110) del sensor de Efecto Hall (108) se puede montar en la segunda superficie de barrera (70) de la barrera flexible (68) o en la superficie interna (78) de la primera parte del regulador (77) (o se puede fijar a un soporte que se extiende desde la superficie interna (78) de la primera parte del regulador (77) hacia la barrera flexible (68)). El material magnético (122) y el sensor de Efecto Hall (108), con respecto a la realización particular, se puede montar en relación opuesta a una distancia de separación (123). Cuando la barrera flexible (68) se mueve en respuesta al flujo de fluido de control (20) dentro de la trayectoria del flujo de fluido de control (64), la distancia (123) entre el material magnético (122) y el sensor de Efecto Hall (108) en consecuencia aumenta o disminuye con el correspondiente aumento o disminución de la resistencia eléctrica (110) del sensor de Efecto Hall (108) y el correspondiente aumento o disminución en la tensión (112) como se describió anteriormente. La señal de la variación del flujo de fluido (106) se puede llevar a la computadora (31) u otro indicador de tensión (126) como se describió anteriormente por un elemento de señal del circuito (127). Con respecto a las realizaciones de la invención sin una barrera flexible (68), el sensor de Efecto Hall (108) se puede montar en la superficie interna (78) de la primera parte del regulador (77) y el material magnético (122) puede incluir además un flotador (124) sensible al cambio en la altura del flujo de fluido (11) dentro de la trayectoria del flujo de fluido (61).

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 1, las realizaciones de la invención pueden proporcionar además una fuente de energía (124) y si es necesario un convertidor de energía (125) (por ejemplo, para convertir la corriente alterna de 120 voltios a 4,5 voltios de corriente directa) y otros elementos de circuito eléctrico (177) para proporcionar la corriente eléctrica (109) al sensor de la variación de flujo (105) (incluidas las realizaciones de la invención que incluye un sensor de Efecto Hall (108)). El regulador de características del flujo de fluido (58) puede proporcionar además un tapón

(128) con un pasaje hermético a través del cual pueden pasar los elementos del circuito eléctrico (177) y elementos de señal del circuito (127).

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 9, que ofrece un grafico de distancia (178) entre un material magnético (122) y un sensor de Efecto Hall (108) y las tensiones (112) generadas por el sensor de Efecto Hall (108). Como se puede entender a partir del gráfico, a mayor distancia desde el material magnético (122) (más débiles las fuerzas magnéticas (111)) menor es la magnitud de la tensión (112) generada por el sensor de Efecto Hall (108). Aunque los ejemplos particulares de la invención se describen utilizando un sensor de Efecto Hall (108), no se pretende que sean limitativos con respecto a la amplia variedad de sensor(es) de variación del flujo de fluidos (105) y sensor(es) de variación de temperatura (129) que se pueden usar en realizaciones alternativas de la invención que incluyen sin limitación la medición de distancia por diodos emisores de luz, medición ultrasónica de distancia, medición óptica de distancia, regulación de fluidos, sensores de desplazamiento, micro-sensores de temperatura, o similares.

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 10, ciertas realizaciones del sistema de procesamiento de fluidos que en parte incluye el regulador de características del flujo de fluido (58) descrito anteriormente puede incluir además un citómetro de flujo (24). El citómetro de flujo (24) se puede acoplar flúidicamente a la salida del flujo de fluido (63) del regulador de características del flujo de fluido (58). El flujo de fluido (11) de la salida del flujo de fluido (63) puede comprender una corriente de fluido envolvente (131). Una fuente de partículas (132) puede arrastrar una pluralidad de partículas (133) en una corriente de fluido de muestra (134). La corriente de fluido de muestra (134) que arrastra una pluralidad de partículas (133) se une a la corriente de fluido envolvente (131) en una boquilla (135) del citómetro de flujo (24) como un flujo laminar coaxial (136) con la corriente de fluido de muestra (134) rodeado por la corriente de fluido envolvente (131). El flujo laminar coaxial (136) sale de un orificio de la boquilla (137) y se puede establecer por debajo de la boquilla (135) como una corriente de fluido (138) que arrastra la pluralidad de partículas (133).

35

La boquilla (135) puede ser sensible a un oscilador (139) (ver la FIG. 10 en líneas discontinuas). La oscilación de la boquilla (135) puede perturbar el flujo de fluido (8) para establecer una oscilación de estado estacionario de

la corriente de fluido (138). Un ejemplo no limitativo de un oscilador (139) capaz de perturbar la corriente de fluido (138) directa o indirectamente por la oscilación de la boquilla (135) puede ser un cristal piezoeléctrico. El oscilador (139) puede tener una frecuencia de oscilación ajustable que se puede
5 ajustar para perturbar la corriente a diferentes frecuencias. La oscilación de estado estacionario de la corriente de fluido (138) se puede establecer en un estado tal que las gotas (140) se formen y se desprendan de una parte contigua de la corriente de fluido (138). Cuando la corriente de fluido (138) se establece en el estado estacionario de equilibrio, se puede generar un punto
10 de ruptura de gota estable (141).

La corriente de fluido (138) en oscilación de estado estacionario se puede cuestionar con uno o más haces de luz (142) (como uno o más haces de un láser emitido desde una fuente de emisión de luz (143)). Ese uno o
15 más haces de luz (142) pueden pasar a través de una óptica de conformación del haz (144) para configurar la forma de los haces de luz (142) y enfocar los haces de luz (142) en la corriente de fluido (138). Una cantidad de luz (145) emitida o reflejada por una de la pluralidad de partículas (133) en la corriente del fluido cuestionada (138) se puede recibir por uno o más foto
20 receptores (146). Los foto receptores (146) convierten la cantidad de luz (147) que reciben en una señal (148) (ya sea analógica, analógica convertida a digital o digital) que varía tanto en frecuencia, amplitud, o ambas amplitud y frecuencia) basado en las diferencias de al menos una característica de la partícula (149) entre la pluralidad de partículas (133). La pluralidad de
25 partículas (133) pueden ser partículas biológicas, como las células, espermatozoides, organelos, cromosomas, ácidos desoxirribonucleico (ADN), ácidos ribonucleicos (ARN), fragmentos de ADN, fragmentos de ARN, proteínas, fragmentos de proteínas, péptidos, oligonucleótidos, o similares, pero también puede incluir partículas no biológicas como gotas, gotas de
30 estireno, o similares, o como mezclas de partículas biológicas, mezclas de partículas no biológicas, o mezclas de partículas biológicas y no biológicas. El término "al menos una característica de la partículas" para el propósito de la presente invención significa al menos una parte, componente, o parte alterada diferencialmente o componente común de al menos una parte de la
35 pluralidad de partículas (133) arrastradas por la corriente de fluido (134), que varía en tipo o cantidad entre la pluralidad de partículas (133).

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 10, el citómetro de flujo (24) puede incluir además una computadora (31) como se describió anteriormente, que ejecuta las funciones de una aplicación de análisis de partícula (150) que en parte proporciona un analizador de la señal (151) que

5 de forma intermitente o continua convierte la señal (148) producida por el cuestionamiento de la corriente de fluido (138) en una representación de datos (152) de la ocurrencia o la detección de al menos una característica de la partícula (149) en la pluralidad de partículas (133) cuestionadas. La

10 representación de datos (152) se puede mostrar continua o intermitente como una representación de datos visible (153) (ver por ejemplo la FIG. 12 y 13) en un monitor (52) (ver la FIG. 2) o actualizar en un corto intervalo de tiempo, como por ejemplo 100 milisegundos.

Ciertas realizaciones del analizador de la señal (151) pueden funcionar

15 además para establecer los parámetros y eventos de tiempo por el cual la pluralidad de partículas (133) se puede separar, analizar o dividir basada en la presencia, ausencia, o la cantidad de al menos una característica de la partícula (149). Un citómetro de flujo (24), tal como un MOFLO® SX puede

20 además separar o clasificar la pluralidad de partículas (133) en subpoblaciones discretas basado en la variación de al menos una característica de la partícula (149). Con posterioridad a la salida del orificio de la boquilla (137), la corriente de fluido (138) puede romperse en gotas (140) cada una de las cuales puede contener una correspondiente de cada una de la pluralidad de partículas (133). Basándose en el análisis anteriormente

25 descrito de cada una de la pluralidad de partículas (133) en la corriente de fluido (138), las gotas (140) se pueden diferenciar basado en al menos una característica de la partícula (149) y separadas por la aplicación de una carga (154) (ya sea positiva o negativa) a cada una de las gotas (140) analizadas y

30 luego desviar la trayectoria de cada una de las gotas (140) al pasar las gotas (140) a través de un par de placas cargadas (155) (156). La trayectoria de las gotas cargadas positivamente (157) se puede alterar lo suficiente para suministrarlas a un primer recipiente (158) y la trayectoria de las gotas cargadas negativamente (159) se puede alterar lo suficiente para suministrarlas a un segundo recipiente (160). Las gotas sin carga (161) no se

35 desvían y se pueden suministrar a un tercer recipiente (162) (o a una corriente de desecho).

Como un ejemplo no limitativo, la pluralidad de partículas (133) puede ser una pluralidad de espermatozoides (163) y al menos una característica de la partícula (149) puede ser la cantidad de ácido desoxirribonucleico ("ADN") (164) contenida en cada una de la pluralidad de los espermatozoides (163). La cantidad de ADN (164) puede variar basado en si uno en particular de la pluralidad de los espermatozoides (163) contiene un cromosoma X (165) o un cromosoma Y (166). El cromosoma X (165) contiene una mayor cantidad de ADN (164) que el cromosoma Y (166) correspondiente, independientemente del mamífero macho del cual se obtiene la pluralidad de los espermatozoides (163). El ADN (164) se puede teñir por la exposición a una cantidad de tinte (167) (por ejemplo, tinte Hoescht 33342 o ligandos del surco menor del ADN, tales como bis-benzamidas, oligocarboxamidas, poliamidas, ácidos nucleicos péptidos, ácidos nucleicos bloqueados, o similares) y en respuesta a un cuestionamiento con un haz de luz (142) (como un haz de láser) puede emitir una cantidad de luz (145). Los espermatozoides (163) que portan un cromosoma X (165) por lo general emiten una mayor cantidad de luz (145) que los espermatozoides (163) que portan un cromosoma Y (166), porque cada cromosoma X (165) contiene una mayor cantidad de ADN teñido (164) que un cromosoma Y (166). El foto receptor (146) puede convertir la cantidad de luz emitida (145) en una señal (148) que en consecuencia varía basado en la diferencia en la cantidad de luz (145) emitida por los espermatozoides (163) que portan un cromosoma X (165) y los espermatozoides (163) que portan un cromosoma Y (166) cuando pasan a través del haz de luz (142). Con respecto a la separación de una pluralidad de espermatozoides (163), las sub-poblaciones separadas pueden incluir espermatozoides (163) que portan un cromosoma X (165), aislados en el primer recipiente (158), y espermatozoides (163) que portan un cromosoma Y (166), aislados en el segundo recipiente (160). Los espermatozoides (163) se pueden obtener de cualquiera de una variedad amplia y numerosa de mamíferos machos incluidos por ejemplo, un bóvido, un ovis, un équido, un cerdo, un cérvido, un cánido, un felino, un roedor, una ballena, un delfín, un conejo, un elefante, un rinoceronte, un primate, o similares, así como de ciertos machos no mamíferos, como una especie de pez.

35

Ahora con referencia a la FIG. 11, ciertas realizaciones de la invención que incluyen un citómetro de flujo (24) pueden utilizar una fuente de fluido (1) acoplado fluídicamente a un generador del flujo de fluido (10) que a su vez

suministra un flujo de fluido (11) a una pluralidad de reguladores de características del flujo de fluido (58), como se describió anteriormente, cada uno de los cuales funciona para mantener las características del flujo de fluido predeterminadas (59) en el flujo de fluido (11) suministrado a una pluralidad de boquillas (135). El citómetro de flujo (24) además puede utilizar una fuente común de partículas (132) acoplada fluidicamente a una pluralidad de boquillas (135) (o puede usar una fuente de partículas (132) para cada boquilla (135)). Una fuente de emisión de luz (143) puede generar un haz de luz (142) que se puede dividir en una pluralidad de haces de luz (142) por el uso de un divisor de haz (167). Cada una de la pluralidad de boquillas (135) pueden generar una corriente de fluido (138) que se puede cuestionar con una de la pluralidad de haces de luz (142). La cantidad de luz (147) generada por el cuestionamiento de cada corriente de fluido (138) se puede recibir por un foto receptor correspondiente (146). La señal (148) de cada foto receptor se puede recibir por la computadora (31) para el análisis de la aplicación de análisis de partícula (150). Por razones de brevedad, algunos elementos que se muestran en la FIG. 10 no se duplican en la FIG. 11, pero se debe entender que la realización del citómetro de flujo (24) se muestra en la FIG. 11 con múltiples boquillas incluye y puede funcionar de otra manera a la que se describió anteriormente.

Las Figuras 12 y 13 muestran ejemplos particulares de las representaciones de datos visibles (153) a partir del análisis de una pluralidad de espermatozoides (133) usando el sistema de procesamiento de fluidos, que incluye el regulador de características del flujo de fluido (58) descrito anteriormente. Específicamente, la FIG. 12 es un gráfico de dos variables (173) que muestra a dos sub-poblaciones prominentes de una pluralidad de espermatozoides (163) analizados y clasificados por un citómetro de flujo, como se describió anteriormente. La primera sub-población, que incluye los espermatozoides que portan el cromosoma X (168), y la segunda sub-población, que incluye los espermatozoides que portan el cromosoma Y (169). La FIG. 13 proporciona un cromatograma (174) que muestra un primer pico (170) que representa la primera sub-población, que incluye los espermatozoides que portan el cromosoma X (168), y un segundo pico (171) que representa la segunda sub-población, que incluye los espermatozoides que portan el cromosoma Y (169). El primer pico (170) y el segundo pico (171) pueden tener mayor o menor grado de resolución (175) como se indica por la distancia (172) entre la cima del primer

pico (170) y la cima del segundo pico (171). Los parámetros de funcionamiento del citómetro de flujo (24) se pueden ajustar en cuanto a razón del flujo de fluido envolvente, frecuencia del flujo de fluido de muestra, presión del fluido envolvente, presión del fluido de muestra, razón de eventos

5 como se describe a continuación, o similares para disminuir o aumentar la resolución (175) a la medida de lo posible o dependiendo de la aplicación. Una ventaja de usar el sistema de procesamiento de fluidos que incluye el regulador de características del flujo de fluido (58) antes descrito puede ser que el flujo de fluido (11) recibido por el citómetro de flujo (24) desde la salida

10 del flujo de fluido (63) puede ser menos variable a ciertas características del flujo de fluido (59) (como se describió anteriormente), que puede resultar en una mayor resolución (175) o una mayor consistencia en la resolución (175) durante un período de tiempo o hacer el funcionamiento del citómetro de flujo (24) más consistente en cuanto a la formación de gotas (140), punto de

15 ruptura de gota (141), o similares.

Ejemplo 1

Ahora con referencia principalmente a la Tabla 1 y las Figuras 10 y 14,

20 que proporciona un ejemplo del rendimiento del sistema de procesamiento de fluido de la invención que incluye el regulador de características del flujo de fluido (58) con un citómetro de flujo (24) MOFLO® SX en el análisis de una pluralidad de espermatozoides (163) y aislamiento de los espermatozoides que portan el cromosoma X (168) (los espermatozoides que portan el cromosoma Y (169) no se recogieron). La pluralidad de espermatozoides

25 (163) se obtuvieron de la eyaculación de un toro Brahma (toro N ° BR736). La pluralidad de espermatozoides (163) obtenidos a partir del toro fueron teñidas con Hoescht 33342 y clasificadas de acuerdo al método resumido en "Current status of Sexing Mamalian Spematozao", G.E.Seidel, y otros,

30 Reproduction (2002), 124, 733-743. En comparación con otros bóvidos como Holstein, Jersey, Angus, y similares, puede ser más difícil aislar los espermatozoides (163) obtenidos a partir de los toros Brahma en subpoblaciones de espermatozoides que portan el cromosoma X (168) y espermatozoides que portan el cromosoma Y (169) debido a que la

35 diferencia en la cantidad de luz emitida (145) en el cuestionamiento del ADN (164), los espermatozoides (163) teñidos puede ser menor que para otras razas de toros.

Como control, los espermatozoides (163) de Toro No. BR736 fueron analizados y clasificados de acuerdo con los procedimientos convencionales usando el citómetro de flujo (24) MOFLO® SX sin el uso del sistema de procesamiento de fluido de la invención o el regulador de características del flujo de fluido (58) para establecer una sub-población de aproximadamente 10 millones de espermatozoides que portan el cromosoma X (168).

El sistema de procesamiento de fluido de la invención que incluye el regulador de características del flujo de fluido (58) se conecta luego, como se describió anteriormente, al citómetro de flujo (24) MOFLO® SX y se recolectaron cuatro espermatozoides del sexo seleccionado (163), cada uno que contiene aproximadamente 10 millones de espermatozoides que portan el cromosoma X (168), en el periodo de tiempo de tres y media hora posteriores. El citómetro de flujo (24) MOFLO® SX se ajustó para clasificar de aproximadamente 35% a aproximadamente 38% de los espermatozoides (163) orientado de manera que el frente o espalda, pero no el lado del espermatozoide (163), se cuestiona por el haz de luz (142) (haz de láser).

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 14, que traza la razón de eventos reales (número de espermatozoides (163) cuestionado por el haz de luz (142) por unidad de tiempo) (179), las razones de coincidencia (más de un espermatozoide se cuestiona por el haz de luz (142) al mismo tiempo) (180), y las razones de clasificación (el número espermatozoides que portan el cromosoma X (169) aislados por unidad de tiempo) (181) (el número promedio que figuran a la derecha de cada gráfico) durante el período de tiempo en el que los espermatozoides (163) se analizaron y clasificaron. La demora de caída (182) (ver la FIG. 10) para el citómetro de flujo (24) MOFLO® SX (el tiempo transcurrido mientras que la célula está viajando desde el punto de cuestionamiento del haz de luz (láser) a cuando está en la última gota unida) se estableció al 23 0/16 en el comienzo del período de análisis, y cuando la demora de caída se verificó al final del período de análisis se había mantenido sustancialmente en el mismo valor.

Ahora con referencia principalmente a la FIG. 15, que muestra un gráfico de las relaciones de la razón de coincidencia con la razón de eventos (183), la razón de clasificación con la razón de evento (184), y la razón de clasificación con la razón de coincidencia (185) durante la duración de un período de análisis de 3,5 horas. La razón de evento (179) se determina por la razón de flujo diferencial del fluido envolvente y el fluido de muestra. La

razón de coincidencia (180) es un subconjunto de la razón de evento (179) que comprende típicamente aproximadamente 15-20% de la razón de evento (179). Las altas razones de coincidencia reducen la razón de clasificación (181) y el rendimiento global resultante de las células seleccionadas en las respectivas sub-poblaciones que se pueden recoger. El rendimiento global de las células recogidas como porcentaje de la población original de células analizadas se puede aproximar por la relación de la razón de clasificación (181) dividido por la razón de evento (179) ("SR/ER"). La coincidencia como un porcentaje de la pluralidad original de las partículas, las células o los espermatozoides analizados se puede aproximar por la relación de la razón de coincidencia (180) dividido por la razón de evento (179) ("CR/ER"). La ineficiencia en el rendimiento global provocado por la alta razón de coincidencia (180) se puede reducir mediante la reducción de la razón de evento (179). La reducción de la razón de eventos (179) puede reducir la razón de clasificación (181), que reduce el valor económico del tiempo de clasificado, ya que menos células se clasifican en un tiempo determinado. En consecuencia, el equilibrio entre la mayor razón de evento posible (179) para maximizar la razón de clasificación (181) y una razón de evento debidamente minimizada (179) para minimizar la razón de coincidencia (180) son los más equilibrados mediante el cálculo de la relación SR/CR (razón de clasificación (181) dividido por la razón de coincidencia (180)). Además, en la práctica, esta relación se debe mantener lo más estable posible para asegurar que lo óptimo se logre en el tiempo. La gráfica de la relación SR/CR en la FIG. 15 muestra el período de análisis de 3,5 horas con óvalos que muestra tres períodos de tiempo de esta relación. Cada período de tiempo delinea los datos obtenidos de la muestra única teñida. El primer periodo de tiempo muestra una tendencia ligeramente descendente que se crea por los cambios en la resolución de análisis y un ajuste del operador para reducir la razón de clasificación (181). El segundo período muestra una tendencia volátil que se provoca a propósito por el operador para ajustar la distancia (178) entre un material magnético (122) y un sensor de Efecto Hall (108) en el regulador de características del flujo de fluido (58), de tal manera que la barrera flexible (68) se torna tensa, provocando que la presión de fluido envolvente aumente ligeramente, provocando que la razón de evento (179) disminuya ligeramente. Con el reajuste a una posición no tensa de la barrera flexible (68), la situación se invierte. El tercer período muestra una tendencia muy estable, que se crea por el operador manteniendo la barrera flexible (68) en una posición intermedia, de tal manera que la presión se mantiene estable,

sin ninguna variación provocada por la barrera flexible (68) que se torna tensa. El tercer período comprende dos muestras teñidas.

5 Cada una de las cuatro muestras se tomaron a través de manipulación de post-clasificación convencional, usando 2 x 7,5 ml de 12% medio TRIS). Después de la centrifugación y decantación, se añadió 1 ml de extensor TRIS A/B frío. Esto llevó el volumen a aproximadamente 1,4 ml. Para cada una de las 5 muestras, cinco pajillas se llenaron a mano, con aproximadamente 0.225 ml de fluido restante. La concentración "calculada" por lo tanto es
10 aproximadamente de 1,65 mio/ml.

La pureza, la movilidad y la motilidad progresiva de cada una de las cuatro sub-poblaciones aisladas de espermatozoides que portan cromosoma X (168) fue evaluada y los datos se expresan en la Tabla 1.

15

TABLA 1	Concentración De Esperma	Pureza de X (% Esperma X)	Motilidad (%)	Motilidad Progresiva (%)
Control	1.67	94.50%	39.30%	29.00%
Muestra 1	1.46	92.50%	37.40%	25.00%
Muestra 2	1.68	92.00%		
Muestra 3	1.60	93.50%		
Muestra 4	1.55	93.00%		

En resumen, los datos de la Tabla 1 y las Figuras 14 y 15 indican que el sistema de procesamiento de fluido de la invención que incluye el regulador de características del flujo de fluido (58) se puede utilizar con
20 instrumentos como citómetros de flujo (24), y otros instrumentos de microfluidos tales como cromatógrafos de líquidos de alto rendimiento para hacer más consistentes las características del flujo de fluido (59) para lograr un flujo de fluido constante (11) en las trayectorias del flujo de fluido (61) de
25 tales instrumentos y lograr resultados consistentes en el análisis de las partículas arrastradas en tal flujo de fluido (11). Específicamente, con respecto al análisis y la clasificación de flujo de una pluralidad de espermatozoides (163), se puede lograr resultados que son comparables con el análisis de flujo de convención y los procedimientos de clasificación de
30 flujo, aun cuando el flujo de fluido (11) se genere por un generador del flujo de fluido (10) (tales como una bomba cromatográfica de líquido de alto rendimiento de doble pistón) que introduce características del flujo de fluido

(59) adversas (la pulsación aumenta o las formas de las onda de presión) en el flujo de fluido (11).

5 Como puede entenderse fácilmente de lo anterior, los conceptos básicos de la presente invención se pueden realizar en una variedad de maneras. La invención comprende numerosas y variadas realizaciones de un regulador de características del flujo de fluido (58) que se pueden utilizar con instrumentos de microfluidos (176) como cromatógrafos de líquidos de alto rendimiento (12) o citómetros de flujo (24) para controlar la variación en las
10 características del flujo de fluido (59).

Por lo tanto, no se pretende que las realizaciones particulares o elementos de la invención descritos en la descripción o los mostrados en las figuras o tablas que acompañan a esta solicitud sean limitativos, sino más
15 bien ejemplares de las múltiples y variadas realizaciones de forma genérica abarcadas por la invención o equivalentes abarcados con respecto a cualquiera de sus elementos en particular. Además, la descripción específica de una realización simple o elemento de la invención no puede describir de forma explícita todas las realizaciones o elementos posibles; muchas
20 alternativas son implícitamente descritas en la descripción y las figuras.

Se debe entender que cada elemento de un aparato o cada paso de un método se pueden describir por un término del aparato o termino del método. Tales términos se pueden sustituir cuando se desee hacer explícito
25 el amplio alcance implícito en el cual esta invención se enmarca. Como un ejemplo, se debe entender que todos los pasos de un método se pueden describir como una acción, un medio para realizar esa acción, o como un elemento el cual provoca esa acción. De manera similar, cada elemento de un aparato se puede describir como el elemento físico o la acción que ese
30 elemento físico facilita. Como un ejemplo, la descripción de un "regulador de características del flujo de fluido" se debe entender que abarca la descripción del acto de "regular las características del flujo de fluido" – ya sea si se habla explícitamente o no – y, a la inversa, donde se encuentre la descripción efectiva del acto de "regular las características del flujo de fluido", tal
35 descripción se debe entender que abarca la descripción de un "regulador de características del flujo de fluido" e incluso unos "medios para regular las características del flujo de fluido." Tales términos alternativos para cada

elemento o paso se deben entender que se incluyen explícitamente en la descripción.

Además, para cada término que se utiliza se debe entender que a menos que su utilización en esta solicitud sea inconsistente con tal interpretación, las definiciones de los diccionarios comunes se deben entender que se incluyen en la descripción para cada termino como los contiene el Random House Webster's Unabridged Dictionary, cada definición incorporada en la presente como referencia.

10

De este modo, deberá entender que el(los) solicitante(s) reivindica(n) al menos: i) cada uno de los reguladores de características del flujo de fluido revelados y descritos en la presente, ii) los métodos relacionados revelados y descritos, iii) variaciones similares, equivalentes, e incluso implícitas de cada uno de estos dispositivos y métodos, iv) aquellas realizaciones alternativas las cuales logran cada una de las funciones mostradas, reveladas, o descritas v) aquellos diseños y métodos alternativos que logran cada una de las funciones mostradas como que son implícitas para lograr aquello que se revela y describe; vi) cada característica, componente, y paso mostrado como invenciones separadas e independientes, vii) las aplicaciones mejoradas mediante los diversos sistemas o componentes descritos, viii) los productos resultantes producidos por tales sistemas o componentes, ix) los métodos y aparatos sustancialmente como se describe más arriba y con referencia a cualquiera de los ejemplos acompañantes, x) las combinaciones diversas y permutaciones de cada uno de los elementos anteriormente descritos.

La sección de antecedentes de esta solicitud de patente proporciona una declaración del campo que se procura con el cual la invención se relaciona. Esta sección también puede incorporar o contener parafraseo de ciertas solicitudes de patentes, patentes de los Estados Unidos, publicaciones, u objeto de la invención reivindicada útiles en relación con la información, problemas o preocupaciones sobre el estado de la tecnología a la cual la invención se refiere. No se desea que ninguna solicitud de patente, patente de los Estados Unidos, publicación, declaración u otra información citada o incorporada en la presente se interprete, analice o se considere que se reconoce como arte previo con respecto a la invención.

El juego de reivindicaciones expresado en esta descripción, en su caso, se incorporan en la presente como referencia como parte de esta descripción de la invención, y el solicitante se reserva los derechos de usar toda o una parte de tal contenido incorporado en tales reivindicaciones como descripción adicional para apoyar cualquiera o todas las reivindicaciones o cualquier elemento o componente de éstas, y el solicitante además se reserva los derechos explícitamente para mover cualquier parte o todo el contenido incorporado en tales reivindicaciones o cualquier elemento o componente de éstas de la descripción a las reivindicaciones o viceversa cuando sea necesario para definir el objeto para la cual se busca protección por el solicitante o por cualquier solicitud posterior o solicitud de continuación, división, o continuación en parte, o para obtener cualquier beneficio, reducción en las tasas de conformidad con, o para cumplir con las leyes, reglas o regulaciones de patente de cualquier país o tratado, y tal contenido incorporado como referencia sobrevivirá durante todo el estado pendiente de la solicitud incluyendo cualquier solicitud de continuación, división, o continuación en parte de ésta o cualquier edición o extensión de ésta.

El juego de reivindicaciones expresado a continuación pretenden describir las medidas y límites de un número limitado de las realizaciones preferidas de la invención y no son interpretadas como la más amplia realización de la invención o una lista completa de realizaciones de la invención que se puedan reivindicar. El solicitante no renuncia a ningún derecho a desarrollar más reivindicaciones basadas en la descripción publicada anteriormente como una parte de cualquier solicitud de continuación, división o continuación en parte, o solicitud similar.

30

35

REIVINDICACIONES

Reivindicación uno: Un método de regular un flujo de fluido, que comprende los pasos de:

- 5 a) proporcionar una fuente de fluido;
- b) generar un flujo de fluido que tiene las características del flujo de fluido desde dicha fuente de fluido;
- c) recibir dicho flujo de fluido que tiene dichas características del flujo de fluido en un regulador de características del flujo de fluido;
- 10 d) evaluar un nivel actual de al menos una de dichas características del flujo de fluido de dicho flujo de fluido en dicho regulador de características del flujo de fluido;
- e) comparar dicho nivel actual de dicha al menos una característica del flujo de fluido de dicho flujo de fluido en dicho regulador de características del flujo de fluido con un nivel predeterminado de dicha al menos una característica del flujo de fluido de dicho flujo de fluido;
- 15 f) recibir un flujo de fluido de control que tiene características del flujo de fluido de control en dicho regulador de características del flujo de fluido;
- 20 g) acoplar dicho flujo de fluido de control que tiene dicha al menos una característica del flujo de fluido de control con dicho flujo de fluido teniendo dicho nivel actual de dicha al menos una característica del flujo de fluido;
- h) ajustar al menos una de dichas características del flujo de fluido de control de dicho flujo de fluido de control acoplado con dicho flujo de fluido;
- 25 i) regular dicho nivel actual de dicha al menos una característica del flujo de fluido de dicho flujo de fluido dentro de dicho regulador de características del flujo de fluido para establecer dicho nivel predeterminado de dicha al menos una característica del flujo de fluido en dicho flujo de fluido; y
- 30 j) suministrar dicho flujo de fluido que tiene dicho nivel predeterminado de dicha al menos una característica del flujo de fluido desde dicho regulador de características del flujo de fluido.

35

Reivindicación dos: El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de evaluar un nivel actual de al menos una de dichas características del flujo de fluido de dicho flujo de fluido en

dicho regulador de características del flujo de fluido comprende el paso de evaluar un nivel actual de la presión de dicho primer flujo de fluido en dicho regulador de características del flujo de fluido.

- 5 **Reivindicación tres:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de evaluar un nivel actual de al menos una de dichas características del flujo de fluido de dicho flujo de fluido en dicho regulador de características del flujo de fluido comprende el paso de evaluar el nivel actual de la razón del flujo de dicho primer flujo de fluido en
- 10 dicho elemento de alteración de las características del flujo de fluido.

- Reivindicación cuatro:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de evaluar un nivel actual de al menos una de dichas características del flujo de fluido de dicho flujo de fluido en
- 15 dicho regulador de características del flujo de fluido comprende el paso de evaluar un nivel actual de la temperatura de dicho primer flujo de fluido en dicho regulador de características del flujo de fluido.

- Reivindicación cinco:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de generar un flujo de fluido que tiene las características del flujo de fluido desde dicha fuente de fluido comprende el paso de generar un flujo de líquido que tiene las características del flujo de líquidos.
- 20

- Reivindicación seis:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de recibir un flujo de fluido de control que tiene características del flujo de fluido de control en dicho regulador de características del flujo de fluido comprende el paso de recibir un flujo de gas que tiene las características del flujo de gas en dicho regulador de
- 30 características del flujo de fluido.

- Reivindicación siete:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de ajustar al menos una de dichas características del flujo de fluido de control de dicho flujo de fluido de control acoplado con dicho flujo de fluido comprende el paso de ajustar la presión de
- 35 dicho flujo de gas acoplado con dicho flujo de fluido.

Reivindicación ocho: El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de ajustar al menos una de dichas características del flujo de fluido de control de dicho flujo de fluido de control acoplado con dicho flujo de fluido comprende el paso de ajustar la

5 temperatura de dicho flujo de gas acoplado con dicho flujo de fluido.

Reivindicación nueve: El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, en donde dicho paso de ajustar al menos una de dichas características del flujo de fluido de control de dicho flujo de fluido de control

10 acoplado con dicho flujo de fluido comprende el paso de alterar la razón del flujo de dicho flujo de gas acoplado con dicho flujo de fluido.

Reivindicación diez: El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 1, que comprende además los pasos de establecer una barrera

15 flexible que tiene una primera superficie de barrera y una segunda superficie de barrera cada una de las cuales acoplándose correspondientemente con dicho flujo de fluido y el flujo de fluido de control dentro de dicho regulador de características del flujo de fluido.

20 **Reivindicación once:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 10, que comprende además los pasos de deformar de manera no elástica dicha barrera flexible al acoplar dicho primer flujo de fluido en dicho regulador de características del flujo de fluido.

25 **Reivindicación doce:** El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 11, que comprende además los pasos de evaluar la deformación no elástica de dicha barrera flexible.

Reivindicación trece: El método de regular un flujo de fluido de la reivindicación 12, que comprende además los pasos de ajustar al menos una

30 de dichas características del flujo de fluido de control de dicho flujo de fluido de control basado en un nivel de la deformación no elástica de dicho elemento de interfaz.

35 **Reivindicación catorce:** Un regulador de características del flujo de fluido, que comprende:

- a) una trayectoria del flujo de fluido;

b) una trayectoria del flujo de fluido de control adyacente a dicha trayectoria del flujo de fluido;

c) una barrera sustancialmente no elástica localizada entre dicha trayectoria del flujo de fluido y dicha trayectoria del flujo de fluido de control;

5 d) un sensor de la variación del flujo de fluido el cual sensa el movimiento de dicha barrera no elástica en respuesta a un flujo de fluido en dicha trayectoria del flujo de fluido;

e) una señal de la variación del flujo de fluido generada por dicho sensor de la variación del flujo de fluido basado en dicho movimiento de deformación no elástica de dicha barrera no elástica;

f) un analizador de la señal de la variación del flujo de fluido el cual genera valores de ajuste del fluido de control en respuesta a dicha señal de la variación del fluido;

g) un elemento de ajuste del suministro del fluido de control el cual
15 convierte dichos valores de ajuste del fluido de control a valores de ajuste del suministro del fluido de control correspondientes; y

h) un controlador del fluido de control que ajusta las características del fluido de control de un fluido de control en dicha trayectoria de fluido de control basado en dichos valores de ajuste del suministro del fluido de control.
20 control.

Reivindicación quince: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, en donde dicho flujo de fluido en dicha trayectoria del flujo de fluido comprende un flujo de líquido.

25

Reivindicación dieciséis: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 15, en donde dicho flujo de líquido en dicha trayectoria del flujo de fluido se selecciona del grupo que consiste de un gas licuado, un solvente, un alcohol, un ácido, una base, un solvente orgánico, una solución
30 que contiene una cantidad de soluto, un fluido envolvente para un citómetro de flujo, un amortiguador TRIS, y una fase móvil de un cromatógrafo.

Reivindicación diecisiete: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, en donde dicho fluido de control comprende un flujo
35 de gas de control.

Reivindicación dieciocho: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 17, en donde dicho flujo de gas de control en dicha

trayectoria del flujo de fluido de control se selecciona del grupo que consiste de argón, nitrógeno, dióxido de carbono, helio, oxígeno, una mezcla de gases, y gases atmosféricos.

- 5 **Reivindicación diecinueve:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 18, en donde dicho controlador del fluido de control comprende un controlador de presión de gas de un citómetro de flujo.

- Reivindicación veinte:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 16, que comprende además un generador de flujo de fluido.

- Reivindicación veintiuno:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 20, en donde dicho generador de flujo de fluido comprende una bomba de pistón alternativo.

15

- Reivindicación veintidós:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, que comprende además una primera parte del regulador que tiene una configuración que se acopla con una primera superficie de barrera de dicha barrera flexible para definir la trayectoria del flujo de fluido dentro de dicho regulador de características del flujo de fluido.

20

- Reivindicación veintitrés:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 22, que comprende además una segunda parte del regulador que tiene una configuración que se acopla con una segunda superficie de barrera de dicha barrera flexible para definir dicha trayectoria del flujo de fluido de control dentro de dicho regulador de características del flujo de fluido, dicha primera parte del regulador y dicha segunda parte del regulador acopladas para disponerse adyacentes a dicha trayectoria del flujo de fluido y dicha trayectoria del flujo de fluido de control.

25

30

- Reivindicación veinticuatro:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 23, en donde dicho un sensor de la variación del flujo de fluido comprende un material magnético dispuesto en relación opuesta a un sensor de Efecto Hall.

35

- Reivindicación veinticinco:** El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 24, en donde dicha señal de la variación del flujo de fluido comprende una variación en el voltaje de dicho sensor de Efecto Hall.

Reivindicación veintiséis: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 25, en donde dicho analizador de la señal de la variación del flujo de fluido funciona para hacer coincidir correspondientemente dicha variación en el voltaje con un valor de variación del voltaje.

5

Reivindicación veintisiete: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, en donde dicho analizador de la señal de la variación del flujo de fluido además funciona para hacer coincidir correspondientemente dicho valor de variación del voltaje con dichos valores de ajuste del fluido de control.

10

Reivindicación veintiocho: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, que comprende además una fuente de fluido acoplada fluidicamente a dicho generador de flujo de fluido.

15

Reivindicación veintinueve: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 28, en donde dicha fuente de fluido contiene una cantidad de fluido envolvente, y en donde dicho flujo de fluido comprende una corriente de fluido envolvente.

20

Reivindicación treinta: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 29, que comprende además una boquilla de un citómetro de flujo acoplada fluidicamente a dicha trayectoria del flujo de fluido de dicho regulador de características del flujo de fluido que recibe dicha corriente de fluido envolvente.

25

Reivindicación treinta y uno: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 30, en donde el flujo de fluido comprende una pluralidad de corrientes de fluido envolvente, cada corriente de fluido envolvente acoplada fluidicamente a un regulador de características del flujo de fluido.

30

Reivindicación treinta y dos: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 31, que comprende además una pluralidad de boquillas de un citómetro de flujo, cada una acoplada fluidicamente a dicha trayectoria del flujo de un regulador de características del flujo de fluido correspondiente.

35

Reivindicación treinta y tres: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 32, que comprende además una fuente de partículas que arrastra una pluralidad de partículas en una corriente de fluido muestra que se une a dicha corriente de fluido envolvente en dicha boquilla para salir de dicha boquilla en un orificio de la boquilla como un flujo laminar coaxial.

Reivindicación treinta y cuatro: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 33, que comprende además una fuente de partículas que arrastra una pluralidad de partículas en una pluralidad de corrientes de partículas, cada una de las cuales se une correspondientemente a dicha corriente de fluido envolvente en una de dicha pluralidad de boquillas de dicho citómetro de flujo.

Reivindicación treinta y cinco: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, en donde dicha boquilla de citómetro de flujo oscila dicho flujo laminar coaxial para generar gotas que contienen una de dicha pluralidad de partículas.

Reivindicación treinta y seis: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, en donde dicha pluralidad de partículas comprende una pluralidad de células.

Reivindicación treinta y siete: El regulador de características del flujo de fluido de la reivindicación 14, en donde dicha pluralidad de células comprende una pluralidad de espermatozoides.

30

35

DIBUJOS

5

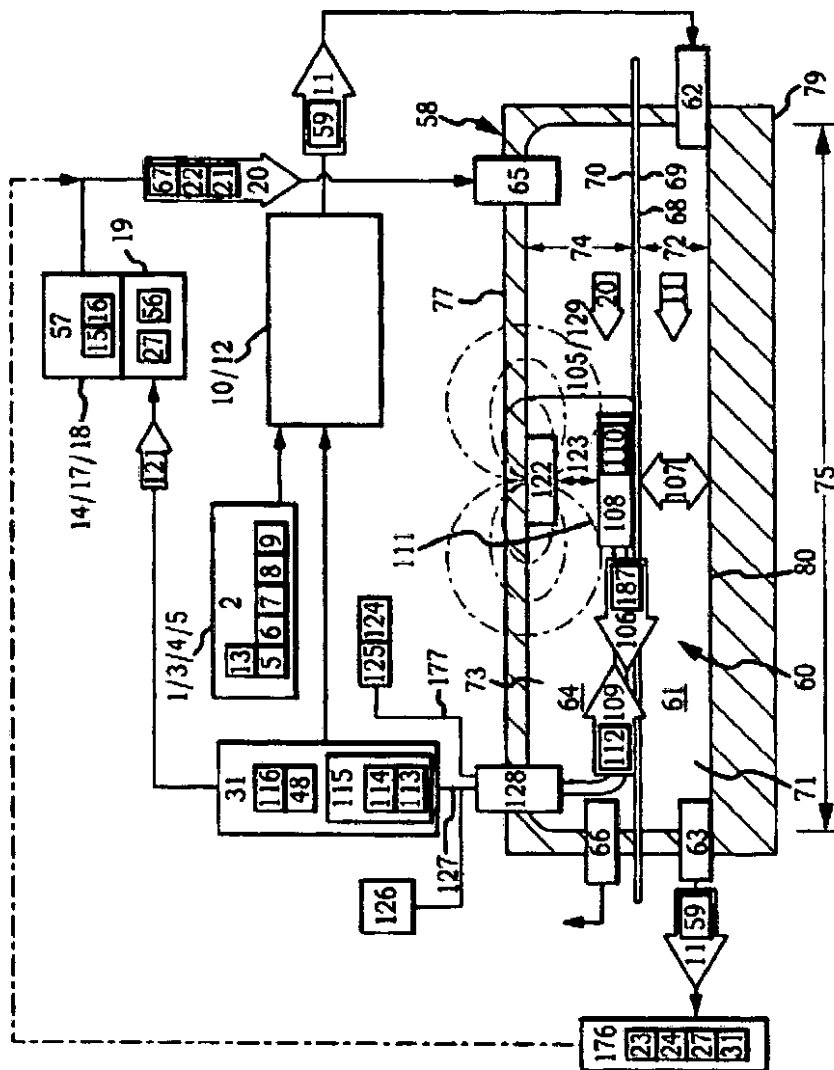


FIG. 1

10

15

5

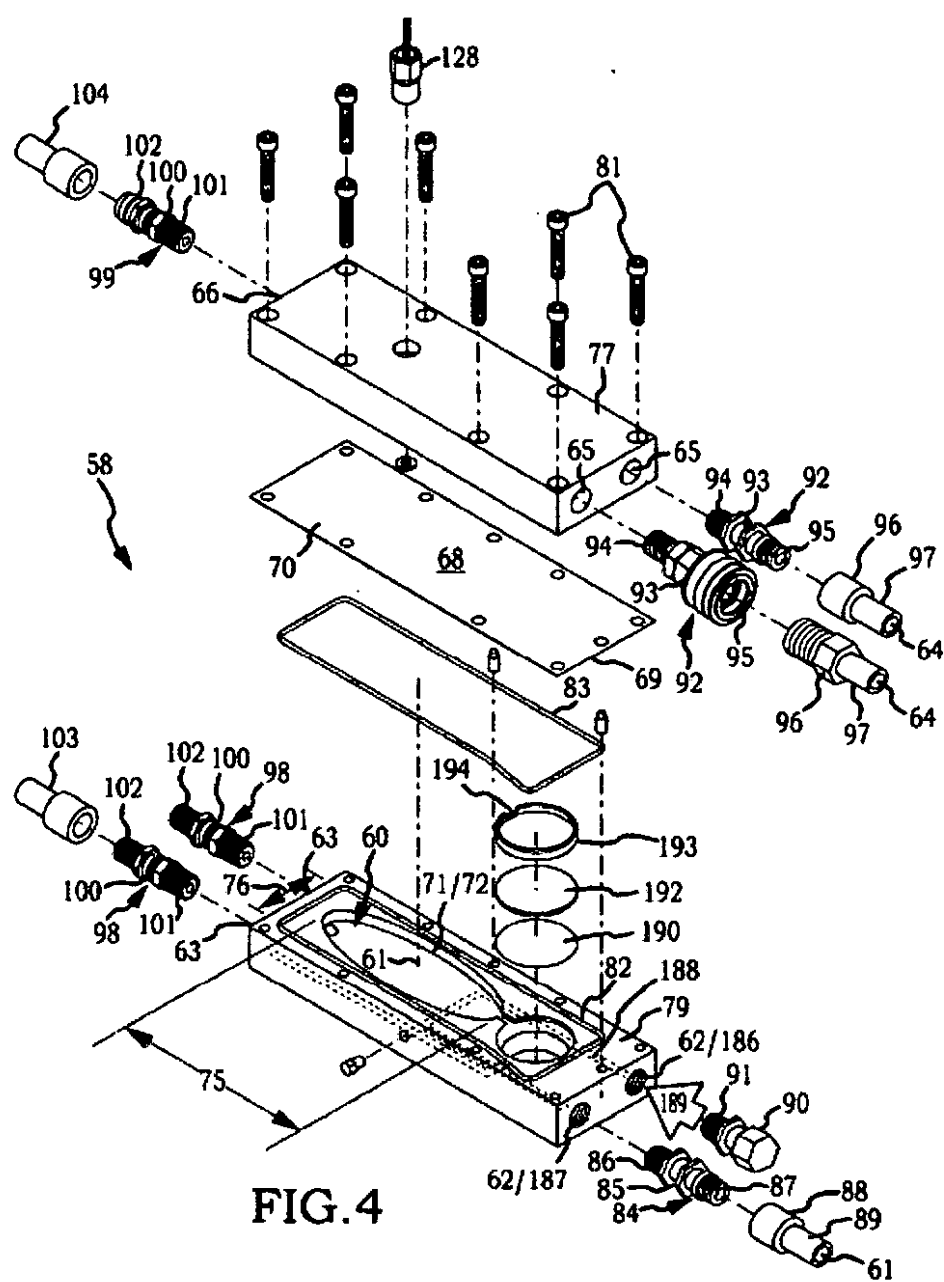


FIG.4

10

15

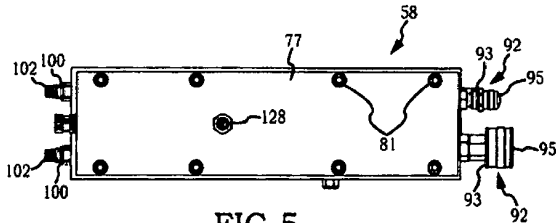


FIG. 5

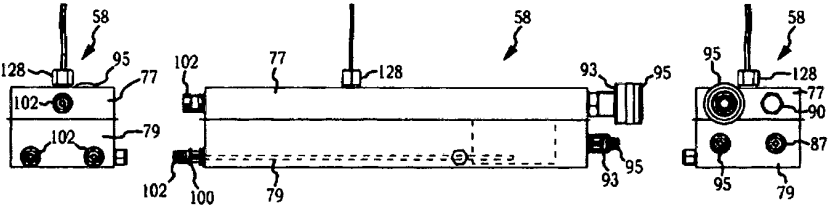


FIG. 7

FIG. 6

FIG. 8

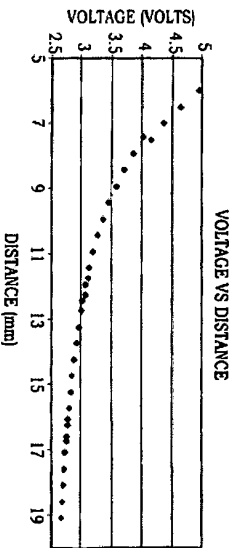


FIG. 9

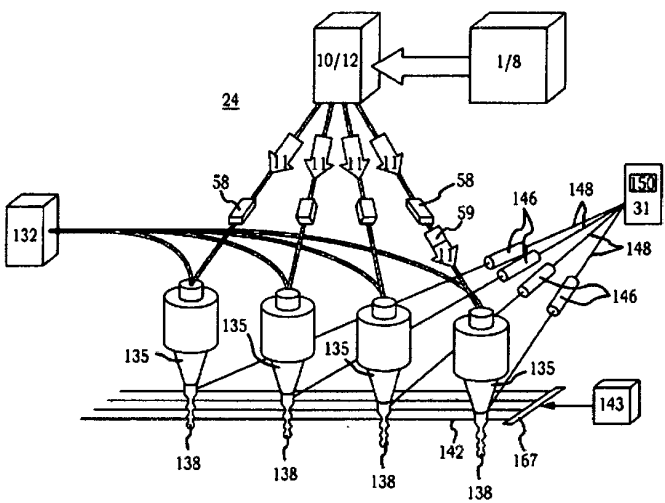


FIG. 11

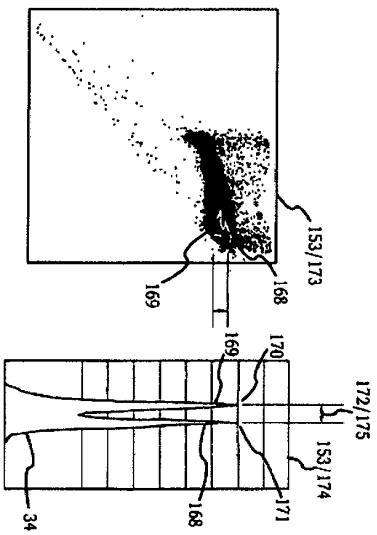


FIG. 12

FIG. 13

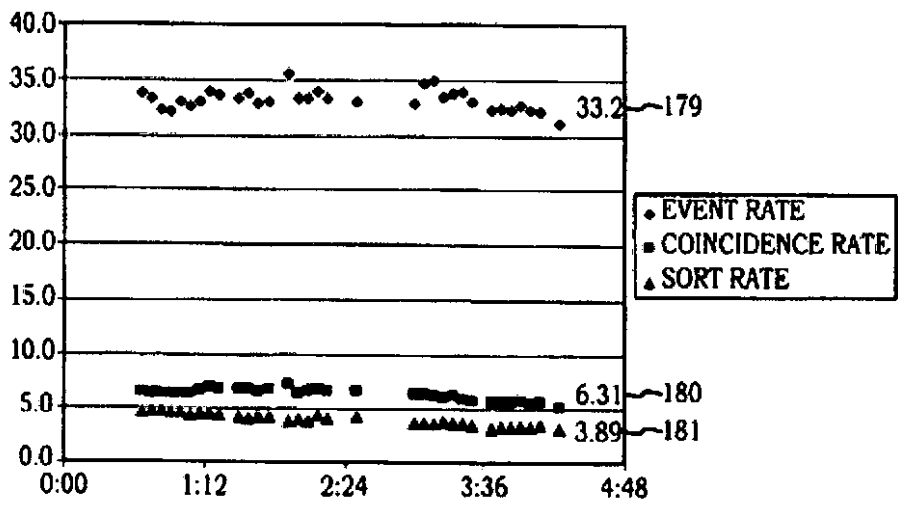


FIG.14

5

10

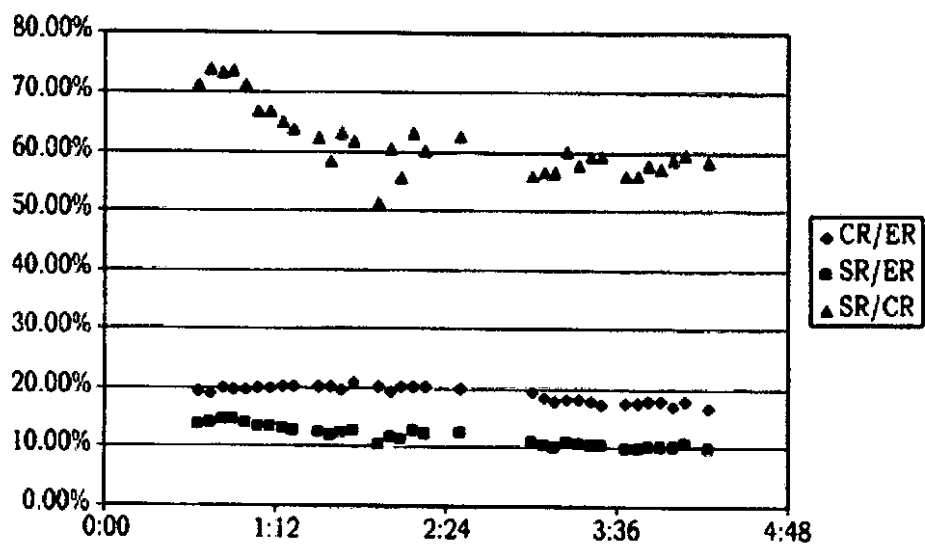


FIG.15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/141096 A1

- (51) International Patent Classification:
B01L 99/00 (2010.01) G01N 30/36 (2006.01)
G01N 15/14 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/001630
- (22) International Filing Date:
3 June 2010 (03.06.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/217,927 5 June 2009 (05.06.2009) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 61/217,927 (CIP)
Filed on 5 June 2009 (05.06.2009)
- (71) Applicant (for all designated States except US): XY, LLC [US/US]; 22575 State Highway 6 South, Navasota, TX 77868 (US).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): GILLIGAN, Thomas, Boyd [US/US]; 22575 State Highway 6 South, Navasota, TX 77868 (US).
- (74) Agent: MILES, Craig, R.; Cr Miles P.c., 405 Mason Court, Suite 119, Fort Collins, CO 80524 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Continued on next page]

(54) Title: CONTINUOUSLY REGULATED PRECISION PRESSURE FLUID DELIVERY SYSTEM

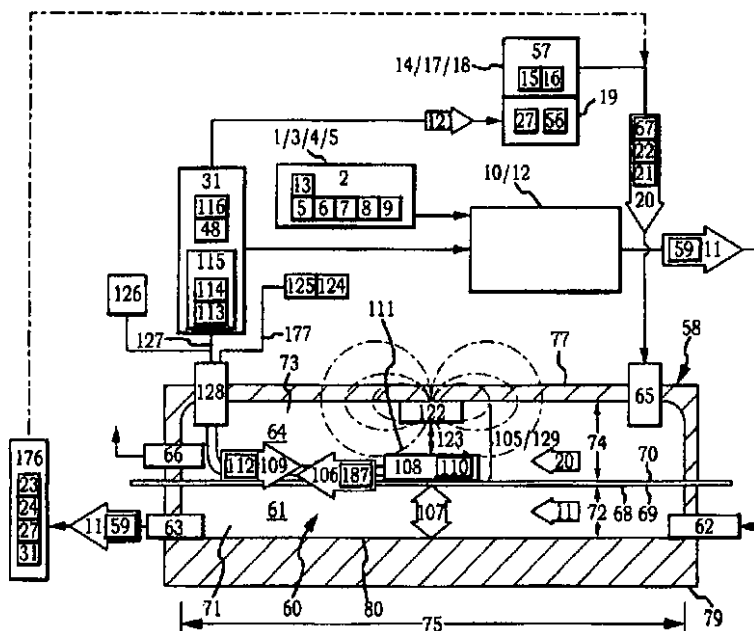


FIG. 1

(57) Abstract: A fluid flow characteristic regulator (58) which provides a variable volume flow path in which a fluid flow can be continuously adjusted by a control fluid (57) to regulate at least one fluid flow characteristic of the fluid flow (11) within the variable volume flow path.

WO 2010/141096 A1

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:**Declarations under Rule 4.17:**

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

CONTINUOUSLY REGULATED PRECISION PRESSURE FLUID DELIVERY SYSTEM

This International Patent Cooperation Treaty Patent Application claims the benefit of
5 United States Provisional Patent Application No. 61/217,927, filed June 5, 2009, hereby
incorporated by reference herein.

I. TECHNICAL FIELD

A fluid flow characteristic regulator which provides a variable volume flow path in
10 which a fluid flow can be continuously adjusted by a control fluid to regulate at least one fluid
flow characteristic of the fluid flow within the variable volume flow path.

II. BACKGROUND

Precisely formulated, and in some cases sterile filtered fluids, are conventionally
15 delivered to microfluidic devices such as liquid chromatographs and Fluorescent Activated Cell
Sorters (FACS) during operation.

Conventional delivery of fluids to microfluidic devices may be limited by the amount of
fluid contained by the fluid source connected to the microfluidic instrument. For example, the
fluid source typically utilized to deliver sheath fluid to a FACS provides a 20 liter sheath fluid
20 tank into which sheath fluid is transferred. The headspace in the fluid source can be
subsequently pressurized to deliver sheath fluid from the fluid source to the FACS. An alternate
form of fluid source for a FACS can include a flexible vessel which holds about 20 liters of
sheath fluid. The flexible vessel holding the sheath fluid can be inserted into the sheath fluid
tank. The headspace between the sheath fluid tank and the flexible vessel can be sufficiently
25 pressurized to decrease the volume of the flexible vessel to forcibly urge the sheath fluid from
the flexible vessel to the FACS. As to either example, the period of continuous operation of the
FACS is limited to the amount of sheath fluid contained in the sheath fluid tank or flexible
vessel. However, the construction of sheath fluid tanks which can contain more than 20 liters of
sheath fluid and the provision of load-lifting equipment to transfer flexible sheath fluid vessels
30 containing more than 20 liters of sheath fluid can be prohibitively expensive. Additionally, with
larger pressurized containers, cleaning and fluid changing procedures typically take longer, as
the air headspace of such pressurized containers are larger and may take longer to de-pressurize
and re-pressurize to operating pressure.

Conventional delivery of fluids to microfluidic devices by pressurization of the headspace of the fluid source may also form or entrap small bubbles in the contained fluids. These small bubbles caused by pressure changes in the fluid can intermittently interfere with the operation of a FACS or liquid chromatograph by adherence to locations in the fluid stream
5 resulting in undesired turbulent flow proximate the point of analysis.

Conventional delivery of sterile fluids to microfluidic devices can be expensive due to the cost of the sterile packaging materials in which fluids are contained. As a non-limiting example, sterile packaging materials are a major fraction of the overall cost of manufacturing ready-to-use sheath fluids for FACS. The fraction of packing costs can be significantly reduced
10 in larger formats such as 100 liter drums as compared to 20 liter flexible vessels.

Conventional delivery of fluids to microfluidic devices utilize the fluid source as both a reservoir for fluid and as a regulator of fluid flow or fluid flow characteristics. As one non-limiting example, pressurized sheath fluid tanks utilized with FACS function both as a reservoir for an amount of sheath fluid and as a regulator with respect to the sheath fluid pressure and sheath fluid flow rate. If a greater or lesser sheath fluid pressure or sheath fluid flow rate is
15 desired, the pressure in the headspace of the sheath fluid tank may be correspondingly increased or decreased to achieve the desired value. However, use of the fluid source to perform a plurality of functions can impose a limit on constructional form of the fluid source.

Conventional delivery of fluids to a microfluidic device can have fluid flow
20 characteristics which change between the fluid source and the microfluidic device. As a non-limiting example, in the operation of a FACS using a pressurized sheath fluid tank, the operating pressure of the sheath fluid can be regulated by adjusting pressure of the gas in the headspace of the sheath fluid tank. However, the sheath fluid pressure at the nozzle of the FACS can be different than the sheath fluid pressure delivered from the sheath fluid tank requiring
25 compensation through further adjustment of the gas pressure in the headspace of the sheath fluid tank. The causes of the change in sheath fluid pressure change may be related to effects of hydrostatic pressure based on the difference in height between the sheath fluid tank (corresponding to the height of the sheath fluid) and the nozzle of the FACS or resistive forces in the fluid flow path between the sheath fluid tank and the nozzle of the FACS, or combination
30 of both. One source of resistive force in the fluid flow path can be a filter through which pressurized sheath fluid passes. The conventional manner of addressing this problem is to use a relatively large high volume filter, even though a FACS such as a MOFLO SX® having a 70 μ diameter nozzle orifice, consumes only about 350-380 milliliters (mL) of sheath fluid per hour. While use of such a filter reduces change in pressure across the filter, there is a corresponding

disadvantage in the dead volume space of the filter which makes clean-in-place procedures lengthy (more than 15 minutes and in most cases nearly 60 minutes).

Conventional delivery of fluids to microfluidic devices can have variation in one or more fluid flow characteristics in excess of the useful operating parameters of a particular microfluidic device or the method of analysis. Excess variation in fluid flow characteristics may be related to the fluid flow temperature, fluid flow pressure, fluid flow rate, amplitude or frequency of a fluid pressure waveform, amplitude or frequency of a fluid temperature waveform, amplitude or frequency of a fluid flow rate waveform. With respect to certain FACS and liquid chromatographs, variation in fluid flow characteristics has been conventionally addressed as above-described with the corresponding disadvantages.

The instant invention addresses each of these disadvantages in the conventional delivery of fluids to microfluidic devices for the purpose of regulating variation in fluid flow characteristics or increasing processing and analytical efficiency.

III. DISCLOSURE OF INVENTION

Accordingly, a broad object of the invention can be to provide a fluid flow characteristic regulator which can be utilized with any of a variety of microfluidic devices to isolate the function of providing an amount of fluid within a fluid source from the function of providing regulation of fluid flow characteristics of a fluid flow delivered to a microfluidic device.

Another broad object of the invention can be to provide a fluid flow characteristic regulator which operates to reduce the amount of variation in one or more fluid flow characteristics of a fluid flow such as fluid flow rate, fluid flow temperature, fluid flow pressure, amplitude or frequency of a fluid pressure waveform, amplitude or frequency of a fluid temperature waveform, amplitude or frequency of a fluid flow rate waveform.

Another broad object of the invention can be to provide a fluid flow characteristic regulator which functions in part to sterile filter the fluid flow with a reduced dead volume of about one fifth to about one twenty fifth of the conventional dead volume.

Another broad object of the invention can be to replace conventional pressurized fluid sources for FACS with an unpressurized fluid source fluidically coupled to a reciprocating piston pump with the fluid flow delivered to a fluid flow characteristic regulator which sufficiently reduces variation in the fluid flow delivered from the pump to allow sorting of particles such as cells or sperm cells based on difference in one or more a cell characteristics such as the amount of DNA between X chromosome bearing sperm cells and Y chromosome bearing sperm cells.

Naturally, further objects of the invention are disclosed throughout other areas of the specification, drawings, and claims.

IV. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 provides a block diagram of a generic embodiment of the invention.

Figure 2 provides a block diagram of hardware means and software means which may be
5 utilized to practice various embodiments of the invention.

Figure 3 is a perspective view of a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

Figure 4 is an exploded view of a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

10 Figure 5 is a plan view of a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

Figure 6 is a side view of a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

Figure 7 is a first end view of a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

15 Figure 8 is a second end view of a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

Figure 9 is a graph which plots volts generated by a Hall Effect sensor over distance between the Hall Effect sensor and a magnetic field.

20 Figure 10 is a block diagram of a particular embodiment of the invention which generates a regulated fluid flow delivered to a flow cytometer.

Figure 11 is a block diagram of a particular embodiment of the invention which generates a regulated fluid flow delivered to a flow cytometer having a plurality of nozzles each of which can generate droplets in the fluid flow delivered from the corresponding nozzle orifice.

25 Figure 12 is a histogram of sperm cells entrained in a fluid flow regulated in accordance with the invention differentiated into X-chromosome bearing and Y-chromosome bearing populations.

Figure 13 is a bivariate plot of sperm cells entrained in a fluid flow regulated in accordance with the invention differentiated into X-chromosome bearing and Y-chromosome bearing populations.

30 Figure 14 is a graph which plots event rates, coincidence rates, and sort rates over the period of time in which sperm cells are sorted into X-chromosome bearing and Y-chromosome bearing populations using a FACS which receives a fluid flow regulated with a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

35 Figure 15 is a graph which plots ratios of coincidence rate to event rate, sort rate to event rate, and sort rate to coincidence rate over the period of time in which sperm cells are sorted into

X-chromosome bearing and Y-chromosome bearing populations using a FACS which receives a fluid flow regulated with a particular embodiment of a fluid flow characteristic regulator.

V. MODE(S) FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Generally, a fluid processing system which includes both devices and methods for the delivery of fluids with reduced variation in one or more fluid flow characteristics. Specifically, a fluid flow characteristic regulator which provides a variable volume flow path in which a fluid flow can be continuously adjusted by a control fluid to regulate at least one fluid flow characteristic of the fluid flow within the variable volume flow path.

Definitions.

For the following defined terms, these definitions shall be applied, unless a different definition is given in the claims or elsewhere in this specification.

All numeric values herein are assumed to be modified by the term "about", whether or not explicitly indicated. For the purposes of the present invention, ranges may be expressed as from "about" one particular value to "about" another particular value. When such a range is expressed, another embodiment includes from the one particular value to the other particular value. The recitation of numerical ranges by endpoints includes all the numeric values subsumed within that range. A numerical range of one to five includes for example the numeric values 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5, and so forth. It will be further understood that the endpoints of each of the ranges are significant both in relation to the other endpoint, and independently of the other endpoint. When a value is expressed as an approximation by use of the antecedent "about," it will be understood that the particular value forms another embodiment. The term "about" generally refers to a range of numeric values that one of skill in the art would consider equivalent to the recited numeric value or having the same function or result.

For the purposes of the present invention, the term "a", "an", and "the" entity includes the plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus as a non-limiting example, "a fluid" refers to one or more of those fluids. As such, the terms "a" or "an", "one or more" and "at least one" can be used interchangeably herein.

Now referring primarily to Figure 1, embodiments of the invention can include a fluid source (1). In general, the fluid source (1) can be of any configuration capable of containing an amount of fluid (2). In certain applications, such as high pressure liquid chromatography the fluid source (1) can for example comprise a container (3) such as a bottle made of plastic or glass. In other applications, such as flow cytometry the fluid source (1) can for example be a

sheath fluid tank (4), a flexible bag (5) containing an amount of fluid (2), or a flexible bag (5) which inserts into the sheath fluid tank (4).

Depending on the application, the amount of fluid (2) contained within the fluid source (1) can be an amount of gas (6) or an amount of liquid (7). The amount of gas (6) can be one
 5 kind of gas such as argon, nitrogen, carbon dioxide, helium, oxygen, various kinds of hydrocarbons, or the like, or can be a mixture of two or more gases having similar or dissimilar partial pressures, atmospheric gases, or a gas which carries an amount of vapor such as water vapor, or the like. An amount of liquid (7) can be a liquefied gas such as liquefied petroleum gas, liquefied carbon dioxide, supercritical carbon dioxide, or a solvent such as water, an
 10 alcohol, an acid, a base, an organic solvent such as an ether, acetonitrile, acetone, ethyl acetate, benzene, carbon tetrachloride, diethyl ether, or the like, or a solvent containing an amount of solute such as a salt, a pH buffering salt, a sugar, a starch, a soluble polymer, an organic acid, a surfactant, an amino acid, a protein, a nucleotide, a nucleoside, a chelating agent, an antioxidant, carbon dioxide, oxygen, or the like, or a liquid containing particles such as inorganic particles,
 15 organic particles, or biological particles such as nucleic acids, peptides, proteins, cells, or sperm cells. As to certain embodiments of the invention the amount of fluid (2) can be a sheath fluid (8) for use in flow cytometry including without limitation aqueous solutions of tris(hydroxymethyl)aminomethane ("TRIS")(also known as TRIZMA®) base, (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid) ("HEPES") citric acid, fructose, physiological
 20 saline buffer which can contain sodium phosphate, potassium phosphate, sodium chloride, or the like, or as to other embodiments can be a mobile phase (9) for use in chromatography or microfluidic particle analysis. However, these examples are not intended to be limiting with regard to the numerous and wide variety of fluids (2) (whether an amount of gas or an amount of liquid) which can be contained by the fluid source (1) and utilized with embodiments of the
 25 invention.

Again referring primarily to Figure 1, embodiments of the invention can further include a fluid flow generator (10). The fluid flow generator (10) functions to generate a fluid flow (11) from the fluid source (1). The fluid flow generator (10) can for example be a liquid chromatography pump (12) such as a single piston, or a dual piston, proportioning valve, or
 30 other type of chromatography pump, or as to other applications, the fluid source (1) may be pressurized to generate the fluid flow (11) of the amount of fluid (2) from the fluid source (1) or an amount of pressure (13) which acts on a flexible bag (5) inserted within the fluid source (1).

Again referring primarily to Figure 1, embodiments of the invention can further include a control fluid source (14). Typically, the control fluid source (14) can comprise any manner of
 35 container capable of containing a control fluid (57) such as an amount of compressed gas (15) or

compressed liquid (16). As one non-limiting example, the control fluid source (14) can be a compressed gas cylinder (17) which can be obtained in numerous and varied configurations such as a K size (9.25 inches x 60 inches) compressed gas cylinder (17) having an internal volume of about 49.9 liters. Alternately, the control fluid source (14) can be an air compressor (18)(or the tank of the air compressor) such as an Ingersoll Rand Horizontal Electric Air Compressor Model #3000E20FP. The forgoing examples are not intended to be limiting with respect to the configuration or operation of the control fluid source (14) to contain a control fluid (57)(which depending upon the embodiment can be an amount of compressed gas (15) or compressed liquid (16)). The amount of compressed gas (15) can be one kind of gas such as argon, nitrogen, carbon dioxide, helium, oxygen, or can be a mixture of two or more gases having similar or dissimilar partial pressures, atmospheric gases, or the like. However, these examples of compressed gas (15) contained within the control fluid source (14) is not intended to be limiting with respect to the numerous and varied gases or mixtures of gases which can be utilized with particular embodiments of the invention.

Again referring primarily to Figure 1, the invention can further include a control fluid controller (19) coupled to the control fluid source (14). The control fluid controller (19) operates to control delivery of a control fluid flow (20) from the control fluid source (14) whether intermittent delivery or continuous delivery. The control fluid controller (14) depending upon the embodiment of the invention operates to adjust the pressure, volume, rate, temperature, or other control fluid characteristic (67) of the control fluid flow (20)(whether a control gas flow (21) or a control liquid flow (22) intermittently or continuously delivered from the control fluid source (14).

As to particular embodiments of the invention, the control fluid controller (19) can be a manual fluid controller (56) coupled to the control fluid controller (19) to control delivery of the control fluid (57) whether an amount of compressed gas (15) or an amount of compressed liquid (16)) from the control fluid source (14) as to volume, rate, pressure, temperature, or the like. As a non-limiting examples, manual fluid controllers (56) suitable for use with the invention include Seimens gas pressure regulator Model Number 41-100 or Parker Pneutronics gas pressure regulator Model Number VSOEPC1 0-5 0-100 (Parker Hannifin Corporation, Hollis, New Hampshire).

As to other particular embodiments of the invention, the control fluid controller (19) can be part of a microfluidic instrument (176) such as a liquid chromatograph (23) or a flow cytometer (24). With respect to certain flow cytometers (24), such as the Beckman Coulter MOFLO SX[®] or MOFLO XDP[®], the control fluid controller (19) can be a gas pressure controller (27) of the flow cytometer (24) which conventionally operates to establish and

maintain a gas pressure within one or more sheath fluid tank(s) for the delivery of sheath fluid (8) to the flow cytometer (24) or within a particle source for delivery of a sample fluid containing a plurality of particles to the flow cytometer (24). The gas pressure controller (27) of a flow cytometer (24) can be modified and programmed for utilization as described below.

5 Now referring primarily to Figures 1 and 2, embodiments of the invention can further include a computer (31). The computer having at least one processing unit (32), a memory element (33), and a bus (34) which operably couples components of the computer (31), including, without limitation the memory element (33) to the processing unit (32). The computer
10 (31) may be a conventional computer, a distributed computer, or any other type of computer which may contain all or a part of the elements described or shown to accomplish the functions described herein; the invention is not so limited. The processing unit (32) can comprise without limitation one central-processing unit (CPU), or a plurality of processing units which operate in parallel to process digital information, or a digital signal processor (DSP) plus a host processor, or the like. The bus (34) can be without limitation any of several types of bus configurations
15 such as a memory bus or memory controller, a peripheral bus, and a local bus using any of a variety of bus architectures. The memory element (33) can without limitation be a read only memory (ROM)(35) or a random access memory (RAM) (36), or both. A basic input/output system (BIOS)(37), containing routines that assist transfer of data between the components of the computer (31), for example during start-up, can be stored in the memory element (33). The
20 computer (31) can further include a hard disk drive (38) for reading from and writing to a hard disk (39), a magnetic disk drive (40) for reading from or writing to a removable magnetic disk (41), and an optical disk drive (42) for reading from or writing to a removable optical disk (43) such as a CD ROM or other optical media which for brevity are not described in detail as each sufficiently described for a person of ordinary skill in the art to make and use the numerous and
25 varied embodiments of the invention.

The hard disk drive (38), magnetic disk drive (40), and optical disk drive (42) can be connected to the bus (34) by a hard disk drive interface (44), a magnetic disk drive interface (45), and an optical disk drive interface (46), respectively. The drives and their associated computer-readable media can provide nonvolatile storage of computer-readable instructions,
30 data structures, program modules and other data for the computer (31). It can be appreciated by those skilled in the art that any type of computer-readable media that can store data that is accessible by a computer, such as magnetic cassettes, flash memory cards, digital video disks, Bernoulli cartridges, random access memories (RAMs), read only memories (ROMs), or the like, may be utilized in embodiments of the invention.

35 The computer (31) can further include an operating system (47) and a control fluid

controller application (48) which can be stored on or in the hard disk (39), magnetic disk (40), optical disk (42), or memory element (33) or alternately the functionalities of the control fluid controller application (48) may be implemented as an application specific integrated chip (ASIC) or field programmable gate array (FPGA), or the like. The control fluid controller application (48) loaded onto the computer (31) produces a machine, such that the instructions which execute on the computer (31) or other programmable data processing apparatus implement the functions specified in the flowchart block or blocks shown in the figures and further described herein.

Accordingly, functional blocks of the block diagrams and flowchart illustrations support combinations of means for performing the specified functions, combinations of steps for performing the specified functions, and program instruction means for performing the specified functions. It will also be understood that each functional block of the block diagrams and flowchart illustrations, and combinations of functional blocks in the block diagrams and flowchart illustrations, can be implemented by either special purpose hardware based computer systems which perform the specified functions or steps, or suitable combinations of special purpose hardware and computer instructions.

It should be appreciated that the particular implementations shown and described herein are illustrative of the invention and its best mode and are not intended to otherwise limit the scope of the present invention in any way. Indeed, for the sake of brevity, conventional data networking, application development and other functional aspects of the systems (and components of the individual operating components of the systems) may not be described in detail herein. Furthermore, the connecting lines shown in the various figures contained herein are intended to represent exemplary functional relationships and/or physical couplings between the various elements. It should be noted that many alternative or additional functional relationships or physical connections may be present in a practical data encoding-decoding system.

A computer user (49) can enter commands and information into the computer (31) through input devices (50) such as a keyboard and a pointing device such as a mouse. Other input devices (50) may include a microphone, joystick, game pad, satellite dish, scanner, or the like. These and other input devices (50) are often connected to the processing unit (32) through a serial port interface (51) that can be coupled to the bus (34), but may be connected by other interfaces, such as a parallel port, game port, or a universal serial bus (USB). A monitor (52) or other type of display device can also be connected to the bus (34) via interfaces such as a video adapter (53), or the like. In addition to the monitor (52), the computer (31) can further include peripheral output devices (54), such as speakers and printers.

A "click event" occurs when the computer user (49) operates at least one function of the control fluid controller application (48) or other program or other application function, through an action or the use of a command which for example can include pressing or releasing a mouse button while a pointer element is located over a control icon displayed on the monitor (52).

5 However, it is not intended that a "click event" be limited to the press and release of the button on a mouse while a pointer element is located over a control icon. Rather, the term "click event" is intend to broadly encompass any action or command by the computer user (49) through which a function of the operating system (47) or control fluid controller application (48), or other program or application is activated or performed, whether through clickable selection of one or a plurality of control icon(s) or by computer user (49) voice command, keyboard stroke(s), mouse
10 button, touch screen, touch pad, or otherwise.

While the computer (31) shown in Figure 1 can be utilized to practice the invention including the best mode, it is not intended that the description of the best mode of the invention or any preferred embodiment of the invention be limiting with respect to the utilization of a wide
15 variety of similar, different, or equivalent computer means or network means to practice embodiments of the invention which include without limitation hand-held devices, such as personal digital assistants or camera/cell phone, multiprocessor systems, microprocessor-based or programmable consumer electronics, network PCs, minicomputers, mainframe computers, PLCs, or the like.

20 Again referring primarily Figures 1 and 2, as to particular embodiments of the invention the computer (31) and the control fluid controller application (48) and the control fluid controller (19) can be a part of a microfluidic instrument (176) such as an high pressure liquid chromatograph (23) or flow cytometer (24) such as a REFLECTION™ or a MOFLO® flow
25 cytometer, MOFLO® SX flow cytometer, or MOFLO® XDP flow cytometer; however, these specific examples are not intended to be limiting with respect to the numerous and varied kinds of microfluidic instruments (176), liquid chromatographs (23) or flow cytometers (24) which can include the computer (31) having software applications (55) which can be utilized to activate the functions of a control fluid controller (19) to allow intermittent or continuous delivery of the control fluid (57) (such as amount of compressed gas (15) or an amount of compressed liquid
30 (16)) from the control fluid source (14) as above described.

As to other embodiments of the invention, the computer (31) can be separate from the microfluidic instrument (176) such as those above-described, and can be loaded with the control fluid controller application (48). The control fluid controller application (48) loaded on the computer (31) can be executed to implement the functions of the control fluid controller (19) to
35 regulate intermittent or continuous delivery of the control fluid (57)(whether an amount of

compressed gas (15) or an amount of compressed liquid (16)) from the control fluid source (14). Alternately, the computer (31) loaded with the control fluid controller application (48) and the control fluid controller (19) can be one piece or one unit.

Now referring primarily to Figures 1 and 3-8, embodiments of the invention can further include a fluid flow characteristic regulator (58). The fluid flow characteristic regulator (58) can operate to receive a fluid flow (11) of an amount of fluid (7) from the fluid source (1)(regardless of the kind of fluid flow generator(10) utilized to generate the fluid flow (11)). The fluid flow (11) received by the fluid flow characteristic regulator (58) can have one or more fluid flow characteristics (59). The term "fluid flow" as to embodiments of the invention can include a continuous or a variable or an intermittent flow of an amount of fluid (2) from the fluid source (1) without limitation on volume, rate, pressure, duration, or the like. The fluid flow (11) with respect to certain applications may be intermittent with the fluid flow (11) having a range between zero and a particular flow rate value or may be variable within the practical operating limits of a particular instrument such as an high pressure liquid chromatograph (23) or flow cytometer (24) or may be continuous with lesser or greater variation in a particular one of the fluid flow characteristics(59); however, the term "fluid flow" is not intended to be limited by these particular examples. The term "fluid flow characteristic(s)" as to embodiments of the invention means one fluid flow characteristic (59) or a combination of fluid flow characteristics (59) of a fluid flow (11) at least one of which can be regulated or altered within the fluid flow characteristic regulator (58). The one or more fluid flow characteristics (59) of a fluid flow (11) that can be regulated or altered within the fluid flow characteristic regulator (58) can be fluid flow temperature, fluid flow pressure, fluid flow rate, amplitude or frequency of a fluid pressure waveform, amplitude or frequency of a fluid temperature waveform, amplitude or frequency of a fluid flow rate waveform. However, this list of particular fluid flow characteristics (59) is not meant to be limiting with regard the fluid flow characteristics (59) which can be regulated or altered within the fluid flow characteristic regulator (58). As one non-limiting example, the fluid flow generator (10) may generate pulsation in the fluid flow (11) received by the fluid flow characteristic regulator (58), the pulsation having a particular wave form(s) of particular frequency and amplitude. The fluid flow characteristics (59) of the pulsation in the fluid flow (11) can be regulated or altered within the fluid flow characteristic regulator (58), as below described. Specifically, fluid flow characteristics (59) can include the pressure wave form and flow rate waveform (variation in fluid flow pressure or fluid flow rate) generated by operation of a dual piston liquid chromatography pump (12) such as a Jasco Intelligent HPLC Pump Model Number PU-2086 or 2087, Jasco Corporation, 2967-5, Ishishkwawa-cho, Hachioji, Tokyo, Japan. Additionally, the actual level of at least one fluid flow characteristic (59) can be assessed

or measured for comparison with a pre-determined level (or desired level) of the same at least one fluid flow characteristic (59), as described below.

Again referring primarily to Figures 1, and 3-8, embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58) can have a configuration which defines an internal chamber (60).

- 5 The internal chamber (60) of the fluid flow characteristic regulator (58) can have a configuration which defines a fluid flow path (61) in which an amount of fluid (2) received from the fluid source (1) flows between a fluid flow inlet (62) and a fluid flow outlet (63)(fluid flow (11)). The internal chamber (60) of the fluid flow characteristic regulator (58) further defines a control fluid flow path (64) in which an amount of control fluid (57) received from the control fluid
- 10 source (14) flows between a control fluid inlet (65) and a control fluid outlet (66)(control fluid flow (20)). In general, embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58) are configured to provide a fluid flow path (61) and a control fluid path (64) located within the fluid flow characteristic regulator (58) which allows one or more of the fluid flow characteristics (59) of the fluid flow (11) to be responsive to one or more of the control fluid flow characteristics (67)
- 15 of the control fluid flow (20) as the amount of control fluid (57) flows between the control fluid inlet (65) and the control fluid outlet (66) and the amount of fluid (2) flows between the fluid flow inlet (62) and the fluid outlet (63).

- Certain embodiments of the invention may only have a control fluid inlet (65) coupled to the fluid flow characteristic regulator (58) with the control fluid path (64) being closed end. In
- 20 these embodiments, the control fluid outlet (66) can comprise a pressure release valve, or drain valve, a bleed valve, or the like, coupled to fluid flow characteristic regulator (58) or to the control fluid controller (19) regulated by the control fluid controller (19) to maintain a desired level of at least one control fluid characteristic (67).

- Again referring primarily to Figure 1, embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58) can further include a flexible barrier (68) which fluidically isolates the fluid flow path (61) from the control fluid flow path (64). As a non-limiting example, the embodiments of the invention shown in Figures 1 and 3-8 utilize a flexible barrier (68) comprising a substantially planar sheet of flexible material having a thickness which disposes a first barrier surface (69) and a second barrier surface (70) in substantially opposed planar relation. The first flexible
- 25 barrier surface (69) in part defines the configuration of the fluid flow path (61) and the second flexible barrier surface (70) in part defines the configuration of the control fluid flow path (64). The first flexible barrier surface (69) engages the fluid flow (11) in part or in the entirety along the distance of the fluid flow path (61) between the fluid flow inlet (62) and the fluid flow outlet (63). The second barrier surface (70) engages the control fluid flow (20) in part or in the entirety
- 30 along the distance of the control fluid flow path (64) between the control fluid inlet (65) and the
- 35

control fluid outlet (66)(or as to those embodiments which only provide a control fluid inlet (65) the second barrier surface). Typically, the flexible barrier (68) will be configured from an inelastic flexible material substantially impermeable to the fluid flow (11) and the control fluid flow (20) within the fluid flow characteristic regulator (58) and which can deformed or displaced without any substantial stretching to a lesser or greater extent in response to the load exerted on either the first barrier surface (69) or the second barrier surface (70) by the fluid flow (11) or the control fluid flow (20). As to certain embodiments, the flexible barrier (68) does not store sufficient energy from receiving the load to return to its original shape. Rather, the flexible barrier (68) can be made of an inelastic flexible material which deforms or displaces away from the fluid flow (11) or the control fluid flow (20) whichever exerts the greater pressure. By providing an inelastic flexible material as above described, the flexible barrier (68) does not resist the load exerted by the fluid flow (11) or the control fluid flow (20) but deforms based upon the relative loading to alter the configuration of the fluid flow path (61) or the control fluid flow path (64). Without limiting the forgoing, the flexible barrier (68) of an inelastic flexible material can be generated from a low density polyethylene.

Now referring to Figures 1 and 4, a particular non-limiting embodiment of the fluid flow characteristic regulator (58) provides an internal chamber (60) which includes a fluid flow path (61) having between the fluid flow inlet (62) and the fluid flow outlet (63) a volume of between about 15 milliliters ("mL") and about 35 mL and a control fluid flow path (64) of between about 100 mL and about 200 mL. As show in Figure 4, the configuration of the control fluid flow path (64) and the configuration of fluid flow path (61) in plan view can be oval. Particular embodiments of the invention can provide each of the fluid flow path (61) and the control fluid flow path (64) with an oval constructional form in plan view having a length (75) in the range of about 5 inches to about 9 inches and a width (76) in the range of about 1 inch to about 3 inches. The side wall (71) of the fluid flow path (61) in the oval constructional form can be substantially vertical having a height (72) in the range of between about one-sixteenth of an inch and about three eights of an inch. The side wall (73) of the control fluid flow path (64) in the oval constructional form can be substantially vertical having a height (74) in the range of between about one-half inch and about one inch. These particular volume and dimensional relations between the fluid flow path (61) and the control fluid flow path (64) are not intended to be limiting but are intended to provide sufficient description from which the person of ordinary skill in the art can make an use a numerous and wide variety of embodiments of the fluid flow characteristic regulator.

Again referring primarily to Figures 1 and 4, another non-limiting embodiment of the fluid flow characteristic regulator (58) configured for utilization with high performance liquid

chromatographs (23) or flow cytometers (24) can provide the fluid flow path (61) and the control fluid flow path (64) having an oval constructional form in plan view of about seven and one-quarter inches in length (75) and about three and one-quarter inches in width (76). The side wall (71) of the oval constructional form of the fluid flow path (61) being substantially vertical and having a height (72) of about one-eighth inch and the side wall (73) of the control fluid flow path (64) having a height (74) of about three-quarters inch. The volume of the fluid flow path (61) of this particular configuration being about 25 milliliters and the volume of the control fluid flow path (64) being about 180 milliliters. Again, the dimensional relations are not intended to be limiting but to provide sufficient guidance of one of ordinary skill in the art to make a numerous and wide variety of embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58) which can have a fluid flow path (61) and control fluid flow path (64) which may be of similar constructional form or substantially different constructional form for example cylindrical, rhombus, rectangular, or the like.

Now referring primarily in Figures 1 and 4, the flexible barrier (68) can be sealably engaged between a first regulator portion (77) having an internal surface (78) which defines the configuration of control fluid path (64) and a second regulator portion (79) having an internal surface (80) which defines the configuration of the fluid flow path (61). Sealable engagement of the flexible barrier (68) between the first regulator portion (77) and the second regulator portion (79) can be achieved by use of a plurality of mechanical fasteners (81) which operate to sufficiently urge the surfaces of the flexible barrier (68) against the corresponding surfaces of the first regulator portion (77) and the second regulator portion (79). While the plurality of mechanical fasteners (81) utilized with the embodiment of the invention shown in Figure 3 comprise a plurality of spirally threaded fasteners such as Allen head screws; the invention is not so limited and the mechanical fasteners (81) can be for example bolts with nuts with spirally mated threads, compression clamps, or the like. As to certain embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58), a first seal element (82) can be located between the engaged surfaces of the second regulator portion (79) and the corresponding engaged surface of the flexible barrier (68). Similarly, a second seal element (83) can be located between the engaged surfaces of the first regulator portion (77) and the corresponding engaged surface of the flexible barrier (68).

Again referring primarily to Figure 4, the embodiment of the fluid flow characteristic regulator (58) shown provides a pair of fluid flow inlets (62) and a pair fluid flow outlets (63); however, the invention is not so limited. As to particular embodiments of the invention, one fluid flow inlet (62) and one fluid flow outlet (63) can be provided, or one fluid flow inlet (62) and two fluid flow outlets (63) can be provided, or two fluid flow inlets (62) and one fluid outlet

(63) can be provided, or a greater or lesser number of fluid flow inlets (62) or fluid flow outlets (63) can be provided in various permutations or combinations depending upon the application.

Similarly, the particular embodiment of the fluid flow characteristic regulator (58) shown in Figure 3 provides a pair of control fluid flow inlets (65) and a pair control fluid flow outlets (66); however, the invention is not so limited. As to particular embodiments of the invention, one control fluid flow inlet (65) and one control fluid flow outlet (66) can be provided, or one control fluid flow inlet (65) and two control fluid flow outlets (66) can be provided, or two control fluid flow inlets (65) and one control fluid outlet (66) can be provided, or a greater or lesser number of control fluid flow inlets (65) or control fluid flow outlets (66) in various permutations or combinations depending upon the application.

Now referring specifically to Figure 4, as to certain embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58), the pair of fluid flow inlets (62) can be utilized as a temperature control fluid inlet (186) and a temperature control fluid outlet (187) having a temperature control fluid path (188)(in broken lines) disposed between in which a temperature control fluid (189) can flow to regulate the temperature of the fluid flow characteristic regulator (58). The pair of fluid flow outlets (63) can correspondingly function as a fluid flow inlet (62) and a fluid flow outlet (63) of the fluid flow path (61).

Particular embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58), can further include a fluid flow filter (190). The fluid flow filter (190) as shown in Figure 4 can have a circular configuration; however, the invention is not so limited. The second regulator portion (79) can have a configuration which sealably engages proximate the filter perimeter (191). Sealable engagement of the fluid flow filter (190) with the second regulator portion (79) results in fluid flow (11) which passes through the fluid flow filter (190) prior to entry into the fluid flow path (61) of the fluid flow characteristic regulator (58) which can remove pathogens and particles from the fluid flow (11). Embodiments of the fluid flow filter (190), can have two micrometer pores. As a non-limiting example, a suitable fluid flow filter (190) can be obtained from Meissner Filtration Products, Inc. Part No. SM0.2-25-1S having a circular configuration with an active filter area of about four square centimeters. The second regulator portion (79) can be further configured to receive a frit (192) of porous plastic or glass which can be located adjacent the fluid flow filter (190) to provide support for the fluid flow filter (190). The fluid flow (11) can pass through the fluid flow filter (190) and the adjacent frit (192) prior to entry into the fluid flow path (61). A spacer element (193) can disposed between the frit (192) and the first barrier surface (69). Sealable engagement of the first regulator portion (77) and the second regulator portion (79) with the corresponding portions of the opposed first barrier surface (69) and the second barrier surface (70) can also produce sealable engagement of the first barrier surface (69)

with the corresponding surfaces of the spacer element (193). The spacer element (193) can further include a spacer outlet (194) through which the filtered fluid flow (11) passes to enter the fluid flow path (61) of the fluid flow characteristic regulator (58).

Again referring primarily to Figure 4, the embodiment of the fluid flow characteristic regulator (58) shown further provides a fluid flow inlet adapter (84) having an adaptor body (85) having a first adapter end (86) having a spiral thread for rotatable engagement with a mated spiral thread of the fluid flow inlet (62) of the second regulator portion (79). The fluid flow inlet adapter body (85) having a second adapter end (87) having a spiral thread for rotatable engagement with a mated spiral thread of a fluid flow conduit adapter (88) of a fluid flow conduit (89) which provides a fluid flow path (61) between the fluid flow generator (10) and the fluid flow characteristic regulator (58). While the fluid flow inlet adapter body (85) shown in Figure 4 shows the first adapter end (86) and the second adapter end (87) having a spiral thread; the invention is not so limited, and any manner of engagement between the fluid flow inlet (62) and the fluid flow inlet adapter (84) which provides a substantially fluid tight seal can be utilized including a weld, spin weld, compression fitting, mated spiral threads, quick disconnect fittings, or the like. As to certain embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58), the second regulator portion (79) of the fluid flow characteristic regulator (58) may have two or more fluid flow inlets (62) and only one fluid flow inlet (62) may be used in a particular application with the other fluid flow inlets (62) engaged with a plug element (90) having a plug end (91) including as a non-limiting example, a spiral thread for rotatable engagement with the unused fluid flow inlets (62).

Similarly, the embodiment of the fluid flow characteristic regulator (58) shown in Figure 4 further provides a control fluid flow inlet adapter (92) having an adaptor body (93) having a first adapter end (94) having a spiral thread for rotatable engagement with a mated spiral thread of the control fluid flow inlet (65) of the first regulator portion (77). The control fluid flow inlet (65) adapter body (93) has a second adapter end (95) which can have a spiral thread for rotatable engagement with a mated spiral thread of a control fluid flow conduit adapter (96) of a control fluid flow conduit (97) which provides a control fluid flow path (64) between the air pressure controller (19) and the fluid flow characteristic regulator (58). While the control fluid flow inlet (65) adapter bodies (93) shown in Figure 4 provide a first adapter end (94) and a second adapter end (95) having a spiral thread; the invention is not so limited and any manner of engagement between the control fluid flow inlet (62) and the control fluid flow inlet adapter (92) which provides a substantially fluid tight seal can be utilized including a weld, spin weld, compression fitting, mated spiral threads, or the like. As to certain embodiments of the fluid flow characteristic regulator (58), the first portion (77) of the fluid flow characteristic regulator (58)

may have two or more control fluid flow inlets (62) and only one control fluid flow inlet (62) may be used in a particular application with the other control fluid flow inlets (62) engaged with a plug element (90) having a plug end (91) including a spiral thread (or other configuration matable with the control fluid inlet (62)) for rotatable engagement with the unused fluid flow inlets (62).

Again referring to Figure 4, embodiments of the a fluid flow characteristic regulator (58) can similarly include one or more fluid flow outlet adapters (98) and the one or more control fluid outlet adapters (99) each having a corresponding adaptor body (100) having corresponding first adapter end (101) and second adapter end (102) having a similar numerous and wide variety of constructional forms which allow substantially fluid tight engagement with one or more of the fluid flow outlets (63) and one or more of the control fluid flow outlets (66) and substantially fluid tight engagement with one or more corresponding fluid flow outlet conduits (103) or one or more control fluid outlet conduits (104).

Now referring primarily to Figure 1, particular embodiments of the invention can further include one or more fluid flow variation sensor(s)(105) each of which function to generate a fluid flow variation signal (106) which varies based upon sensed variation in the fluid flow (11) in the fluid flow path (61) within the fluid flow characteristic regulator (58). Variation in the fluid flow (11) in the fluid path (61) within the fluid flow characteristic regulator (58) can include as non-limiting examples variation in fluid flow volume of the fluid flow (11), variation in height of the fluid flow (11) in the fluid flow path (61), variation in temperature of the fluid flow (11), variation in pressure of the fluid flow (11), or the like.

Again referring primarily to Figure 1, as to the particular non-limiting embodiment of the invention shown, the fluid flow variation sensor (105) can function to generate a fluid flow variation signal (106) which varies based upon sensed movement (107) of the flexible barrier (68). The flexible barrier (68) can move in response to variation in the fluid flow (11) in the fluid flow path (61) which engages the first barrier surface (69). Movement of the flexible barrier (68) includes movement, displacement, travel, flexure, deformation, positional change, or the like.

Now referring primarily to Figures 1 and 2, a non-limiting example of a fluid flow variation sensor (105) which can generate a fluid flow variation signal (106) based upon sensed movement (107) of the flexible barrier (68) includes a Hall Effect sensor (108). Hall Effect sensors (108) consume a small amount of electrical current (109) and when consuming current, their electrical resistance (110) can be changed by magnetic field forces (111). The variation in polarity and strength of the magnetic field (111) can correspondingly generate variation in the electrical resistance (110) in the Hall Effect sensor (108) and a corresponding difference

between the ingoing voltage (112) and the out going voltage (187) of a Hall Effect sensor (108) can be converted from an analog signal (113) to a digital signal (114) by an analog to digital converter (115). The resulting digital signal (114) can be received and assessed by the control fluid controller application (48)(see Figure 2) served by the computer (31). In part, the control fluid controller application (48) provides a fluid flow variation signal analyzer (116) which functions to receive and analyze the digital signal (114) and generates continuous stream of voltage variation values (117) which correspond to the difference between the ingoing voltage (112) and the out going voltage (187) of the Hall Effect sensor (108). The control fluid controller application (48) can further provide a voltage variation value matching element (118) which functions to receive voltage variation values (117) and further functions to continuously or intermittently match the voltage variation values (117) with corresponding control fluid adjustment values (119). The control fluid adjustment values (119) can include depending upon the embodiment of the invention gas pressure adjustment values, gas volume adjustment values, gas delivery rate values, or the like. A control fluid delivery adjustment element (120) can function to receive control fluid adjustment values (119) and further functions in response to generate continuously or intermittently control fluid delivery adjustment values (121) receivable by the control fluid controller (19). Based on received control fluid delivery adjustment values (121), the control fluid controller (19) operates to intermittently or continuously adjust control fluid characteristics (67) (volume, pressure, rate, temperature, or the like) of the amount of control fluid (57) delivered from the control fluid source (14). The amount of control fluid (57) having control fluid characteristics (67) adjusted by the control fluid controller (19) can be received by the control fluid flow path (64) within the first regulator portion (77) to act directly upon the fluid flow (11) in the fluid flow path (61) or indirectly act upon the fluid flow (11) in the fluid flow path (61) by acting upon the flexible barrier (68).

As to certain embodiments, the control fluid (57) can be an amount of gas (15) regulated at constant gas pressure by the control fluid controller (19) such that the fluid flow (11) in the fluid flow path (61) is held at a constant flow rate by displacement of the flexible barrier (68). As the fluid flow (11) generated by displacement of flexible barrier (68) exhausts the amount of fluid in the fluid flow path (61), the sensed displacement of the flexible barrier (68) by the fluid flow variation sensor (105) results in generation of voltage variation values (117) which can be utilized to regulate operation of a high pressure liquid chromatography pump (12)(or other pump) to refresh the amount of fluid in the flow path (61) of the fluid flow characteristic regulator (58). In this manner, fluid flow (11) from the fluid flow characteristic regulator (58) can have a constant flow rate, while the incoming fluid flow (11) entering the fluid flow

79

characteristic regulator (58) into fluid flow path (61) can have a variable fluid flow (11) corresponding the operation of the high pressure liquid chromatography pump (12).

Again referring primarily to Figure 1, as to those particular embodiments of the invention which include a Hall Effect sensor (108) and a flexible barrier (68), the Hall Effect sensor (108) can be mounted on the second barrier surface (70) of the flexible barrier (68) or on the internal surface (78) of the first regulator portion (77) (or can be fixed to a support extending from the internal surface (78) of the first regulator portion (77) toward the flexible barrier (68)) depending on the application. A magnetic material (122) capable of generating sufficient magnetic field forces (111) to alter electrical resistance (110) of the Hall Effect sensor (108) can be mounted on the second barrier surface (70) of the flexible barrier (68) or on the internal surface (78) of the first regulator portion (77) (or can be fixed to a support extending from the internal surface (78) of the first regulator portion (77) toward the flexible barrier (68)). The magnetic material (122) and the Hall Effect sensor (108) as to the particular embodiment can be mounted in opposed relation a distance apart (123). As the flexible barrier (68) moves in response to the control fluid flow (20) within the control fluid flow path (64), the distance (123) between the magnetic material (122) and the Hall Effect sensor (108) correspondingly increases or decreases with a corresponding increase or decrease in the electrical resistance (110) of the Hall Effect sensor (108) and a corresponding increase or decrease in voltage (112) as above described. The fluid flow variation signal (106) can be carried to the computer (31) or other voltage indicator (126) as above described a signal circuit element (127). As to those embodiments of the invention without a flexible barrier (68), the Hall Effect sensor (108) can be mounted on the internal surface (78) of the first regulator portion (77) and the magnetic material (122) can further include a float (124) responsive to change in the height of the fluid flow (11) within the fluid flow path (61).

Now referring primarily to Figure 1, embodiments of the invention can further provide a power source (124) and if necessary a power converter (125) (for example, to convert 120 volts alternating current to 4.5 volts direct current) and other electrical circuit elements (177) to provide electrical current (109) to the fluid variation sensor (105) (including those embodiments of the invention which include a Hall Effect sensor (108)). The fluid flow characteristic regulator (58) can further provide a plug (128) having fluidically sealable a passage through which electrical circuit elements (177) signal circuit elements (127) can pass.

Now referring primarily to Figure 9, which provides a plot of distance (178) between a magnetic material (122) and a Hall Effect sensor (108) and volts (112) generated by the Hall Effect sensor (108). As can be understood from the plot, the greater the distance from the magnetic material (122) (the weaker the magnetic forces (111)) the lesser the magnitude of the

voltage (112) generated by the Hall Effect sensor (108). While particular examples of the invention are described utilizing a Hall Effect sensor (108), it is not intended to be limiting with respect to the wide variety of fluid flow variation sensor(s)(105) and temperature variation sensors (129) that can be used in alternate embodiments of the invention including without
5 limitation light emitting diode distance measurement, ultrasonic distance measurement, optical distance measurement, fluid tapping, displacement sensors, micro-sized temperature sensors, or the like.

Now referring primarily to Figure 10, certain embodiments of the fluid processing system which in part include the above described fluid flow characteristic regulator (58) can
10 further include a flow cytometer (24). The flow cytometer (24) can be fluidically coupled to the fluid flow outlet (63) of the fluid flow characteristic regulator (58). The fluid flow (11) from the fluid flow outlet (63) can comprise a sheath fluid stream (131). A particle source (132) can entrain a plurality of particles (133) in a sample fluid stream (134). The sample fluid stream (134) entraining a plurality of particles (133) joins the sheath fluid stream (131) in a nozzle
15 (135) of the flow cytometer (24) as a coaxial laminar flow (136) with the sample fluid stream (134) surrounded by the sheath fluid stream (131). The coaxial laminar flow (136) exits a nozzle orifice (137) and can be established below the nozzle (135) as a fluid stream (138) entraining the plurality of particles (133).

The nozzle (135) can be made responsive to an oscillator (139)(see Figure 10 broken
20 lines). Oscillation of the nozzle (135) can perturb the fluid stream (8) to establish a steady state oscillation of the fluid stream (138). One non-limiting example of an oscillator (139) capable of perturbing the fluid stream (138) directly or indirectly by oscillation of the nozzle (135) can be a piezoelectric crystal. The oscillator (139) may have an adjustable oscillation frequency that can be adjusted to perturb the stream at different frequencies. Steady state oscillation of the fluid
25 stream (138) can be established in a condition such that droplets (140) are formed and break away from a contiguous part of the fluid stream (138). When the fluid stream (138) is established in this steady state fashion, a stable droplet break-off point (141) can be generated.

The fluid stream (138) in steady state oscillation can be interrogated with one or more light beams (142) (such as one or more laser beams emitted from a light emission source
30 (143)). The one or more light beams (142) can pass through a beam shaping optics (144) to configure the shape of the light beams (142) and focus the light beams (142) on the fluid stream (138). An amount of light (145) emitted or reflected from one of the plurality of particles (133) in the interrogated fluid stream (138) can be received by one or more photoreceivers (146). The photoreceivers (146) convert amount of light (147) received into a signal (148) (whether analog,
35 analog converted to digital, or digital) which varies whether in frequency, amplitude, or both

frequency and amplitude) based upon differences in at least one particle characteristic (149) among the plurality of particles (133). The plurality of particles (133) can be biological particles such as cells, sperm cells, organelles, chromosomes, deoxyribonucleic acids (DNA), ribonucleic acids (RNA), DNA fragments, RNA fragments, proteins, protein fragments, peptides, oligonucleotides, or the like, but can also include non-biological particles such as beads, styrene beads, or the like, or as mixtures of biological particles, mixtures of non-biological particles, or mixtures of biological and non-biological particles. The term "at least one particle characteristic" for the purposes of this invention means at least one part, component, or differentially modified part or component common to at least a portion of the plurality of particles (133) entrained in the fluid stream (134) which varies in kind or amount between the plurality of particles (133).

Now referring primarily to Figure 10, the flow cytometer (24) can further include a computer (31) as above described which executes the functions of a particle analysis application (150) which in part provides a signal analyzer (151) which intermittently or continuously converts the signal (148) produced by interrogation of the fluid stream (138) into a data representation (152) of occurrence or detection of at least one particle characteristic (149) in the plurality of particles (133) interrogated. The data representation (152) can be continuously or intermittently displayed as a viewable data representation (153)(see for example Figures 12 and 13) on a monitor (52) (see Figure 2) or updated upon elapse of a short interval of time such as 100 milliseconds.

Certain embodiments of the signal analyzer (151) can further function to establish parameters and timed events by which the plurality of particles (133) can be separated, parsed or divided based upon the presence, absence, or amount of the at least one particle characteristic (149). A flow cytometer (24) such as a MOFLO[®] SX can further separate or sort the plurality of particles (133) into, discreet sub-populations based upon variation of at least one particle characteristic (149). Subsequent to exiting the nozzle orifice (137), the fluid stream (138) can break into droplets (140) each of which can contain a corresponding one each of the plurality of particles (133). Based on the above-described analysis of each of the plurality of particles (133) in the fluid stream (138), the droplets (140) can be differentiated based on the at least one particle characteristic (149) and separated by applying a charge (154) (whether positive or negative) to each one of the droplets (140) analyzed and then deflecting the trajectory of each of the droplets (140) by passing the droplets (140) through a pair of charged plates (155)(156). The trajectory of the positively charged droplets (157) can be sufficiently altered for delivery to a first container (158) and the trajectory of the negatively charged droplets (159) can be

sufficiently altered for delivery to a second container (160). Uncharged droplets (161) are not deflected and can be delivered to a third container (162) (or to a waste stream).

As a non-limiting example, the plurality of particles (133) can be a plurality of sperm cells (163) and the at least one particle characteristic (149) can be the amount of deoxyribonucleic acid ("DNA") (164) contained in each of the plurality of sperm cells (163). The amount of DNA (164) can vary based upon whether the particular one of the plurality of sperm cells (163) contains an X chromosome (165) or a Y chromosome (166). The X chromosome (165) contains a greater amount of DNA (164) than the corresponding Y chromosome (166) regardless of the male mammal from which the plurality of sperm cells (163) is obtained. The DNA (164) can be stained by exposure to an amount of stain (167) (for example, Hoescht 33342 dye or DNA minor groove binders such as bis-benzamides, oligocarboxamides, polyamides, peptide nucleic acids, locked nucleic acids, or the like) and in response to interrogation with a light beam (142) (such as a laser beam) can emit an amount of light (145). Sperm cells (163) which bear an X chromosome (165) typically emit a greater amount of light (145) than sperm cells (163) bearing a Y chromosome (166) because each X chromosome (165) contains a greater amount of stained DNA (164) than a Y chromosome (166). The photoreceiver (146) can convert the amount of emitted light (145) into a signal (148) which correspondingly varies based upon the difference in the amount of light (145) emitted by sperm cells (163) bearing an X chromosome (165) and sperm cells (163) bearing a Y chromosome (166) when passed through the light beam (142). With respect to the separation of a plurality of sperm cells (163), the separated sub-populations can include sperm cells (163) bearing an X chromosome (165) isolated in the first container (158) and sperm cells (163) bearing a Y chromosome (166) isolated in the second container (160). Sperm cells (163) can be obtained from any of a wide and numerous variety of male mammals including for example, a bovid, an ovis, an equid, a pig, a cervid, a canid, a felid, a rodent, a whale, a dolphin, a rabbit, an elephant, a rhinoceros, a primate, or the like, as well as from certain male non-mammal species such as a species of fish.

Now referring to Figure 11, certain embodiments of the invention which include a flow cytometer (24) can utilize one fluid source (1) fluidically coupled to one fluid flow generator (10) which in turn delivers a fluid flow (11) to a plurality of fluid flow characteristic regulators (58), as above described, each of which operate to maintain pre-determined fluid flow characteristics (59) in the fluid flow (11) delivered to a plurality of nozzles (135). The flow cytometer (24) can further utilize a common particle source (132) fluidically coupled to a plurality of nozzles (135) (or can use a particle source (132) for each nozzle (135)). One light emission source (143) can generate a light beam (142) which can be split into a plurality of light beams (142) by use of a

beam splitter (167). Each of the plurality of nozzles (135) can generate a fluid stream (138) which can be interrogated with one of the plurality of light beams (142). The amount of light (147) generated by interrogation of each fluid stream (138) can be received by a corresponding photoreceiver (146). The signal (148) from each photoreceiver can be received by the computer (31) for analysis by the particle analysis application (150). For brevity, certain elements shown in Figure 10 are not duplicated in Figure 11 but it should be understood that the embodiment of the flow cytometer (24) shown in Figure 11 with multiple nozzles includes and can otherwise function as described above.

Figures 12 and 13 show particular examples of viewable data representations (153) from the analysis of a plurality of sperm cells (133) using the fluid processing system including fluid flow characteristic regulator (58) above-described. Specifically, Figure 12 is a bivariate plot (173) showing two prominent sub-populations of a plurality of sperms cells (163) analyzed and sorted by a flow cytometer, as above-described. The first sub-population including X-chromosome bearing sperm cells (168) and the second subpopulation including Y-chromosome bearing sperm cells (169). Figure 13 provides a chromatogram (174) showing a first peak (170) representing first sub-population including X-chromosome bearing sperm cells (168) and a second peak (171) representing the second sub-population second subpopulation including Y-chromosome bearing sperm cells (169). The first peak (170) and the second peak (171) can have greater or lesser degree of resolution (175) as indicated by the distance (172) between the apex of the first peak (170) and the apex of the second peak (171). The operating parameters of the flow cytometer (24) can be adjusted as to sheath fluid flow rate, sample fluid flow rate, sheath fluid pressure, sample fluid pressure, event rates as described below, or the like to increase or decrease the resolution (175) to the extent possible or depending upon the application. An advantage of using the fluid processing system including the fluid flow characteristic regulator (58) above-described can be that the fluid flow (11) received by the flow cytometer (24) from the fluid flow outlet (63) can be less variable as to certain fluid flow characteristics (59)(as above described) which can result in a greater resolution (175) or greater consistency in resolution (175) over a period of time or make operation of the flow cytometer (24) more consistent as to formation of droplets (140) or droplet break-off point (141), or the like.

EXAMPLE 1.

Now referring primarily to Table 1 and Figures 10 and 14, which provides an example of the performance of the inventive fluid processing system including the fluid flow characteristic regulator (58) with a MOFLO[®] SX flow cytometer (24) in analyzing a plurality of sperm cells

(163) and isolate the X chromosome bearing sperm cells (168)(the Y-chromosome bearing sperm cells (169) were not collected). The plurality of sperm cells (163) were obtained as ejaculate from a Brahma bull (Bull No. BR736). The plurality of sperm cells (163) obtained from the Brahma bull were stained with Hoescht 33342 and sorted according to the method
 5 summarized in "Current Status of Sexing Mammalian Spermatozoa", G.E.Seidel, et. al., Reproduction (2002), 124, 733-743. Compared to other bovids such as Holstein, Jersey, Angus, and the like, it can be more difficult to isolate the sperm cells (163) obtained from Brahma bulls into sub-populations of X-chromosome bearing sperms (168) and Y-chromosome bearing sperm cells (169) because the difference in the amount of light emitted (145) upon interrogation of
 10 DNA (164) stained sperm cells (163) can be less than for other breeds of bulls.

As a control, sperm cells (163) of Bull No. BR736 were analyzed and sorted in accordance with conventional procedures using the MOFLO[®] SX flow cytometer (24) without use of the inventive fluid processing system or the fluid flow characteristic regulator (58) to establish a sub-population of about 10 million X-chromosome bearing sperm cells (168).

15 The inventive fluid processing system including the fluid flow characteristic regulator (58) was then connected as above-described to the MOFLO[®] SX flow cytometer (24) and four sex selected of sperm cells (163) each containing about 10 million X-chromosome bearing sperm cells (168) were collected within the subsequent three and one-half hour period of time. The MOFLO[®] SX flow cytometer (24) was adjusted to sort about 35% to about 38% of the
 20 sperm cells (163) oriented so that either the front or back but not the side of the sperm cell (163) is interrogated by the light beam (142)(laser beam).

Now referring primarily to Figure 14, which plots the actual event rates (number of sperm cells (163) interrogated by the light beam (142) per unit time) (179), the coincidence rates (more than one sperm cell is interrogated by the light beam (142) at the same time) (180),
 25 and sort rates (the number of X-chromosome bearing sperm cells (169) isolated per unit time) (181)(the average numbers set out to the right of each plot) over the period of time in which the sperm cells (163) were analyzed and sorted. The drop delay (182)(see Figure 10) for the MOFLO[®] SX flow cytometer (24) (elapse time while the cell is traveling from the light beam (laser beam) interrogation point to when it is in the last attached droplet) was established at 23
 30 0/16 at the beginning of the analysis period, and when the drop delay was checked at the end of the analysis period it had remained at substantially the same value.

Now referring primarily to Figure 15, which shows a plot of ratios of coincidence rate to event rate (183), sort rate to event rate (184), and sort rate to coincidence rate (185) over the duration of the about 3.5 hour analysis period. The event rate (179) is determined by the
 35 differential flow rates of the sheath fluid and the sample fluid. The co-incidence rate (180) is a

subset of the event rate (179) typically comprising about 15-20% of the event rate (179). High co-incidence rates reduce the sort rate (181) and the resulting overall yield of cells sorted into respective sub-populations which can be collected. The overall yield of collected cells as a percentage of the original population of cells analyzed can be approximated by the ratio of the sort rate (181) divided by the event rate (179) ("SR/ER"). Coincidence as a percentage of the original plurality of particles, cells or sperm cells analyzed can be approximated by the ratio of coincidence rate (180) divided by the event rate (179) ("CR/ER"). The inefficiency in overall yield caused by high coincidence rate (180) can be reduced by lowering the event rate (179). Lowering the event rate (179) can lower the sort rate (181), reducing the economic value of the time sorted, as less cells are sorted in a specified time. Accordingly, the balance between highest possible event rate (179) to maximize sort rate (181) and an appropriately minimized event rate (179) to minimize coincidence rate (180) are best balanced by calculating the ratio of SR/CR ((sort rate (181) divided by the coincidence rate (180))). Further, in practice, this ratio should be kept as stable as possible to assure the optimum is achieved over time. The plot of the SR/CR ratio in Figure 15 shows the 3.5 hour analysis period with ovals showing three time periods of this ratio. Each time period depicts the data derived from on uniquely stained sample. The first time period shows a slightly falling trend that is created by changes in the resolution of analysis and an operator adjustment to lower sort rate (181). The second period shows a volatile trend which is caused by the operator purposefully adjusting the distance (178) between a magnetic material (122) and a Hall Effect sensor (108) in the fluid flow characteristic regulator (58), such that the flexible barrier (68) becomes tensed, causing the pressure of sheath fluid to rise slightly, causing the event rate (179) fall slightly. Upon readjustment to a non-tensed position of the flexible barrier (68), the situation is reversed. The third period shows a very stable trend which is created by the operator keeping the flexible barrier (68) at a medium position, such that pressure remains stable without any variation caused by the flexible barrier (68) becoming tensed. The third period comprises two stained samples.

Each of the four samples were taken through conventional post-sort handling, using 2 x 7.5 ml of 12% TRIS Medium). After centrifuging and decanting, 1 ml of cold TRIS A/B extender was added. This brought the volume to about 1.4 ml. For each of the 5 samples, 5 straws were filled by hand, with about 0.225 ml of fluid remaining. The "calculated" concentration is therefore about 1.65 mio/ml. (Thom can you add in the details to this paragraph).

The purity, the motility and the progressive motility of each of the four isolated subpopulations of X-chromosome bearing sperm cells (168) was assessed and the data set out in Table I.

TABLE 1	Sperm Concentration	X-Purity (%X sperm)	Motility (%)	Progressive Motility (%)
Control	1.67	94.50%	39.30%	29.00%
Sample 1	1.46	92.50%	37.40%	25.00%
Sample 2	1.68	92.00%		
Sample 3	1.60	93.50%		
Sample 4	1.55	93.00%		

In summary, the data of Table 1 and Figures 14 and 15 indicate that the inventive fluid processing system including the fluid flow characteristic regulator (58) can be utilized with instruments such as flow cytometers (24), and other microfluid instruments such as high performance liquid chromatographs, to make more consistent fluid flow characteristics (59) to achieve consistent fluid flow (11) in the fluid flow paths (61) of such instruments and achieve consistent results in the analysis of particles entrained in such fluid flow (11). Specifically, with respect to the analysis and flow sorting of a plurality of sperm cells (163), results can be achieved which are comparable to convention flow analysis and flow sort procedures even when the fluid flow (11) is generated by a fluid flow generator (10)(such as a dual piston high performance liquid chromatography pump) which introduces adverse fluid flow characteristics (59)(increased pulsation or pressure wave forms) in the fluid flow (11).

As can be easily understood from the foregoing, the basic concepts of the present invention may be embodied in a variety of ways. The invention involves numerous and varied embodiments of a fluid flow characteristic regulator (58) which can be utilized with microfluid instruments (176) such as high performance liquid chromatographs (12) or flow cytometers (24) to control variation in fluid flow characteristics (59).

As such, the particular embodiments or elements of the invention disclosed by the description or shown in the figures or tables accompanying this application are not intended to be limiting, but rather exemplary of the numerous and varied embodiments generically encompassed by the invention or equivalents encompassed with respect to any particular element thereof. In addition, the specific description of a single embodiment or element of the invention may not explicitly describe all embodiments or elements possible; many alternatives are implicitly disclosed by the description and figures.

It should be understood that each element of an apparatus or each step of a method may be described by an apparatus term or method term. Such terms can be substituted where desired to make explicit the implicitly broad coverage to which this invention is entitled. As but one example, it should be understood that all steps of a method may be disclosed as an action, a

means for taking that action, or as an element which causes that action. Similarly, each element of an apparatus may be disclosed as the physical element or the action which that physical element facilitates. As but one example, the disclosure of a "fluid flow characteristic regulator" should be understood to encompass disclosure of the act of "regulating fluid flow characteristics" -- whether explicitly discussed or not -- and, conversely, were there effectively disclosure of the act of "regulating fluid flow characteristics", such a disclosure should be understood to encompass disclosure of a "fluid flow characteristic regulator" and even a "means for regulating fluid flow characteristics." Such alternative terms for each element or step are to be understood to be explicitly included in the description.

In addition, as to each term used it should be understood that unless its utilization in this application is inconsistent with such interpretation, common dictionary definitions should be understood to included in the description for each term as contained in the Webster's Unabridged Dictionary, each definition hereby incorporated by reference.

Thus, the applicant(s) should be understood to claim at least: i) each of the fluid flow characteristic regulators herein disclosed and described, ii) the related methods disclosed and described, iii) similar, equivalent, and even implicit variations of each of these devices and methods, iv) those alternative embodiments which accomplish each of the functions shown, disclosed, or described, v) those alternative designs and methods which accomplish each of the functions shown as are implicit to accomplish that which is disclosed and described, vi) each feature, component, and step shown as separate and independent inventions, vii) the applications enhanced by the various systems or components disclosed, viii) the resulting products produced by such systems or components, ix) methods and apparatuses substantially as described hereinbefore and with reference to any of the accompanying examples, x) the various combinations and permutations of each of the previous elements disclosed.

The background section of this patent application provides a statement of the field of endeavor to which the invention pertains. This section may also incorporate or contain paraphrasing of certain United States patents, patent applications, publications, or subject matter of the claimed invention useful in relating information, problems, or concerns about the state of technology to which the invention is drawn toward. It is not intended that any United States patent, patent application, publication, statement or other information cited or incorporated herein be interpreted, construed or deemed to be admitted as prior art with respect to the invention.

The claims set forth in this specification, if any, are hereby incorporated by reference as part of this description of the invention, and the applicant expressly reserves the right to use all of or a portion of such incorporated content of such claims as additional description to support

any of or all of the claims or any element or component thereof, and the applicant further expressly reserves the right to move any portion of or all of the incorporated content of such claims or any element or component thereof from the description into the claims or vice-versa as necessary to define the matter for which protection is sought by this application or by any
5 subsequent application or continuation, division, or continuation-in-part application thereof, or to obtain any benefit of, reduction in fees pursuant to, or to comply with the patent laws, rules, or regulations of any country or treaty, and such content incorporated by reference shall survive during the entire pendency of this application including any subsequent continuation, division, or continuation-in-part application thereof or any reissue or extension thereon.

10 The claims set forth below are intended to describe the metes and bounds of a limited number of the preferred embodiments of the invention and are not to be construed as the broadest embodiment of the invention or a complete listing of embodiments of the invention that may be claimed. The applicant does not waive any right to develop further claims based upon the description set forth above as a part of any continuation, division, or continuation-in-part, or
15 similar application.

VI. CLAIMS

1. A method of regulating a fluid flow, comprising the step of:

a) providing a fluid source;

b) generating a fluid flow having fluid flow characteristics from said fluid source;

5 c) receiving said fluid flow having said fluid flow characteristics in a fluid flow characteristic regulator;

d) assessing an actual level of at least one of said fluid flow characteristics of said fluid flow in said fluid flow characteristic regulator;

10 e) comparing said actual level of said at least one fluid flow characteristic of said fluid flow in said fluid flow characteristic regulator with a predetermined level of said at least one fluid flow characteristic of said fluid flow;

f) receiving a control fluid flow having control fluid flow characteristics in said fluid flow characteristic regulator;

15 g) engaging said control fluid flow having said at least one control fluid flow characteristic with said fluid flow having said actual level of said at least one fluid flow characteristic;

h) adjusting at least one of said control fluid flow characteristics of said control fluid flow engaged with said fluid flow;

20 i) regulating said actual level of said at least one fluid flow characteristic of said fluid flow within said fluid flow characteristic regulator to establish said predetermined level of said at least one fluid flow characteristic in said fluid flow; and

j) delivering said fluid flow having said predetermined level of said at least one fluid flow characteristic from said fluid flow characteristic regulator.

25 2. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of assessing an actual level of at least one of said fluid flow characteristics of said fluid flow in said fluid flow characteristic regulator comprises the step of assessing an actual level of pressure of said first fluid flow in said fluid flow characteristic regulator.

30 3. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of assessing an actual level of at least one of said fluid flow characteristics of said fluid flow in said fluid flow characteristic regulator comprises the step of assessing actual level of flow rate of said first fluid flow in said fluid flow characteristic alteration element.

35 4. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of assessing an actual level of at least one of said fluid flow characteristics of said fluid flow in said fluid flow characteristic regulator comprises the step of assessing actual level of temperature of said first fluid flow in said fluid flow characteristic regulator.

5. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of generating a fluid flow having fluid flow characteristics from said fluid source comprises the step of generating a liquid flow having liquid flow characteristics.

6. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of receiving a control fluid flow having control fluid flow characteristics in said fluid flow characteristic regulator comprises the step of receiving a gas flow having gas flow characteristics into said fluid flow characteristic regulator.

7. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of adjusting at least one of said control fluid flow characteristics of said control fluid flow engaged with said fluid flow comprises the step of adjusting pressure of said gas flow engaged with said fluid flow.

8. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of adjusting at least one of said control fluid flow characteristics of said control fluid flow engaged with said fluid flow comprises the step of adjusting temperature of said gas flow engaged with said fluid flow.

9. The method of regulating a fluid flow of claim 1, wherein said step of adjusting at least one of said control fluid flow characteristics of said control fluid flow engaged with said fluid flow comprises the step of altering flow rate of said gas flow engaged with said fluid flow.

10. The method of regulating a fluid flow of claim 1, further comprising the step of establishing a flexible barrier having a first barrier surface and a second barrier surface each of which correspondingly engage said fluid flow and control fluid flow inside of said fluid flow characteristic regulator.

11. The method of regulating a fluid flow of claim 10, further comprising the step of non-elastically deforming said flexible barrier by engagement of said first fluid flow in said fluid flow characteristic regulator.

12. The method of regulating a fluid flow of claim 11, further comprising the step of assessing non-elastic deformation of said flexible barrier.

13. The method of regulating a fluid flow of claim 12, further comprising the step of adjusting at least one of said control fluid flow characteristics of said control fluid flow based upon a level of non-elastic deformation of said interface element.

14. A fluid flow characteristic regulator, comprising:

- a) a fluid flow path;
- b) a control fluid flow path adjacent said fluid flow path;
- c) a substantially non-elastic barrier located between said fluid flow path and said control fluid flow path;
- d) a fluid flow variation sensor which senses movement of said non-elastic barrier in response to a fluid flow in said fluid flow path;

e) a fluid flow variation signal generated by said fluid flow variation sensor based upon said movement of non-elastic deformation of said non-elastic barrier;

f) a fluid flow variation signal analyzer which generates control fluid adjustment values in response to said fluid variation signal;

5 g) a control fluid delivery adjustment element which converts said control fluid adjustment values to corresponding control fluid delivery adjustment values; and

h) a control fluid controller which adjusts control fluid characteristics of a control fluid in said control fluid path based on said control fluid deliver adjustment values.

10 15. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, wherein said fluid flow in said fluid flow path comprises a liquid flow.

16. The fluid flow characteristic regulator of claim 15, wherein said liquid flow in said fluid flow path is selected from the group consisting of a liquefied gas, a solvent, an alcohol, an acid, a base, an organic solvent, a solution containing an amount of solute, a sheath fluid for a flow cytometer, a TRIS buffer, and a mobile phase for a chromatograph.

15 17. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, wherein said control fluid comprises a control gas flow.

18. The fluid flow characteristic regulator of claim 17, wherein said control gas flow in said control fluid flow path is selected from the group consisting of argon, nitrogen, carbon dioxide, helium, oxygen, a mixture of gases, and atmospheric gases.

20 19. The fluid flow characteristic regulator of claim 18, wherein said control fluid controller comprises a gas pressure controller of a flow cytometer.

20 The fluid flow characteristic regulator of claim 16, further comprising a fluid flow generator.

25 21. The fluid flow characteristic regulator of claim 20, wherein said fluid flow generator comprises a reciprocating piston pump.

22. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, further comprising a first regulator portion having a configuration which engages a first barrier surface of said flexible barrier to define said fluid flow path within said fluid flow characteristic regulator.

30 23. The fluid flow characteristic regulator of claim 22, further comprising a second regulator portion having a configuration which engages a second barrier surface of said flexible barrier to define said control fluid flow path within said fluid flow characteristic regulator said first regulator portion and said second regulator portion engaged to dispose adjacent said fluid flow path and said control fluid flow path.

35 24. The fluid flow characteristic regulator of claim 23, wherein said a fluid flow variation sensor comprises a magnetic material disposed in opposed relation to a hall effect sensor.

25. The fluid flow characteristic regulator of claim 24, wherein said fluid flow variation signal comprises a variation in voltage of said hall effect sensor.

26. The fluid flow characteristic regulator of claim 25, wherein said fluid flow variation signal analyzer operates to correspondingly match said variation in voltage to a voltage variation value.

27. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, wherein said fluid flow variation signal analyzer further operates to correspondingly match said voltage variation value to said control fluid adjust values.

28. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, further comprising a fluid source fluidically coupled to said fluid flow generator.

29. The fluid flow characteristic regulator of claim 28, wherein said fluid source contains an amount of sheath fluid, and wherein said fluid flow comprises a sheath fluid stream.

30. The fluid flow characteristic regulator of claim 29, further comprising a nozzle of a flow cytometer fluidically coupled to said fluid flow path of said fluid flow characteristic regulator which receives said sheath fluid stream.

31. The fluid flow characteristic regulator of claim 30, wherein fluid flow comprises a plurality of sheath fluid streams each sheath fluid stream fluidically coupled to a fluid flow characteristic regulator.

32. The fluid flow characteristic regulator of claim 31, further comprising a plurality of nozzles of a flow cytometer each fluidically coupled to said flow path of a corresponding fluid flow characteristic regulator.

33. The fluid flow characteristic regulator of claim 32, further comprising a particle source which entrains a plurality of particles in a sample fluid stream which joins said sheath fluid stream in said nozzle to exit said nozzle at a nozzle orifice as a coaxial laminar flow.

34. The fluid flow characteristic regulator of claim 33, further comprising a particle source which entrains a plurality of particles in a plurality of particle streams each of which correspondingly joins said sheath fluid stream in one of said plurality of nozzles of said flow cytometer.

35. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, wherein said flow cytometer nozzle oscillates said coaxial laminar flow to generate droplets which contain one of said plurality of particles.

36. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, wherein said plurality of particles comprises a plurality of cells.

37. The fluid flow characteristic regulator of claim 14, wherein said plurality of cells comprises a plurality of sperm cells.

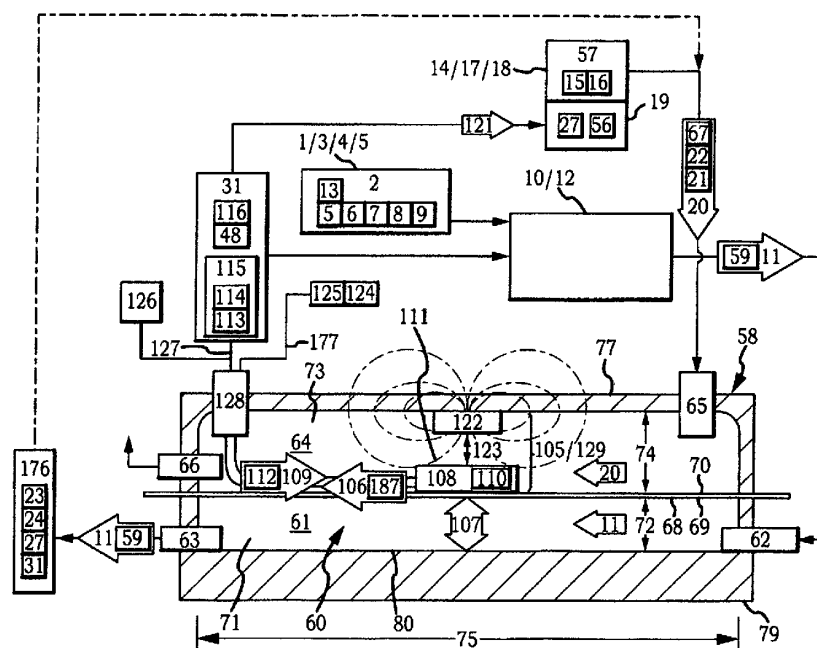


FIG. 1

2/11

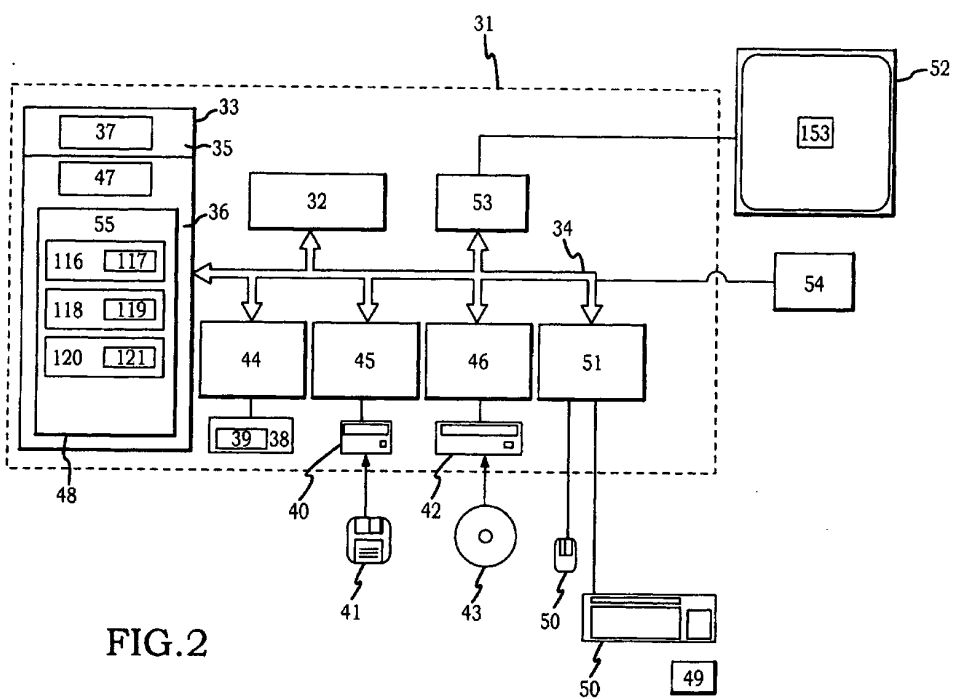


FIG.2

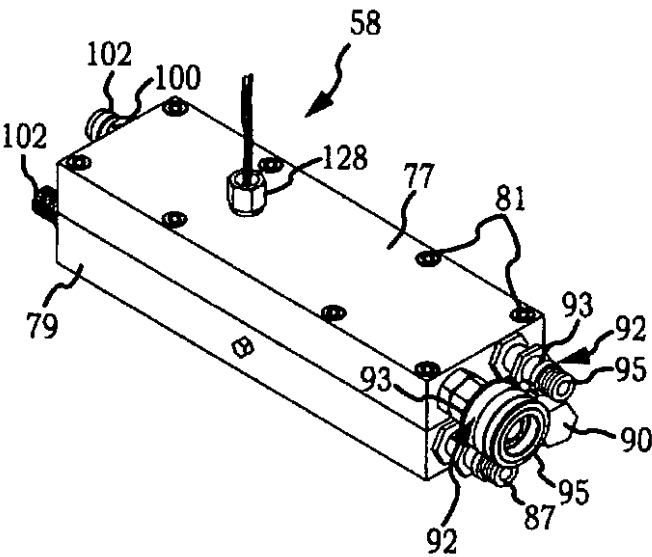


FIG.3

4/11

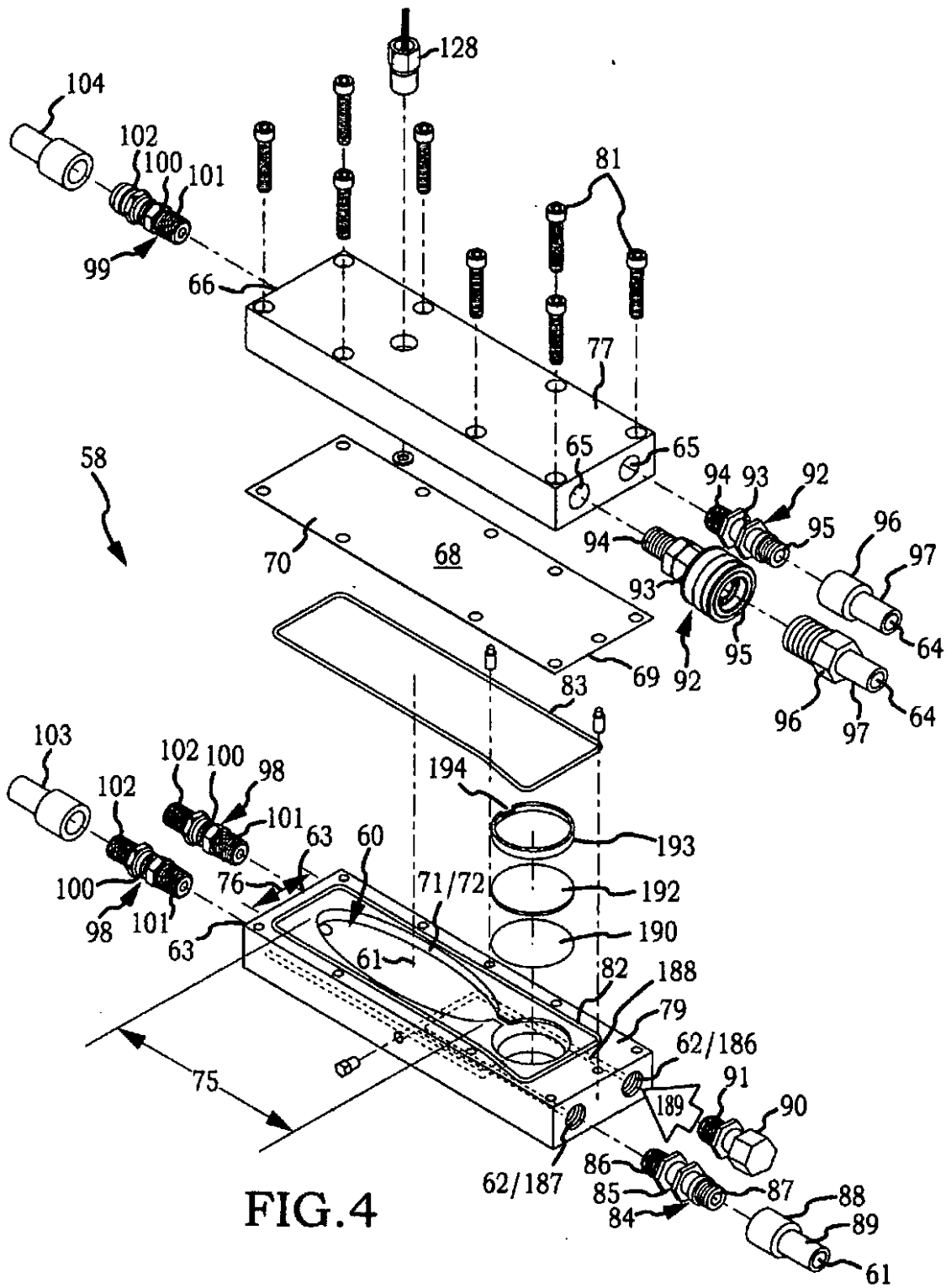


FIG. 4

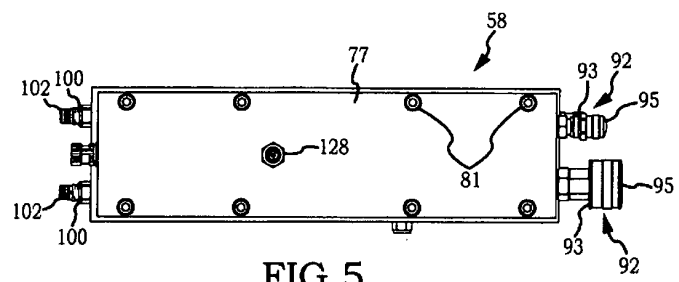


FIG. 5

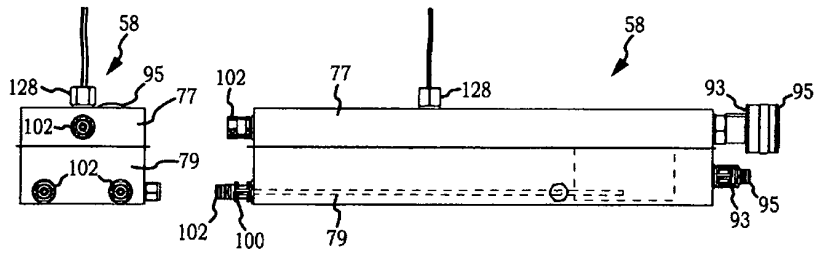


FIG. 7

FIG. 6

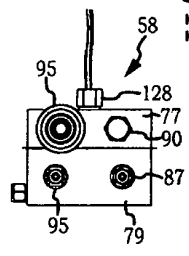


FIG. 8

5/11

6/11

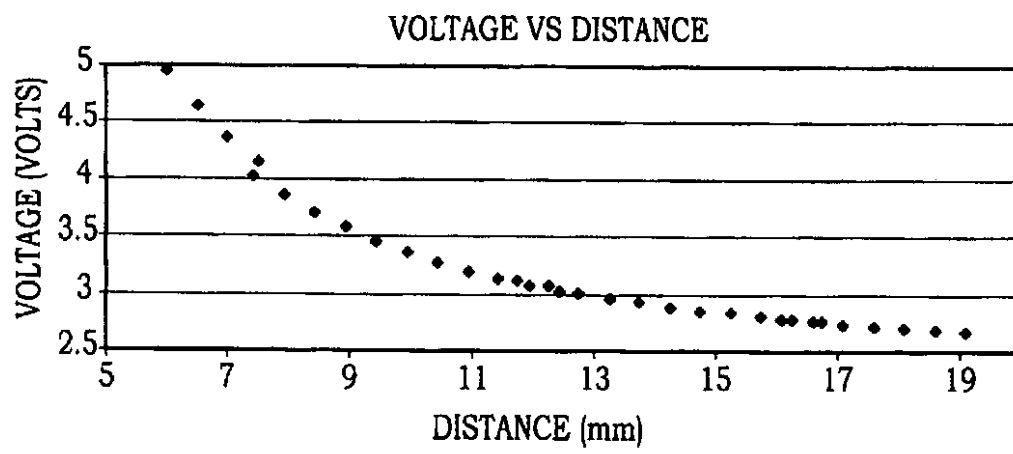


FIG.9

7/11

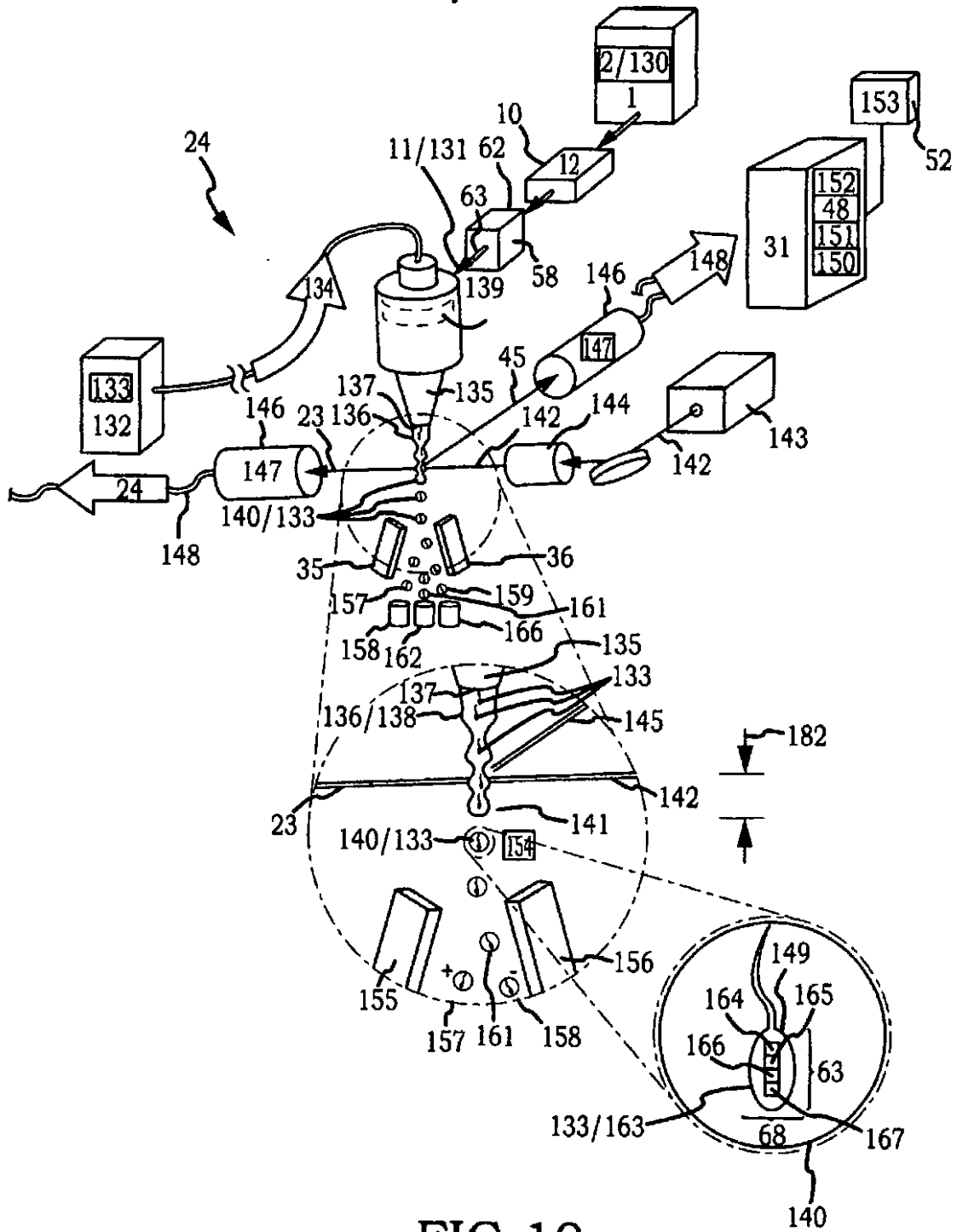


FIG. 10

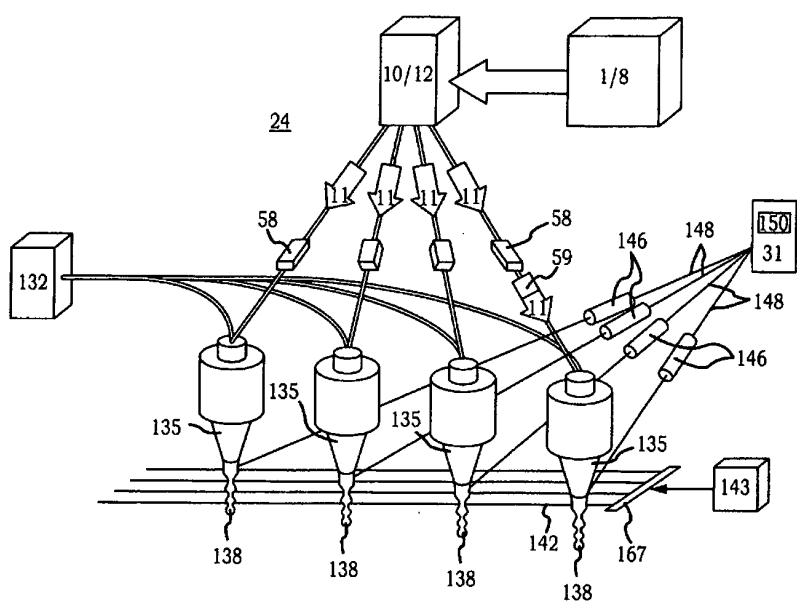


FIG. 11

9/11

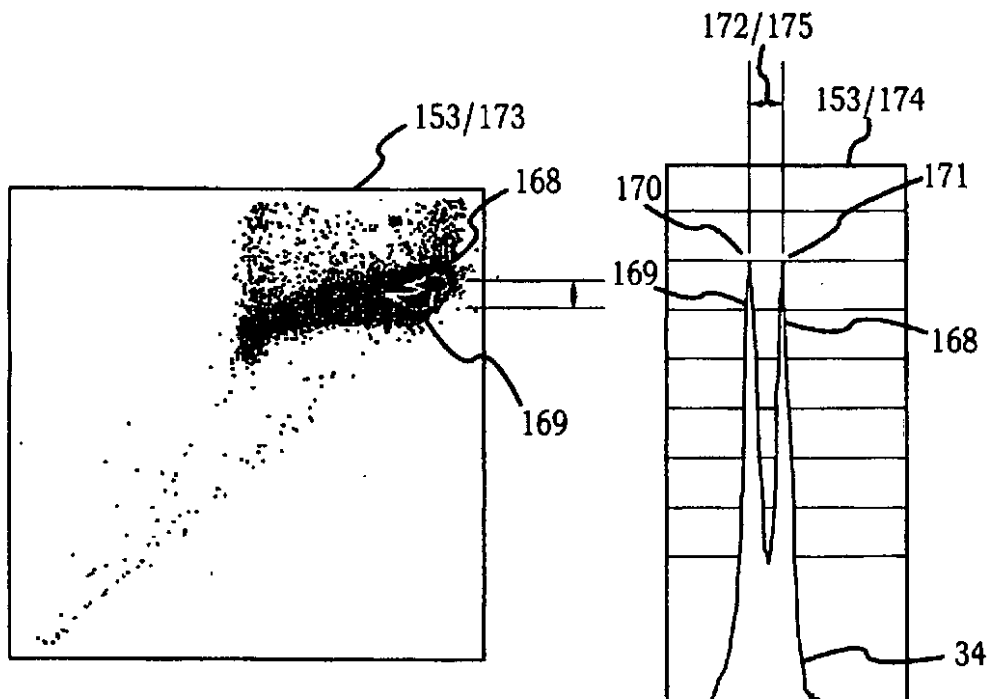


FIG. 12

FIG. 13

10/11

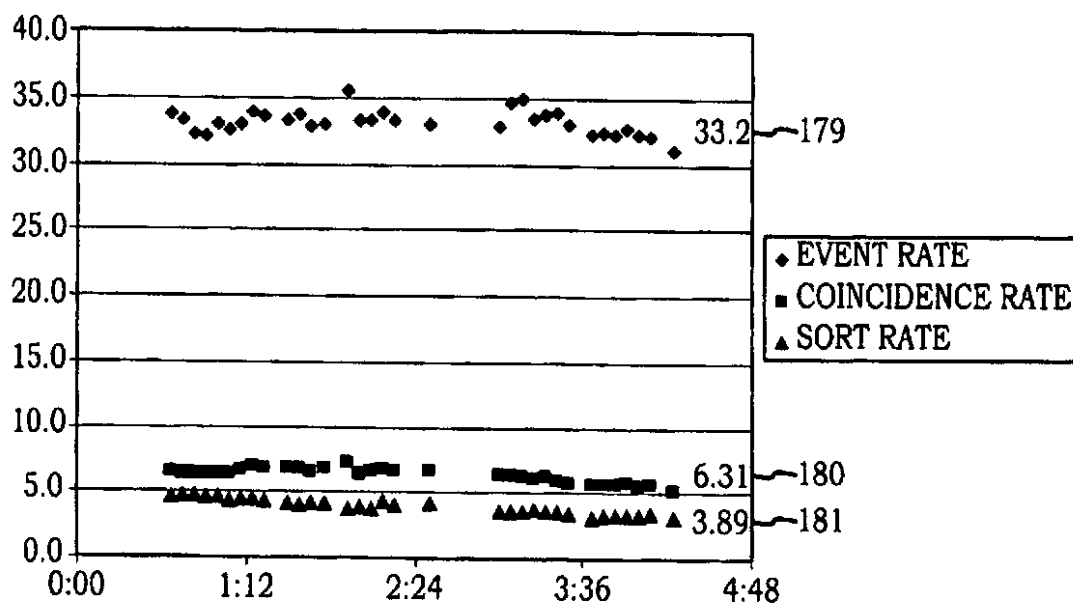


FIG. 14

11/11

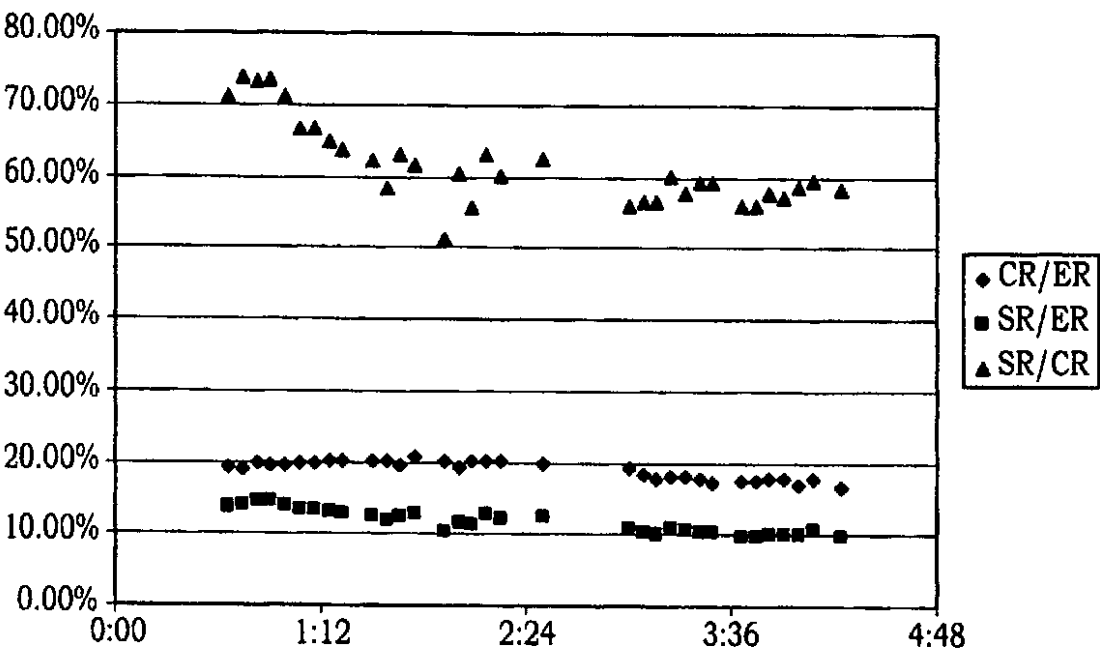


FIG.15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/001630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. B01L99/00 G01N15/14 G01N30/36
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01L G01N B01D G01F G01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/145886 A1 (PAUL CARLTON H [US] ET AL) 7 August 2003 (2003-08-07) paragraph [0002] paragraph [0011] paragraph [0034] - paragraph [0039]; figure 9	1,2,5-7, 10, 14-18, 22,23
X	EP 0 131 287 A1 (BECTON DICKINSON CO [US]) 16 January 1985 (1985-01-16)	1-3,6
Y	the whole document	14-20, 22-31,36
X	EP 0 317 809 A2 (BECTON DICKINSON CO [US]) 31 May 1989 (1989-05-31) the whole document	1,2
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2010

Date of mailing of the international search report

07/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marti, Pedro

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/001630

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 101 13 291 A1 (ASG LUFTFAHRTTECHNIK UND SENSO [DE]) 2 October 2002 (2002-10-02) the whole document	14-20, 22-31, 36
A	WO 2009/014643 A1 (XY INC [US]; UNIV COLORADO STATE RES FOUND [US]; SUH TAE KWANG [US]; S) 29 January 2009 (2009-01-29) the whole document	1-37
A	US 5 542 305 A (HOLLINGER JOHN D [US]) 6 August 1996 (1996-08-06) the whole document	1-37
A	US 5 395 588 A (NORTH JR HOWARD [US] ET AL) 7 March 1995 (1995-03-07) the whole document	1-37
A	JP 58 118944 A (YAMATAKE HONEYWELL CO LTD) 15 July 1983 (1983-07-15) * abstract	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/001630

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003145886	A1	07-08-2003	AT 472765 T	15-07-2010
			EP 1470462 A2	27-10-2004
			JP 2005517232 T	09-06-2005
			JP 2009205701 A	10-09-2009
			WO 03067355 A2	14-08-2003
EP 0131287	A1	16-01-1985	DE 3467812 D1	07-01-1988
			JP 1046814 B	11-10-1989
			JP 1570200 C	10-07-1990
			JP 60025442 A	08-02-1985
			US 4503385 A	05-03-1985
EP 0317809	A2	31-05-1989	JP 1287442 A	20-11-1989
			US 5040890 A	20-08-1991
DE 10113291	A1	02-10-2002	NONE	
WO 2009014643	A1	29-01-2009	AR 070641 A1	28-04-2010
			AU 2008279782 A1	29-01-2009
			EP 2170037 A1	07-04-2010
			US 2010122359 A1	13-05-2010
			UY 31241 A1	05-01-2009
US 5542305	A	06-08-1996	AU 6030394 A	15-08-1994
			EP 0730730 A1	11-09-1996
			JP 8505942 T	25-06-1996
			US 5437200 A	01-08-1995
			WO 9416305 A2	21-07-1994
US 5395588	A	07-03-1995	NONE	
JP 58118944	A	15-07-1983	JP 1050851 B	31-10-1989
			JP 1562467 C	12-06-1990

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario CMXY-8-PCT	PARA ACCION ADICIONAL Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
No. de solicitud internacional PCT/US2010/001630	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03/06/2010	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 05/06/2009
Solicitante XY, LLC		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 5 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se realizó en las bases de

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es un lenguaje de una traducción proporcionada para propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☐ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. 1

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2010/001630

CUADRO No. IV Texto del resumen (Continuación del punto 5 de la primera hoja)

Un regulador característico para flujo de fluido (58), el cual proporciona una trayectoria de flujo de volumen variable en la cual un flujo de fluido puede ser continuamente ajustado por un fluido de control (57) para regular al menos un flujo de fluido característico del flujo de fluido (11) dentro de la trayectoria de flujo de volumen variable.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/US2010/001630

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO INV. V01L99/00 G01N15/14 G01N30/36		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) B01L G01L B01D G01F G01L		
Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.		
Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados). EPO-Interno, Datos WPI		
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X	US 2003/145886 A1 (PAUL CARLTON H [US] ET AL) 7 Agosto 2003 (2003-08-07)	1, 2, 5-7, 10, 14-18, 22, 23
X	párrafo [0002] párrafo [0011] párrafo [0034] - párrafo [0039]; figura 9	
X	EP 0 131 287 A1 (BECKTON DICKINSON CO [US]) 16 Enero 1985 (1985-01-16) el documento completo	1-3, 6
Y		14-20, 22-31, 36
X	EP 0 317 809 A2 (BECKTON DICKINSON CO [US]) 31 Mayo 1989 (1989-05-31) el documento completo	1,2
☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo		
* Categoría especial de los documentos citados:		
"A"	Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"R"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
"L"	Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
"O"	Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&" Documento miembro de la familia de patentes
"P"	Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
24 Septiembre 2010		07/10/2010
Nombre y dirección de envío ISA/ Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Marti, Pedro

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional

PCT/US2010/001630

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivindicaciones Relevantes No.
Y	DE 101 13 291 A1 (ASG LUFTFAHRTTECHNIK UND SENSO [DE]) 2 octubre 2002 (2002-10-02) el documento completo	14-20, 22-31, 36
A	WO 2009/014643 A1 (XY INC [US]; UNIV COLORADO STATE RES FOUND [US]; SUH TAE KWANG [US]; S) 29 Enero 2009 (2009-01-29) el documento completo	1-37
A	US 5 542 305 A (HOLLINGER JOHN D [US]) 6 Agosto 1996 (1996-08-06) el documento completo	1-37
A	US 5 395 588 A (NORTH JR HOWARD [US] ET AL) 7 Marzo 1995 (1995-03-07) el documento completo	1-37
A	JP 58 118944 A (YAMATAKE HONEYWELL CO LTD) 15 Julio 1983 (1983-07-15) *resumen	1-37

Forma PCT/ISA/210 (Continuación de la segunda hoja) (Abril 2005).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2010/001630

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2003145886 A1	07-08-2003	AT 472765 T EP 1470462 A2 JP 2005517232 T JP 2009205701 A WO 03067355 A2	15-07-2010 27-10-2004 09-06-2005 10-09-2009 14-08-2003
EP 0131287 A1	16-01-1985	DE 3467812 D1 JP 1046814 B JP 1570200 C JP 60025442 A US 4503385 A	07-01-1988 11-10-1989 10-07-1990 08-02-1985 05-03-1985
EP 0317809 A2	31-05-1989	JP 1287442 A US 5040890 A	20-11-1989 20-08-1991
DE 10113291 A1	02-10-2002	NINGUNO	
WO 2009014643 A1	29-01-2009	AR 070641 A1 AU 2008279782 A1 EP 2170037 A1 US 2010122359 A1 UY 31241 A1	28-04-2010 29-01-2009 07-04-2010 13-05-2010 05-01-2009
US 5542305 A	06-08-1996	AU 6030394 A EP 0730730 A1 JP 8505942 T US 5437200 A WO 9416305 A2	15-08-1994 11-09-1996 25-06-1996 01-08-1995 21-07-1994
US 5395588 A	07-03-1995	NINGUNO	
JP 58118944 A	15-07-1983	JP 1050851 B JP 1562467 C	31-10-1989 12-06-1990

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2010/001630International filing date (day/month/year)
03.06.2010Priority date (day/month/year)
05.06.2009International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. B01L99/00 G01N15/14 G01N30/36Applicant
XY, LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinionsee form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Marti, Pedro

Telephone No. +49 89 2399-7858



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No.
PCT/US2010/001630

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4, 8, 9, 11-13, 19-21, 24-37</u>
	No: Claims	<u>1-3, 5-7, 10, 14-18, 22, 23</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-37</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-37</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/001630

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Items V and VIII

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement; certain observations on the international application

- 1 Before considering the question of novelty and inventive step, it is necessary to deal with the wording of the claims as to clarity and interpretation of the claims (Art. 6 PCT):
 - 1.1 Claim 1 is directed to a method of regulating a fluid flow, wherein a certain "fluid flow **characteristic**" should be regulated (see step i)). Now, the claim does not define any "characteristic" of the flow in particular, so that such wording includes all possible properties of the fluid flow such as pressure, temperature, composition, viscosity, flow rate, etc. However, the claim but also the present description are completely silent as to how fluid characteristics other than the pressure of the fluid, like composition, viscosity, flow rate and temperature, can be "regulated" using the fluid flow characteristic regulated according to the invention. In other words, it is not possible for a skilled person to carry out the invention in the whole claimed range, i.e. for any fluid characteristic (Art. 5 PCT).
 - 1.2 The feature "fluid flow **characteristic regulator**" in claim 1 is completely undefined. Note that this objection could be overcome by introducing the features of present claim 14.
 - 1.3 The step g) in claim 1 defining "**engaging** said control fluid flow having said at least one control fluid flow characteristic with said fluid flow having said actual level of said at least one fluid flow characteristic" is unclear, i.e. it is not clear as to how control fluid flow and fluid flow can be engaged.
 - 1.4 Dependent claim 7 refers back to claim 1 and defines the step of adjusting "**pressure of said gas**", however, claim 1 is silent about a gas. The claim should probably refer back to claim 6.
A similar objection applies to present claims 8-9.
 - 1.5 The feature "**substantially** non-elastic barrier" appearing in claim 14 is unclear, i.e. how "substantially non-elastic" should be a barrier in order to fall under the scope of the claim?
 - 1.6 According to claim 14, the barrier should be substantially non-elastic, while according to page 13, line 15 the material of the barrier can be low density PE. Since LDPE is an elastic material, it is not clear as to what should be understood under "substantially non-elastic".

- 1.7 Claims 16 and 18 define the type of fluids to be used with the regulator of claim 14, however, this rather relates to a method of using the regulator and do not impose any structural restriction to the device, resulting in lack of clarity with respect to the category of the claim.
- 1.8 Claims 22 and 23 refer to "**said flexible barrier**", however, a flexible barrier has not been defined in any of the preceding claims.
- 1.9 The dependency of claims 36 and 37 should be revised.

2 Reference is made to the following documents:

D1 US 2003/145886 A1 (PAUL CARLTON H [US] ET AL) 7 August 2003 (2003-08-07)

D2 EP 0 131 287 A1 (BECTON DICKINSON CO [US]) 16 January 1985 (1985-01-16)

- 2.1 D1 discloses a regulator for microfluidic networks, particularly for HPLC applications. A fluid flow characteristic (= the pressure) of the fluid (= mobile phase) is regulated using a control fluid (= gas), wherein the control fluid flow (see valves 60, 61 in fig. 2) and the fluid flow (78) are "engaged" in the fluid flow characteristic regulator (100), and finally the fluid flow having the desired flow pressure is delivered from the fluid flow characteristic regulator.

Also D2 discloses a method for regulating sheath flow to be used in a cytometer. In particular, a fluid flow characteristic (= the flow rate) of the sheath fluid is regulated using a control fluid (= air), wherein the control fluid flow (42) and the fluid flow (51) are "engaged" in the fluid flow characteristic regulator (= antechamber 54), and finally the fluid flow having the desired flow rate is delivered from the fluid flow characteristic regulator.

Therefore, the subject-matter of claim 1 lacks novelty over the disclosure of each one of D1 and D2 (Art. 33.2 PCT).

- 2.2 The fluid flow regulator of D1 (100) comprises a "substantially non-elastic barrier" (= a substantially incompressible fluid 77, see e.g. [0034]), a fluid variation sensor (= transducer), a fluid flow variation signal analyzer (= computer program), and a controller (see e.g. claim 1).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/001630

Therefore, the subject-matter of independent claim 14 lacks novelty over the disclosure of D1 (Art. 33.2 PCT).

- 2.3 Dependent claims 2-13 and 115-37 contain features which either are disclosed in the cited documents or fall within the customary practice followed by persons skilled in the art and do not involve an inventive step as no particular or unexpected effect is apparent.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 3 The features of the claims are not provided with reference signs placed in parentheses (Rule 6.2(b) PCT).
- 4 The unit "inches" employed on pages 13 and 14 is not additionally expressed in terms of the units stipulated by Rule 10.1/(a)/and/(b) PCT.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

Véase Formulario PCT/ISA/220

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o mandatario Véase formulario PCT/ISA/220		Fecha de envío véase Formulario PCT/ISA/210 (día/mes/año) (segunda hoja)
No. de solicitud internacional: PCT/US2010/001630		Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03.06.2010
Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.06.2009		
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC INV. B01L99/00 G01N15/15 G01N30/36		
Solicitante XY, LLC.		
1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Cuadro No. I Base de la opinión ☐ Cuadro No. II Prioridad ☐ Cuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, paso de la invención, o aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Establecimiento razonado bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal establecimiento o fundamento. ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☒ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional. 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.		
Nombre y dirección de envío de la Autoridad de Investigaciones Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399 -4465	Fecha de terminación de esta opinión véase forma PCT/ISA/210	Oficial autorizado/Examinador Marti, Pedro Teléfono No. +49 89 2399-7858

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2010/001630

Cuadro No. I Bases de esta opinión

1. Por lo que respecta al idioma esta opinión se ha establecido sobre la base de
- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.
 - ☐ Esta opinión se ha establecido sobre la base de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. ☐ Esta opinión se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43bis.1(a))
3. En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:
- a. (medios)
 - ☐ por escrito
 - ☐ en soporte legible por ordenador
 - b. (tiempo)
 - ☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó
 - ☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador
 - ☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda
4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
5. Comentarios adicionales:

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1(a)(i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración
- | | |
|-----------------------|--|
| Novedad | Sí: Reivindicaciones <u>4, 8, 9, 11-13, 19-21, 24-37</u> |
| | No: Reivindicaciones <u>1-3, 5-7, 10, 14-18, 22, 23</u> |
| Actividad inventiva | Sí: Reivindicaciones |
| | No: Reivindicaciones <u>1-37</u> |
| Aplicación industrial | Sí: Reivindicaciones <u>1-37</u> |
| | No: Reivindicaciones |
2. Citas y explicaciones
- Ver hojas por separado

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2010/001630

Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se han notado los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:
véase hoja separada

Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones en la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o en la cuestión si las reivindicaciones son completamente soportados por la descripción:

véase hoja separada

Respuesta a los puntos V y VIII

Declaración razonada con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración; ciertas observaciones en la solicitud internacional

1 Antes de considerar la cuestión de novedad y etapa inventiva, es necesario estar de acuerdo con la redacción de las reivindicaciones en cuanto a claridad e interpretación de las reivindicaciones (Art. 6 del PCT):

1.1 La reivindicación 1 es dirigida a un método para regular un flujo de fluido, en donde una cierta **"característica de flujo de fluido"** debe ser regulada (etapa i)). Ahora, la reivindicación no define alguna "característica" del flujo en particular, de manera que tal redacción incluye todas las propiedades posibles del flujo de fluido tales como presión, temperatura, composición, viscosidad, velocidad de flujo, etc. Sin embargo, la reivindicación pero también la presente descripción, son completamente silentes en cuanto a cómo las características del fluido distintas de la presión del fluido, como composición, viscosidad, velocidad de flujo y temperatura, pueden ser "reguladas" usando las características de flujo de fluido reguladas de conformidad con la invención. En otras palabras, no es posible para una persona experta en la técnica llevar a cabo la invención en el intervalo completo reivindicado, es decir, para algunas características de fluido (Art. 5 del PCT).

1.2 La característica **"regulador característico"** del flujo de fluido en la reivindicación 1 es completamente indefinido. Se observa que esta objeción podría ser superada introduciendo las características de la presente reivindicación 14.

1.3 La etapa g) en la reivindicación 1 que define ***"ajustar el flujo de fluido de control que tiene al menos una característica de flujo de fluido de control con el flujo de fluido que tiene el nivel actual de al menos un flujo de fluido característico"*** no es claro, es decir, no es claro en cuanto a como el flujo de fluido de control y el flujo de fluido pueden ser ajustados.

1.4 La reivindicación dependiente 7 se refiere nuevamente a la reivindicación 1 y define la etapa de ajustar ***"presión del gas"***, sin embargo, la reivindicación 1 es silente acerca de un gas. La reivindicación debe probablemente referirse nuevamente a la reivindicación 6.

Una objeción similar aplica a las presentes reivindicaciones 8-9.

- 1.5 La característica "barrera **sustancialmente no elástica**" que aparece en la reivindicación 14 es inconsistente, es decir, como "sustancialmente no elástico" ¿debe ser una barrera para caer por debajo del alcance de la reivindicación?
- 1.6 De conformidad con la reivindicación 14, la barrera debe ser sustancialmente no elástica, mientras de conformidad con la página 13, línea 15 el material de la barrera puede ser PE de baja densidad. Puesto que el LDPE es un material elástico, no es claro lo que se debe entender bajo "sustancialmente no elástico".
- 1.7 Las reivindicaciones 16 y 18 definen el tipo de fluidos a ser usados con el regulador de la reivindicación 14, sin embargo, esto preferentemente se refiere a un método para usar el regulador y no impone alguna restricción estructural al dispositivo, resultando en una carencia de claridad con respecto a la categoría de la reivindicación.
- 1.8 Las reivindicaciones 22 y 23 se refieren a "la barrera **flexible**", sin embargo, una barrera flexible no ha sido definida en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 1.9 La dependencia de las reivindicaciones 36 y 37 debe ser revisada.
- 2 Se hace referencia a los siguientes documentos:
- D1 US 2003/145886 A1 (PAUL CARLTON H [US] ET AL) 7 Agosto 2003 (2003-08-07)
- D2 EP 0 131 287 A1 (BECTON DICKINSON CO [US]) 16 Enero 1985 (1985-01-16)
- 2.1 El documento D1 describe un regulador para redes microfluídicas, particularmente para aplicaciones por HPLC. Una característica de flujo de fluido (= la presión) del fluido (=fase móvil), es regulada usando un fluido de control (=gas), en donde el flujo de fluido de control (véase válvulas 60, 61 en la fig. 2) y el flujo de fluido (78) están "ajustados" en el regulador característico de flujo de fluido (100), y finalmente el flujo de fluido que tiene la presión de flujo deseada se suministra del regulador característico de flujo de fluido.

También, el documento D2 describe un método para regular el flujo de vaina para ser usado en el citómetro. En particular, una característica de flujo de fluido (=la velocidad de flujo) del fluido de vaina se regula usando un fluido de control (=aire), en donde el flujo de fluido de control (42) y el flujo de fluido (51) son "ajustados" en el regulador característico de flujo de fluido (=antecámara 54)

y finalmente el flujo de fluido que tiene la velocidad de flujo deseado se suministra del regulador característico de flujo de fluido.

Por lo tanto, la materia objeto de la reivindicación 1 carece de novedad bajo la descripción de cada uno de los documentos D1 y D2 (Art. 33.2 del PCT).

2.2 El regulador de flujo de fluido del documento D1 (100) comprende una "barrera sustancialmente no elástica" (=un fluido sustancialmente no comprimible 77, véase por ejemplo, [0034]), un sensor de variación de fluido (=transductor), un analizador de señal de variación de flujo de fluido (=programa de computadora), y un controlador (véase por ejemplo, reivindicación 1).

Por lo tanto, la materia objeto de la reivindicación independiente 14 carece de novedad bajo la descripción del documento D1 (Art. 33.2 del PCT).

2.3 Las reivindicaciones dependientes 2-13 y 115-37 contienen características las cuales ya sea son descritas en los documentos citados o caen dentro de la práctica habitual seguida por personas expertas en la técnica y no involucran una etapa inventiva ya que un efecto no particular o inesperado es aparente.

Respuesta al Punto VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

3. Las características de las reivindicaciones no son proporcionadas con signos de referencia colocados en paréntesis (Regla 6.2.(b) del PCT).

4. La unidad "pulgadas" empleadas en las páginas 13 y 14 no está adicionalmente expresada en términos de las unidades estipuladas por la Regla 10.1/(a)/y/(b) del PCT.

Posibles etapas después de la recepción del reporte de búsqueda internacional (ISR) y opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (WO-ISA)

Información General	Para todas las solicitudes internacionales presentadas en o después del 01/01/2004 la ISA competente puede establecer un ISR que es acompañado por el WO-ISA. A diferencia de la primera opinión escrita de la IPEA (Regla 66.2 del PCT), la WO-ISA no significa ser respondida, sino debe ser tomada en consideración para etapas del procedimiento adicional. Este documento explica acerca de las posibilidades
Reivindicaciones enmendadas bajo el Art. 19 del PCT	Dentro de los 2 meses después de la fecha de envío del ISR y el WO-ISA, el solicitante puede presentar reivindicaciones enmendadas bajo el Art. 19 del PCT directamente dentro de la Oficina Internacional de la WIPO. La reforma del PCT del 2004 no cambia este procedimiento. Para información adicional favor de ver Regla 46 del PCT, así como la forma PCT/ISA/220 y las Notas correspondientes a la forma PCT/ISA/220
Presentación de una demanda para el examen preliminar internacional	En principio, la WO-ISA debe ser considerada como la opinión escrita de la IPEA. Esto debe ser, en muchos casos, hacerlo innecesariamente para presentar una demanda para el examen preliminar internacional. Si el solicitante sin embargo, desea presentar una demanda, así puede ser hecho antes de la expiración de 3 meses después de la fecha de envío de la ISR/WO-ISA o 22 meses después de la fecha de prioridad, lo que expire más tarde (Regla 54bis del PCT). Las enmiendas bajo el Art. 34 del PCT se pueden presentar con la IPEA como anteriormente, normalmente al mismo tiempo como se presentó la demanda (Regla 66.1(b) del PCT). Si la demanda para examen preliminar internacional se presentó y no se han recibido comentarios/enmiendas, la WO-ISA debe ser transformada por la IPEA en un IPRP (Reporte Preliminar Internacional en Patentabilidad) la cual debe solamente reflejar el contenido de la WO-ISA. La demanda puede aún ser retirada (Art. 37 del PCT).
Comentarios informales de presentación	Después de la recepción de la ISR/WO-ISA el solicitante puede presentar comentarios informales en la WO-ISA directamente con la Oficina Internacional de la WIPO. Estos pueden ser comunicados a los Oficiales designados junto con el IPRP (Reporte Preliminar Internacional en Patentabilidad) a 30 meses de la fecha de prioridad. Favor de referirse también al cuadro siguiente.
Fin de la fase internacional	Al final de la fase internacional de la Oficina Internacional de la WIPO puede transformar la WO-ISA o, si se presenta una demanda, la opinión escrita de la IPEA en el IPRP, el cual puede entonces ser transmitido junto con los comentarios informales posibles a los Oficiales designados. El IPRP reemplaza el primer IPRP (reporte de examen preliminar internacional).
Reglas del PCT relevantes y más información	Regla 43 del PCT, Regla 43bis del PCT, Regla 44 del PCT, Regla 44bis del PCT, Boletín del PCT 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003



125

The State of Texas

Secretary of State

Requested for use in COLOMBIA

Not for use within the United States of America

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears. It does not certify the content of the document for which it was issued.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Country | United States of America |
| This public document | |
| 2. has been signed by | ADRIENNE C CASTILLO |
| 3. acting in the capacity of | Notary Public, State of Texas |
| 4. and bears the seal/stamp of | ADRIENNE C CASTILLO,
Notary Public, State of Texas,
Commission Expires: 06-09-15 |

CERTIFIED

- | | |
|---------------------------------------|------------------------|
| 5. at Austin, Texas | 6. on December 5, 2011 |
| 7. by the Secretary of State of Texas | |
| 8. Certificate No. N-828420 | |
| 9. Seal | 10. Signature: |



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Hope Andrade".

Hope Andrade
Secretary of State

ST/eg



COLOMBIA

TRASPASO, REPRESENTACION Y PODER

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales, nombres de dominio, derechos de autor y registros sanitarios.

Nosotros, abajo firmados

Thomas Gilligan.

aquí llamados CEDENTES, propietarios de:

declara(n) por el presente instrumento que ceden dicha

A XY, LLC

sociedad organizada y existente bajo las leyes de

Delaware, USA.

domiciliada en

Navasota TX, USA

Y representada por

Juan Moreno (Co-CEO)

domiciliado en

Navasota TX, USA.

(aquí llamado el CESIONARIO)

ASSIGNMENT REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans, domain names, copyrights and health registrations.

We, the undersigned

Thomas Gilligan

hereinafter the ASSIGNORs owner of

CONTINUOUSLY REGULATED PRECISION PRESSURE FLUID DELIVERY SYSTEM

declares by this document that assigns the mentioned

To XY, LLC

a corporation organized and existent under the laws of

Delaware, USA

domiciled in

Navasota TX, USA

And represented by

Juan Moreno (Co-CEO)

domiciled in

Navasota TX, USA

(which in this document will be called the ASSIGNEE)

Por el presente acto, el CESIONARIO acepta dicho traspaso y nombra a ALVARO RAMÍREZ BONILLA TP. 118.770., c.c. 79.790.039; MARTHA BONILLA CASTRO, T.P. 41527., c.c. 41.566.976, MARCELA ROJAS ROJAS T.P. 191426., c.c. 1.032.387.271, domiciliados en la Carrera 13 No 29 – 21 Oficina 241, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1 o del Artículo 543 del Código de

The ASSIGNEE accepts the said assignment and do hereby appoint ALVARO RAMIREZ BONILLA, TP. 118.770, C.C.79.790.039; MARTHA BONILLA CASTRO, T.P.. 41527., c.c. 41.566.976, MARCELA ROJAS ROJAS T.P. 191426., c.c. 1.032.387.271, with domicile on Carrera 13 No 29 – 21 Oficina 241, Bogota, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial

COLOMBIA

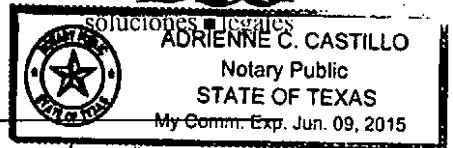
Comercio, el primero como principal, el segundo y la tercera como suplente como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el suplente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o del suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otro según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad intelectual, propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. c) Obtención de un número de identificación tributaria y el registro ante la cámara de comercio competente; d) Solicitud de inscripción de obras y demás actos relacionados con derechos de autor ante la Dirección Nacional de Derechos de Autor o la entidad competente. e) Obtención y demás actos relacionados con registros sanitarios ante la autoridad nacional competente. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, solicitar la revocatoria y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Code, the first as principal, the second and third as alternate, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. If any of the appointees were to be definitely absent, the alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal or the alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favour of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) intellectual property, industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorise the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). c) Obtainment of a tax identification number and the register before the competent chamber of commerce; d) Registration and other related acts of copyrights before the competent authority. e) Obtainment and other related acts of health registrations before the competent authority. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, ask for revocation and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

COLOMBIA

Given and signed this / Dado y firmado hoy

Nov. 29th, 2011



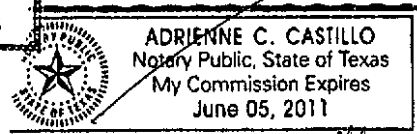
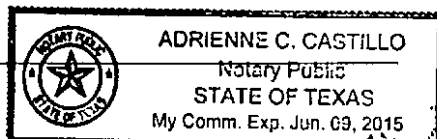
In/en

Signature/Firma

Cedente/Assignor

Cedente/Assignor

Cesionario/Assignee



CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El señor Notario certifica (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo.

NOTARIAL CERTIFICATION

The notary public certifies (1) the legal existence of the company which grants the Power of Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

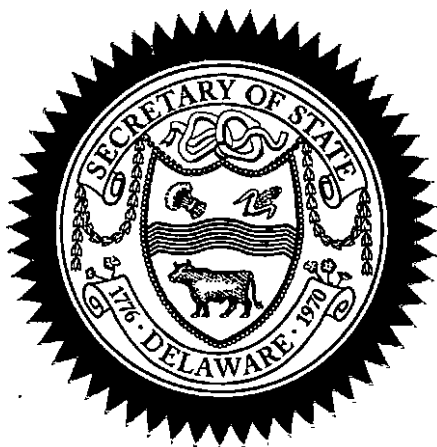
5. at Dover, Delaware

6. the twenty-eighth day of November, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0455662

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

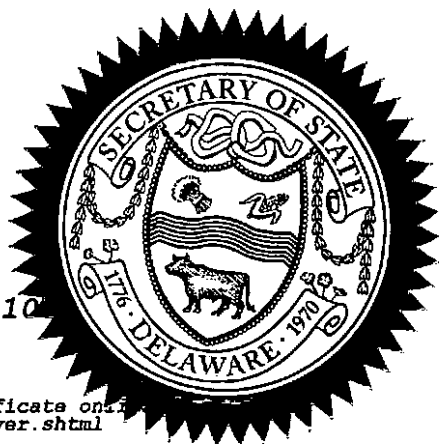
Delaware

PAGE 2

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE DO HEREBY CERTIFY THAT THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF CERTIFICATE OF FORMATION OF "XY, LLC" FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-NINTH DAY OF DECEMBER, A.D. 2009, AT 6:42 O'CLOCK P.M.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE EFFECTIVE DATE OF THE AFORESAID CERTIFICATE OF FORMATION IS THE FIRST DAY OF JANUARY, A.D. 2010, AT 12:01 O'CLOCK A.M.



4771109 810

111233439

You may verify this certificate online
at corp.delaware.gov/authver.shtml

AUTHENTICATION: 9183051

DATE: 11-28-11

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 06:42 PM 12/29/2009
FILED 06:42 PM 12/29/2009
SRV 091147544 - 4771109 FILE

DELAWARE CERTIFICATE OF FORMATION

OF

XY, LLC

This Certificate of Formation of XY, LLC (the "**LLC**") is being duly executed and filed by the undersigned, as an authorized person, to form a limited liability company under the Delaware Limited Liability Company Act (6 Del. C. § 18-101, et seq.).

FIRST. The name of the LLC formed hereby is XY, LLC.

SECOND. The address of the registered office of the LLC in the State of Delaware is 615 South Dupont Highway, Dover, Kent County, Delaware, 19901.

THIRD. The name and address of the registered agent for service of process on the LLC in the State of Delaware is Capitol Services, Inc., 615 South Dupont Highway, Dover, Kent County, Delaware, 19901.

FOURTH. The delayed effective date and time of this document are January 1, 2010, 12:01 A.M.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned has caused this Certificate of Formation to be duly executed as of the 29th day of December, 2009.

By: /s/ EVAN L. GEDMINAS

Name: Evan L. Gedminas

Title: Authorized Person

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Jeffrey W. Bullock*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified

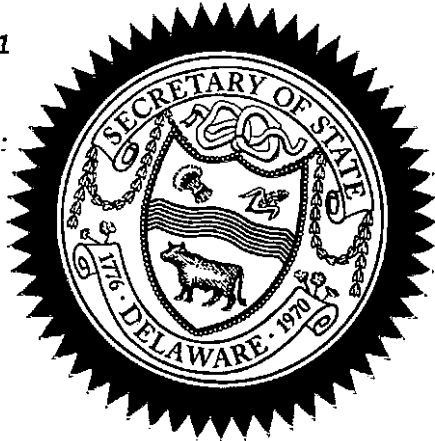
5. *at Dover, Delaware*

6. *the twenty-eighth day of November, A.D. 2011*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. No. 0455661

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jeffrey W. Bullock
Secretary of State

133

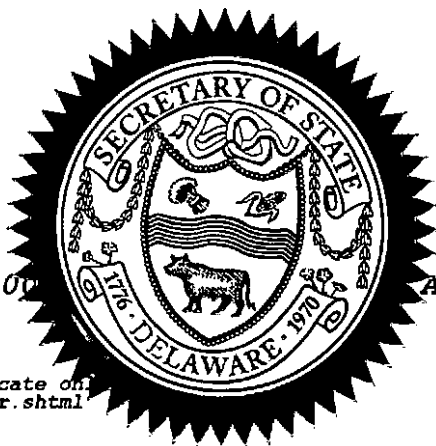
Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE DO HEREBY CERTIFY THAT THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF CONVERSION OF A COLORADO CORPORATION UNDER THE NAME OF "XY, INC." TO A DELAWARE LIMITED LIABILITY COMPANY, CHANGING ITS NAME FROM "XY, INC." TO "XY, LLC", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-NINTH DAY OF DECEMBER, A.D. 2009, AT 6:42 O'CLOCK P.M.

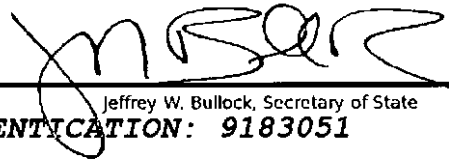
AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE EFFECTIVE DATE OF THE AFORESAID CERTIFICATE OF CONVERSION IS THE FIRST DAY OF JANUARY, A.D. 2010, AT 12:01 O'CLOCK A.M.



4771109 8100

111233439

You may verify this certificate online
at corp.delaware.gov/authver.shtml


Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 9183051

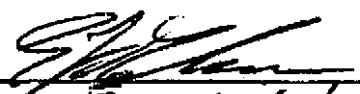
DATE: 11-28-11

STATE OF DELAWARE
CERTIFICATE OF CONVERSION
FROM A COLORADO CORPORATION TO A
DELAWARE LIMITED LIABILITY COMPANY

PURSUANT TO SECTION 18-214 OF THE LIMITED LIABILITY COMPANY ACT

1. The jurisdiction where the corporation was first formed is Colorado
2. The jurisdiction immediately prior to filing this Certificate is Colorado.
3. The date the corporation was first formed is May 28, 1996.
4. The name of the Corporation immediately prior to filing this Certificate is XY, Inc.
5. The name of the Limited Liability Company as set forth in the Certificate of Formation is XY, LLC.
6. The delayed effective date and time of this document are January 1, 2010, 12:01 A.M.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Certificate on this 28 day of December, 2009.

By: 
Name: Evan L. Grodman
Title: Corp. Secretary/Treasurer

ARTES FINALES 12cm x 12cm

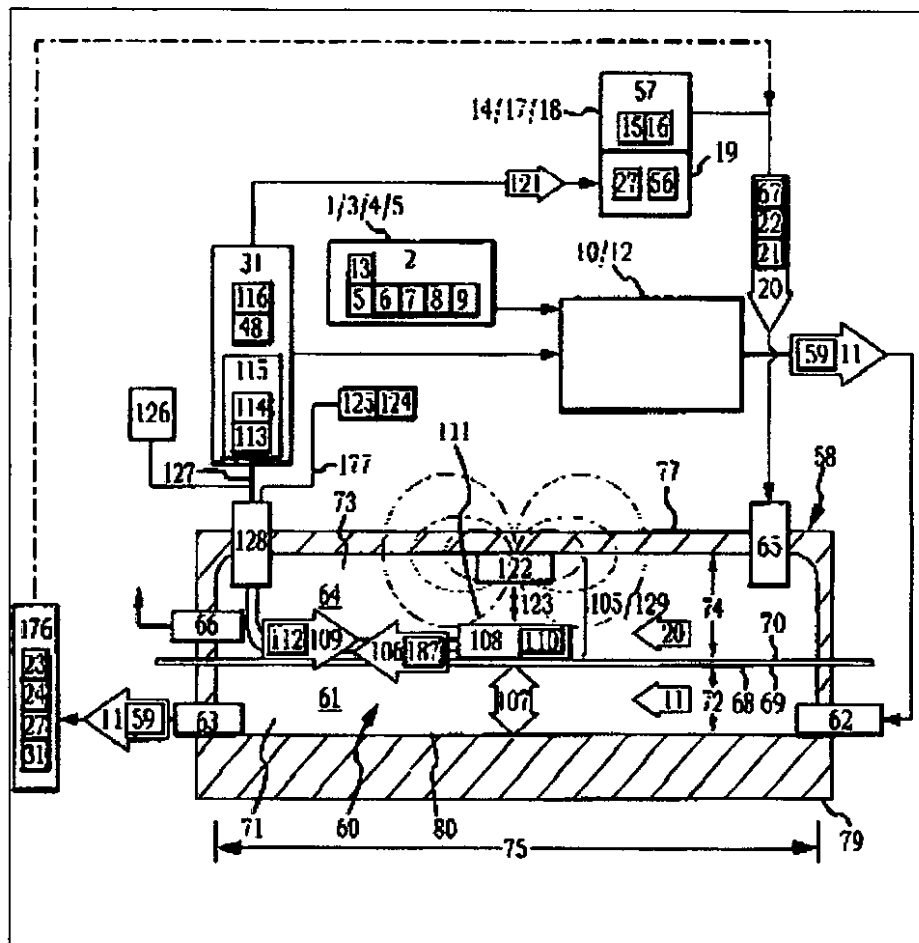
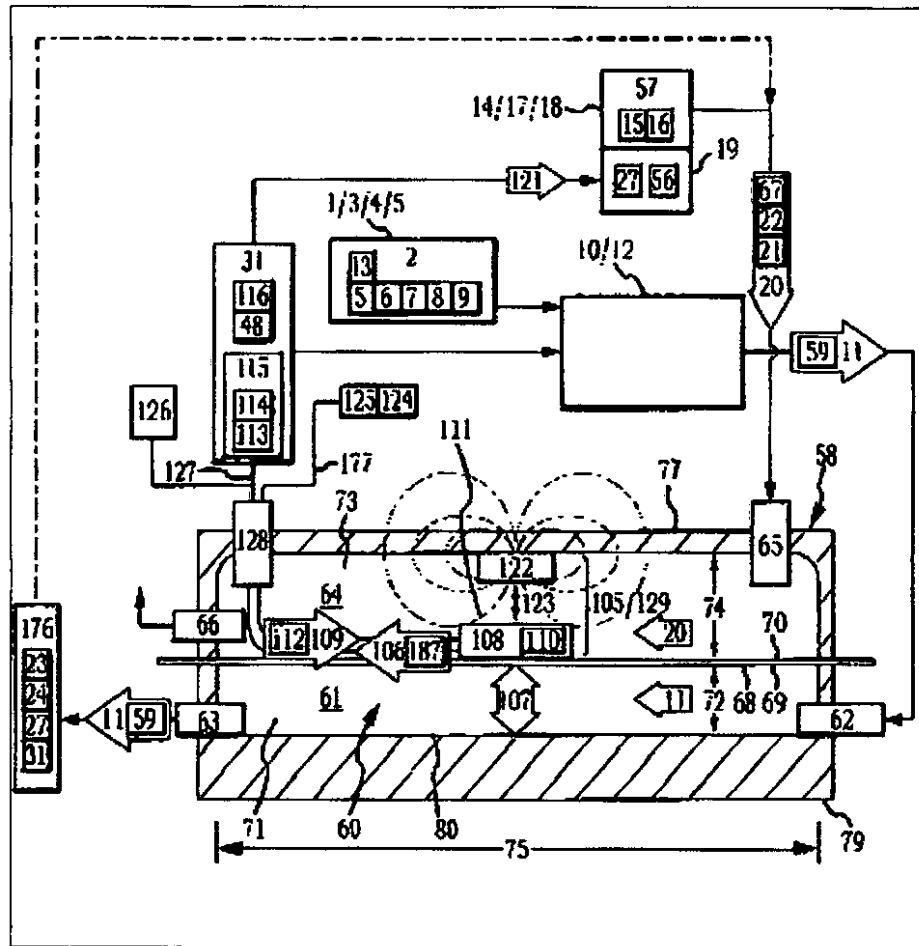


TABLA DE CONTENIDO

Documento	Página
Formulario Solicitud	1
Comprobante de pago de la Tasa por Presentación de la Solicitud	3
Comprobante de pago de la Tasa por 27 reivindicaciones adicionales	4
Título y Resumen	5
Descripción	6
Reivindicaciones	45
Dibujos	52
Copia de la Solicitud Internacional	59
Copia del Reporte Internacional de Búsqueda (ISR)	104
Traducción del Reporte Internacional de Búsqueda (ISR)	107
Copia de la Opinión Escrita de la ISA	112
Traducción de la Opinión Escrita de la ISA	118
Documento original de Poder y Cesión de derechos de	
Patente de los inventores al solicitante	125
Documento original que acredita la existencia y representación	
Legal del solicitante	129
Figura representativa	135



No. 11-181874- -00000-0000

Fecha: 2011-12-30 16:15:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO I

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐