

CONJUNTO DE CARTUCHO

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. número de serie 62/408.631, presentada el 14 de octubre de 2016, y de la solicitud holandesa, número de serie 2017959, presentada el 8 de diciembre de 2016; incorporándose cada una de las solicitudes mencionadas anteriormente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Varios protocolos utilizados para la investigación biológica o química incluyen la ejecución de un gran número de reacciones controladas. Las reacciones pueden realizarse de acuerdo con un protocolo predeterminado por sistemas automatizados que tienen, por ejemplo, fluidos, ópticas y electrónica adecuados. Los sistemas se pueden usar, por ejemplo, para generar un producto biológico o químico para uso posterior o para analizar una muestra para detectar ciertas propiedades/características de la muestra. Cuando se analiza una muestra en algunos casos, un resto químico que incluye una etiqueta identificable (por ejemplo, una etiqueta fluorescente) puede suministrarse a una cámara donde se encuentra la muestra y unirse selectivamente a otro resto químico de la muestra. Estas reacciones químicas se pueden observar o confirmar al excitar las etiquetas con radiación y detectar las emisiones de luz de las etiquetas. Dichas emisiones de luz también pueden proporcionarse por otros medios, tal como quimioluminiscencia.

Algunos sistemas conocidos utilizan un dispositivo fluido, tal como una célula de flujo, que incluye un canal de flujo (por ejemplo, cámara interior)

definido por una o más superficies interiores de la célula de flujo. Las reacciones pueden realizarse a lo largo de las superficies interiores. La célula de flujo generalmente se coloca cerca de un conjunto óptico que incluye un dispositivo de toma de imágenes de la muestra dentro del canal de flujo. El conjunto óptico
5 puede incluir una lente de objetivo y/o un dispositivo de toma de imágenes de estado sólido (por ejemplo, CCD o CMOS). En algunos casos, no se utiliza una lente de objetivo y el dispositivo de toma de imágenes de estado sólido se coloca inmediatamente adyacente a la célula de flujo para obtener imágenes del canal de flujo.

10 Antes de obtener imágenes del canal de flujo, puede ser necesario realizar varias reacciones con la muestra. Por ejemplo, en una técnica de secuenciación por síntesis (SBS), una o más superficies del canal de flujo tienen matrices de agrupaciones de ácido nucleico (por ejemplo, amplicones clonales) que se forman a través de PCR de puente. Después de generar las agrupaciones, los
15 ácidos nucleicos se "linealizan" para proporcionar ADN de cadena simple (sstDNA). Para completar un ciclo de secuenciación, una serie de componentes de reacción fluyen hacia el canal de flujo de acuerdo con un programa predeterminado. Por ejemplo, cada ciclo de secuenciación incluye hacer fluir uno o más nucleótidos (por ejemplo, A, T, G, C) al canal de flujo para extender el
20 sstDNA en una sola base. Un terminador reversible unido a los nucleótidos puede asegurar que solo un nucleótido sea incorporado por el sstDNA por ciclo. Cada nucleótido tiene una etiqueta fluorescente única que emite un color cuando se excita (por ejemplo, rojo, verde, azul y similares) que se usa para detectar el nucleótido correspondiente. Con los nucleótidos recién incorporados, se toma
25 una imagen de numerosas agrupaciones en cuatro canales (es decir, uno para

cada etiqueta fluorescente). Después de la obtención de imágenes, otro componente de reacción fluye hacia el canal de flujo para escindir químicamente la etiqueta fluorescente y el terminador reversible del sstDNA. El sstDNA está listo para otro ciclo. Por consiguiente, se proporcionan una serie de diferentes
5 componentes de reacción al canal de flujo para cada ciclo. Una sola sesión de secuenciación puede incluir numerosos ciclos, tal como 100, 300 o más.

Los fluidos que incluyen los componentes de reacción generalmente se mantienen en un dispositivo de almacenamiento (por ejemplo, una bandeja o cartucho) en el que se almacenan diferentes fluidos en diferentes depósitos.
10 Debido a la cantidad de componentes de reacción y a la gran cantidad de ciclos, el volumen total de fluido que se usa durante una sesión puede ser bastante grande. De hecho, para algunas aplicaciones, no es práctico suministrar el volumen total de componentes de reacción en un solo cartucho. Para tales aplicaciones, puede ser necesario usar un sistema más grande, varios sistemas
15 o ejecutar varias sesiones con un solo sistema. Estas soluciones pueden ser costosas, inconvenientes o irrazonables en algunas circunstancias.

DEFINICIONES

Toda la literatura y el material similar que se citan en esta solicitud, incluidas, entre otras, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, tratados
20 y páginas web, independientemente del formato de dicha literatura y materiales similares, se incorporan expresamente como referencia en su totalidad. En el caso de que una o más de las publicaciones incorporadas y materiales similares difieran o contradigan esta solicitud, incluidos, entre otros, los términos definidos, el término uso, las técnicas descritas o similares, esta solicitud predomina.

25 Como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los

significados indicados.

Los ejemplos descritos en el presente documento incluyen diversos sistemas, métodos, conjuntos y aparatos utilizados para detectar reacciones deseadas en una muestra para análisis biológicos o químicos. En algunos
5 ejemplos, las reacciones deseadas proporcionan señales ópticas que son detectadas por un conjunto óptico. Las señales ópticas pueden ser emisiones de luz desde etiquetas o pueden ser luz de transmisión reflejada o refractada por la muestra. Por ejemplo, se pueden usar ejemplos para realizar o facilitar la ejecución de un protocolo de secuenciación en el que se secuencia el sstDNA
10 en una célula de flujo. En ejemplos particulares, los ejemplos descritos en el presente documento también pueden realizar un protocolo de amplificación para generar una muestra de interés para la secuenciación.

Los ejemplos en el presente documento permiten que se produzcan reacciones deseadas cuando las reacciones deseadas incluyen un cambio en al
15 menos una de una propiedad o calidad química, eléctrica, física y óptica de una sustancia que es en respuesta a un estímulo. Por ejemplo, la reacción deseada puede ser una transformación química, un cambio químico o una interacción química. En ejemplos particulares, las reacciones deseadas son detectadas por un sistema de toma de imágenes. El sistema de toma de imágenes puede incluir
20 un conjunto óptico que dirige señales ópticas a un sensor (por ejemplo, CCD o CMOS). Sin embargo, en otros ejemplos, el sistema de toma de imágenes puede detectar las señales ópticas directamente. Por ejemplo, una célula de flujo puede montarse en un sensor CMOS. Sin embargo, las reacciones deseadas también pueden ser un cambio en las propiedades eléctricas. Por ejemplo, la reacción
25 deseada puede ser un cambio en la concentración de iones dentro de una

solución.

Las reacciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, reacciones químicas tales como reducción, oxidación, adición, eliminación, reorganización, esterificación, amidación, eterificación, ciclación o sustitución; interacciones de
5 unión en las que un primer producto químico se une a un segundo producto químico; reacciones de disociación en las que dos o más productos químicos se separan entre sí; fluorescencia; luminiscencia; quimioluminiscencia; y reacciones biológicas, tales como la replicación de ácidos nucleicos, la amplificación de ácidos nucleicos, la hibridación de ácidos nucleicos, la ligadura de ácidos
10 nucleicos, la fosforilación, la catálisis enzimática, la unión a receptores o la unión a ligandos. La reacción deseada también puede ser la adición o eliminación de un protón, por ejemplo, detectable como un cambio en el pH de una solución o entorno circundante.

Varios ejemplos incluyen proporcionar un componente de reacción a una
15 muestra. Como se usa en este documento, un "componente de reacción" o "reactivo" incluye cualquier sustancia que pueda usarse para obtener una reacción deseada. Por ejemplo, los componentes de la reacción incluyen reactivos, enzimas, muestras, otras biomoléculas y soluciones tampón. Los componentes de la reacción se suministran normalmente a un sitio de reacción
20 (por ejemplo, el área donde se encuentra la muestra) en una solución o se inmovilizan dentro de un sitio de reacción. Los componentes de la reacción pueden interactuar directa o indirectamente con la sustancia de interés.

En ejemplos particulares, las reacciones deseadas se detectan ópticamente a través de un conjunto óptico. El conjunto óptico puede incluir un
25 tren óptico de componentes ópticos que cooperan entre sí para dirigir las señales

ópticas a un dispositivo de toma de imágenes (por ejemplo, CCD, CMOS o tubos fotomultiplicadores). Sin embargo, en ejemplos alternativos, la región de muestra puede colocarse inmediatamente adyacente a un detector de actividad que detecta las reacciones deseadas sin el uso de un tren óptico. El detector de actividad puede detectar eventos, propiedades, cualidades o características predeterminadas dentro de un volumen o área predefinidos. Por ejemplo, un detector de actividad puede capturar una imagen del volumen o área predefinidos. Un detector de actividad puede detectar una concentración de iones dentro de un volumen predefinido de una solución o en un área predefinida.

Los detectores de actividad ejemplares incluyen dispositivos acoplados cargados (CCD) (por ejemplo, cámaras CCD); tubos fotomultiplicadores (PMT); dispositivos o detectores de caracterización molecular, tal como los utilizados con nanoporos; disposiciones de microcircuitos, tal como se describen en la patente US 7.595.883, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad; y sensores fabricados en CMOS que tienen transistores de efecto de campo (FET), incluidos transistores de efecto de campo químicamente sensibles (chemFET), transistores de efecto de campo sensibles a iones (ISFET) y/o transistores de efecto de campo semiconductores de óxido metálico (MOSFET).

Como se usa en el presente documento, el término "elemento de iluminación" y "componentes ópticos" incluye varios elementos que afectan a la propagación de señales ópticas. Por ejemplo, los componentes ópticos pueden al menos uno de redirigir, filtrar, dar forma, ampliar o concentrar las señales ópticas. Las señales ópticas que pueden verse afectadas incluyen las señales ópticas que se encuentran en sentido ascendente desde la muestra y las señales ópticas que están en sentido descendente desde la muestra. En un sistema de

detección de fluorescencia, los componentes aguas arriba incluyen aquellos que dirigen la radiación de excitación hacia la muestra y los componentes aguas abajo incluyen aquellos que dirigen la radiación de emisión lejos de la muestra. Los componentes ópticos pueden ser, por ejemplo, reflectores, dicroicos, divisores de haz, colimadores, lentes, filtros, cuñas, prismas, espejos, detectores y similares. Los componentes ópticos también incluyen filtros de paso de banda, cuñas ópticas y dispositivos ópticos similares a los descritos en este documento.

Como se usa en el presente documento, el término "señales ópticas" o "señales de luz" incluye energía electromagnética capaz de ser detectada. El término incluye emisiones de luz de sustancias biológicas o químicas etiquetadas y también incluye la luz transmitida que es refractada o reflejada por sustratos ópticos. Las señales ópticas o de luz, incluida la radiación de excitación que incide sobre la muestra y las emisiones de luz que proporciona la muestra, pueden tener uno o más patrones espectrales. Por ejemplo, más de un tipo de etiqueta se puede excitar en una sesión de toma de imágenes. En tales casos, los diferentes tipos de etiquetas pueden ser excitados por una fuente de luz de excitación común o pueden ser excitados por diferentes fuentes de luz de excitación en diferentes momentos o al mismo tiempo. Cada tipo de etiqueta puede emitir señales ópticas que tienen un patrón espectral que es diferente del patrón espectral de otras etiquetas. Por ejemplo, los patrones espectrales pueden tener diferentes espectros de emisión. Las emisiones de luz pueden filtrarse para detectar por separado las señales ópticas de otros espectros de emisión.

El elemento de iluminación y/o los componentes ópticos pueden tener posiciones fijas en el conjunto óptico o pueden moverse de manera selectiva.

Como se usa en este documento, cuando el término "selectivamente" se usa junto con "movimiento" y términos similares, la frase significa que la posición del componente óptico se puede cambiar de una manera deseada. Al menos una de las ubicaciones y la orientación del componente óptico se puede cambiar. Por ejemplo, en ejemplos particulares, un espejo giratorio se mueve selectivamente para facilitar el enfoque de un sistema de toma de imágenes óptico.

Las operaciones de análisis (también denominadas sesiones de toma de imágenes) incluyen un período de tiempo en el que se toma una imagen de al menos una porción de la muestra. Una muestra puede someterse o estar sujeta a múltiples sesiones de toma de imágenes. Por ejemplo, una muestra puede estar sujeta a dos sesiones de toma imágenes diferentes en las que cada sesión de toma de imágenes intenta detectar señales ópticas de una o más etiquetas diferentes. Como ejemplo específico, un primer escaneo a lo largo de al menos una porción de una muestra de ácido nucleico puede detectar marcas asociadas con los nucleótidos A y C y un segundo escaneo a lo largo de al menos una porción de la muestra puede detectar etiquetas asociadas con los nucleótidos G y T. En los ejemplos de secuenciación, pueden producirse sesiones separadas en ciclos separados de un protocolo de secuenciación. Cada ciclo puede incluir una o más sesiones de toma de imágenes. En otros ejemplos, la detección de señales ópticas en diferentes sesiones de toma de imágenes puede incluir escanear diferentes muestras. Diferentes muestras pueden ser del mismo tipo (por ejemplo, dos chips de micromatrices) o de diferentes tipos (por ejemplo, una célula de flujo y un chip de micromatrices).

Durante una operación de análisis, se observan las señales ópticas proporcionadas por la muestra. Se pueden usar varios tipos de toma de

imágenes con los ejemplos descritos aquí. Por ejemplo, los ejemplos descritos en el presente documento pueden utilizar un procedimiento de "etapa y disparo" en el que en las regiones de un área de muestra se toman imágenes individuales. Los ejemplos también se pueden configurar para realizar al menos una de la
5 toma de imágenes epi-fluorescentes y la toma de imágenes de reflectancia interna total (TIRF). En otros ejemplos, el generador de imágenes de muestra es un sistema de integración de retardo de tiempo de escaneo (TDI). Además, las sesiones de toma de imágenes pueden incluir el "escaneo de líneas" de una o más muestras, de manera que una región focal lineal de luz se escanea a través
10 de la(s) muestra(s). Algunos métodos de escaneo de líneas se describen, por ejemplo, en la patente US 7,329,860 y en la publicación de la patente US n.º 2009/0272914, la materia objeto de cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Las sesiones de toma de imágenes también pueden incluir mover una región focal de punto de luz en un patrón ráster a través
15 de la(s) muestra(s). En ejemplos alternativos, las sesiones de toma de imágenes pueden incluir la detección de emisiones de luz que se generan, sin iluminación, y se basan completamente en las propiedades de emisión de una etiqueta dentro de la muestra (por ejemplo, un componente radioactivo o quimioluminiscente en la muestra). En ejemplos alternativos, las células de flujo pueden montarse en
20 un generador de imágenes (por ejemplo, CCD o CMOS) que detecta las reacciones deseadas.

Como se usa en este documento, el término "muestra" o "muestra de interés" incluye varios materiales o sustancias de interés que se someten a una sesión de toma de imágenes donde se observan señales ópticas del material o
25 sustancia. En ejemplos particulares, una muestra puede incluir sustancias

biológicas o químicas de interés y, opcionalmente, un sustrato óptico o estructura de soporte que soporta las sustancias biológicas o químicas. Como tal, una muestra puede o no incluir un sustrato óptico o estructura de soporte. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancias biológicas o químicas" puede incluir una variedad de sustancias biológicas o químicas que son adecuadas para su obtención o examen con los sistemas ópticos descritos en el presente documento. Por ejemplo, las sustancias biológicas o químicas incluyen biomoléculas, tales como nucleósidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, proteínas, enzimas, polipéptidos, anticuerpos, antígenos, ligandos, receptores, polisacáridos, carbohidratos, polifosfatos, nanoporos, organelos, capas lipídicas, células, tejidos, organismos y compuestos químicos biológicamente activos, tal como análogos o miméticos de las especies mencionadas anteriormente. Otras sustancias químicas incluyen etiquetas que pueden usarse para la identificación, cuyos ejemplos incluyen etiquetas fluorescentes y otras que se detallan a continuación.

Diferentes tipos de muestras pueden incluir diferentes sustratos ópticos o estructuras de soporte que afectan a la luz incidente de diferentes maneras. En ejemplos particulares, las muestras a detectar se pueden unir a una o más superficies de un sustrato o estructura de soporte. Por ejemplo, las células de flujo pueden incluir uno o más canales de flujo. En las células de flujo, los canales de flujo pueden estar separados del ambiente circundante por las capas superior e inferior de la célula de flujo. Por lo tanto, las señales ópticas a detectar se proyectan desde dentro de la estructura de soporte y pueden transmitirse a través de múltiples capas de material que tienen diferentes índices de refracción. Por ejemplo, cuando se detectan señales ópticas desde una superficie inferior

interna de un canal de flujo y cuando se detectan señales ópticas desde arriba del canal de flujo, las señales ópticas que se desean detectar pueden propagarse a través de un fluido que tiene un índice de refracción, a través de una o más capas de las células de flujo que tienen diferentes índices de refracción y, a través del ambiente, que tiene un índice de refracción diferente.

Los sistemas y métodos expuestos en el presente documento pueden usarse para detectar la presencia de una molécula diana particular en una muestra en contacto con la micromatriz. Esto puede determinarse, por ejemplo, basándose en la unión de un analito objetivo marcado a una sonda particular de la micromatriz o debido a una modificación dependiente del objetivo de una sonda particular para incorporar, eliminar o modificar una etiqueta en la ubicación de la sonda. Se puede usar cualquiera de los varios ensayos para identificar o caracterizar objetivos utilizando una micromatriz como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2003/0108867; 2003/0108900; 2003/0170684; 2003/0207295; o 2005/0181394, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Además, los sistemas ópticos descritos en el presente documento pueden construirse para incluir varios componentes y conjuntos como se describe en la solicitud PCT PCT/US07/07991, titulada "Sistemas y dispositivos para secuenciar mediante análisis de síntesis", presentada el 30 de marzo de 2007 y/o para incluir varios componentes y conjuntos como se describe en la publicación internacional n.º WO 2009/042862, titulada "Sistema y método de excitación y detección de fluorescencia", presentada el 26 de septiembre de 2008, cuya materia objeto completa de ambas se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En ejemplos particulares, los sistemas

ópticos pueden incluir diversos componentes y conjuntos como se describe en la patente US 7.329.860 y en el documento WO 2009/137435, cuya materia objeto completa se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Los sistemas ópticos también pueden incluir diversos componentes y conjuntos, como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/638.770, presentada el 15 de diciembre de 2009, cuya materia objeto completa se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

En particular, los ejemplos, métodos y sistemas ópticos descritos en el presente documento pueden usarse para la secuenciación de ácidos nucleicos. Por ejemplo, protocolos de secuenciación por síntesis (SBS) son particularmente aplicables. En SBS, las pluralidades de nucleótidos modificados marcados con fluorescencia se usan para secuenciar una pluralidad de agrupaciones de ADN amplificado (posiblemente millones de agrupaciones) presentes en la superficie de un sustrato óptico (por ejemplo, una superficie que define al menos parcialmente un canal en una célula de flujo). Las células de flujo pueden contener muestras de ácido nucleico para la secuenciación, donde las células de flujo se colocan dentro de los soportes de células de flujo apropiados. Las muestras para la secuenciación pueden tomar la forma de moléculas de ácido nucleico individuales que se separan entre sí para poder resolver individualmente, poblaciones amplificadas de moléculas de ácido nucleico en forma de agrupaciones u otras características, o perlas que se unen a una o más moléculas de ácido nucleico. Por consiguiente, la secuenciación puede llevarse a cabo en una matriz tal como las establecidas anteriormente en el presente documento. Los ácidos nucleicos pueden prepararse de manera que comprendan un cebador oligonucleótido adyacente a una secuencia diana

desconocida. Para iniciar el primer ciclo de secuenciación de SBS, uno o más nucleótidos marcados de manera diferente, y la polimerasa de ADN, etc., pueden fluir hacia/a través de la célula de flujo mediante un subsistema de flujo de fluido (no mostrado). Se puede agregar un solo tipo de nucleótido a la vez, o los

5 nucleótidos utilizados en el procedimiento de secuenciación se pueden diseñar especialmente para que posean una propiedad de terminación reversible, lo que permite que cada ciclo de la reacción de secuenciación se produzca simultáneamente en presencia de varios tipos de nucleótidos marcados (por ejemplo, A, C, T, G). Los nucleótidos pueden incluir restos marcados detectables,

10 tales como fluoróforos. Cuando los cuatro nucleótidos se mezclan entre sí, la polimerasa puede seleccionar la base correcta para incorporar y cada secuencia se extiende en una sola base. Los nucleótidos no incorporados se pueden lavar haciendo fluir una solución de lavado a través de la célula de flujo. Uno o más láseres pueden excitar los ácidos nucleicos e inducir fluorescencia. La

15 fluorescencia emitida por los ácidos nucleicos se basa en los fluoróforos de la base incorporada, y los diferentes fluoróforos pueden emitir diferentes longitudes de onda de luz de emisión. Se puede agregar un reactivo de desbloqueo a la célula de flujo para eliminar los grupos terminadores reversibles de las cadenas de ADN que se extendieron y detectaron. El reactivo de desbloqueo se puede

20 lavar haciendo fluir una solución de lavado a través de la célula de flujo. La célula de flujo está lista para un ciclo adicional de secuenciación que comienza con la introducción de un nucleótido marcado, como se expuso anteriormente. Las etapas de fluidificación y detección se pueden repetir varias veces para completar una secuencia de ejecución. Métodos de secuenciación ejemplares

25 se describen, por ejemplo, en Bentley et al., Nature 456: 53-59 (2008), WO

04/018497; US 7.057.026; WO 91/06678; WO 07/123744; US 7.329.492; US 7.211.414; US 7.315.019; US 7.405.281 y US 2008/0108082, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes o durante la secuenciación. Por ejemplo, la amplificación se puede realizar utilizando la amplificación en puente para formar agrupaciones de ácido nucleico en una superficie. Métodos de amplificación de puentes útiles se describen, por ejemplo, en la patente US 5.641.658; Publicación de patente US n.º 2002/0055100; Patente US n.º 7.115.400; Publicación de patente US n.º 2004/0096853; Publicación de patente US n.º 2004/0002090; Publicación de patente US n.º 2007/0128624; y Publicación de patente US n.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos en una superficie es la amplificación por círculo rodante (RCA), por ejemplo, como se describe en Lizardi et al., Nat. Genet. 19:225-232 (1998) y en el documento US 2007/0099208 A1, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. También se puede usar PCR de emulsión en perlas, por ejemplo, tal como se describe en Dressman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 8817-8822 (2003), en el documento WO 05/010145, o en las publicaciones de patente US n.º 2005/0130173 o 2005/0064460, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otras técnicas de secuenciación que son aplicables para el uso de los métodos y sistemas descritos en este documento son la pirosecuenciación, la secuenciación de nanoporos y la secuenciación por ligadura. Técnicas de pirosecuenciación ejemplares y muestras que son particularmente útiles se describen en los documentos US 6.210.891; US 6.258.568; US 6,274,320 y

Ronaghi, Genome Research 11: 3-11 (2001), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Técnicas y muestras de nanoporos ejemplares que también son útiles se describen en Deamer et al., Acc. Chem. Res. 35:817-825 (2002); Li et al., Nat. Mater. 2:611-615 (2003); Soni et al., Clin Chem. 53:1996-2001 (2007) Healy et al., Nanomed. 2:459-481 (2007) y Cockroft et al., J. am. Chem. Soc. 130:818-820; y US 7.001.792, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. En particular, estos métodos utilizan etapas repetidas de administración de reactivos. Un instrumento o método aquí expuesto puede configurarse con depósitos, válvulas, líneas fluidas y otros componentes fluidos junto con sistemas de control para esos componentes para introducir reactivos y detectar señales ópticas de acuerdo con un protocolo deseado, como los que se exponen en las referencias antes citadas. Se puede usar cualquiera de una variedad de muestras en estos sistemas, tales como sustratos que tienen perlas generadas por PCR en emulsión, sustratos que tienen guías de onda de modo cero, sustratos que tienen detectores CMOS integrados, sustratos que tienen nanoporos biológicos en bicapas lipídicas, sustratos de estado sólido que tienen nanoporos sintéticos, y otros conocidos en la técnica. Dichas muestras se describen en el contexto de varias técnicas de secuenciación en las referencias citadas anteriormente y más adelante en los documentos US 2005/0042648; US 2005/0079510; US 2005/0130173; y WO 05/010145, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Etiquetas ejemplares que pueden detectarse de acuerdo con varios ejemplos, por ejemplo, cuando están presentes en o dentro de una estructura de soporte incluyen, pero no se limitan a, un cromóforo; luminóforo; fluoróforo;

nanopartículas codificadas ópticamente; partículas codificadas con una rejilla de difracción; etiqueta electroquimioluminiscente tal como $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$; o fracción que puede detectarse en base a una característica óptica. Los fluoróforos que pueden ser útiles incluyen, por ejemplo, complejos de lantánidos fluorescentes, que incluyen los de Europio y Terbio, fluoresceína, rodamina, tetrametilrodamina, eosina, eritrosina, cumarina, metil-cumarinas, pireno, malacita verde, Cy3, Cy5, estilbeno, amarillo Lucifer, Cascade BlueTM, rojo Texas, tintes de alexa, ficoeritina, bodipia, y otros conocidos en la técnica como los descritos en Haugland, "Molecular Probes Handbook", (Eugene, OR) 6^a edición; El catálogo Synthegen (Houston, TX.), Lakowicz, "Principles of Fluorescence Spectroscopy", 2^a ed., Plenum Press New York (1999), o el documento WO 98/59066, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia. En algunos ejemplos, un par de etiquetas puede ser excitable por una primera longitud de onda de excitación y otro par de etiquetas puede ser excitable por una segunda longitud de onda de excitación.

Aunque los ejemplos se ejemplifican con respecto a la detección de muestras que incluyen sustancias biológicas o químicas soportadas por un sustrato óptico, se entenderá que otras muestras se pueden visualizar mediante los ejemplos descritos en este documento. Otras muestras ejemplares incluyen, pero no se limitan a, muestras biológicas tales como células o tejidos, chips electrónicos tales como los utilizados en procesadores de ordenador, y similares. Ejemplos de algunas de las aplicaciones incluyen microscopía, escáneres satelitales, reprografía de alta resolución, adquisición de imágenes fluorescentes, análisis y secuenciación de ácidos nucleicos, secuenciación de ADN, secuenciación por síntesis, imágenes de micromatrices, imágenes de

micropartículas codificadas holográficamente y similares.

SUMARIO

De acuerdo con los ejemplos de este documento, se proporciona un conjunto de cartucho para su uso con un instrumento de análisis de fluidos. El conjunto de cartucho comprende una carcasa, que incluye una cámara de célula de flujo para recibir una célula de flujo, y una placa de pocillos que tiene pocillos de líquidos para recibir las cantidades deseadas de líquidos. La placa de pocillos incluye una estación de válvula, una estación de bombeo y una estación de análisis de fluidos. La placa de pocillos incluye canales asociados con los pocillos, la estación de válvula, la estación de bombeo y la estación de análisis de fluidos. Se proporciona un conjunto de bomba en la placa de pocillos en la estación de bombeo. El conjunto de bomba gestiona el flujo de fluido a través de los canales entre la estación de bombeo y la estación de análisis de fluidos. Un conjunto de válvula rotativa se coloca en la placa de pocillos en la estación de válvula. El conjunto de válvula rotativa incluye un árbol de rotor y una válvula de rotor posicionada para girar alrededor de un eje de rotación y para acoplar selectivamente los pocillos a la estación de bombeo. El árbol del rotor tiene un extremo distal expuesto a través de la carcasa. El árbol del rotor incluye una configuración de doble ranura en su extremo distal. La configuración de doble ranura tiene un primer y segundo conjunto de ranuras. El primer conjunto de ranuras forma una interfaz de accionamiento y el segundo conjunto de ranuras forma una interfaz de codificación de posición. La interfaz de codificación de posición se utiliza por el conjunto de accionamiento de la válvula para rastrear una posición del árbol del rotor.

Opcionalmente, el primer conjunto de ranuras representa ranuras

exteriores que se extienden alrededor de un exterior del extremo distal, en el que los lados laterales de las ranuras adyacentes están separados por una primera ranura predeterminada a la separación de las ranuras. La separación de ranura a ranura corresponde a un patrón de ranuras en un árbol de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula. El segundo conjunto de ranuras puede representar ranuras interiores formadas alrededor de un interior de una cavidad proporcionada en el extremo distal del árbol del rotor. Las ranuras interiores pueden tener lados laterales que están inclinados de manera tal que los lados laterales adyacentes forman un ángulo no paralelo predeterminado entre sí. Los lados laterales adyacentes pueden fusionarse en la parte inferior para formar cavidades para recibir ranuras de acoplamiento en un árbol de transmisión del conjunto de accionamiento de la válvula.

Opcionalmente, la válvula del rotor se puede montar en un extremo proximal del árbol del rotor a través de una brida de acoplamiento. La brida de acoplamiento puede permitir una cantidad predeterminada de movimiento de inclinación entre la válvula del rotor y el árbol del rotor. La válvula del rotor puede incluir una base del rotor que tiene uno o más nervios posicionados alrededor de un extremo proximal del árbol del rotor. La brida de acoplamiento se puede sujetar entre los nervios y el extremo proximal del árbol del rotor. La válvula del rotor puede incluir una cara de contacto con la placa de pocillos que tiene un puerto central y un puerto radial. La válvula del rotor puede incluir un canal orientado para extenderse en una dirección radial hacia fuera desde el puerto central al puerto radial.

Opcionalmente, el puerto central puede alinearse para corresponder con un eje de rotación del árbol del rotor y alinearse con un puerto de alimentación

central en la placa de pocillos. La válvula del rotor puede girar alrededor del eje de rotación para alinear el puerto radial con un puerto de pocillo correspondiente. La válvula rotativa puede incluir una cara de acoplamiento de la placa de pocillos formada con un anillo de interfaz en la misma. El anillo de interfaz puede extenderse alrededor de un perímetro de la cara de acoplamiento de la placa de pocillos. El conjunto de cartucho puede comprender además una tapa de válvula que incluye una cavidad interior para recibir de manera rotativa la válvula rotativa. La tapa de la válvula puede incluir uno o más brazos de cierre para fijar la tapa de la válvula a los pocillos y hacia abajo contra la placa de pocillos. Un elemento de empuje puede estar dentro de la cavidad interior y puede aplicar una fuerza de empuje contra la válvula rotativa para mantener una interfaz sellada entre los puertos en la válvula rotativa y los puertos en la placa de pocillos.

Opcionalmente, el conjunto de bomba puede incluir un émbolo que tiene un extremo de accionamiento y una superficie de empuje situada en los extremos opuestos del émbolo. El extremo de accionamiento y la superficie de empuje pueden exponerse en las superficies superior e inferior de la carcasa, de manera que se aplican fuerzas de accionamiento y empuje unidireccionales correspondientes en relación con el movimiento del émbolo en un movimiento alternativo. El émbolo puede tener un brazo de accionamiento y un brazo de émbolo unidos entre sí a través de un segmento de puente en forma de U y pueden formarse juntos en una estructura monolítica. Los brazos de accionamiento y émbolo se pueden recibir dentro de los postes de soporte ubicados en la placa de pocillos. El émbolo puede comprender un brazo de émbolo y un elemento de émbolo que se moldean juntos a partir de diferentes materiales. El elemento de émbolo puede formarse en un extremo delantero del

brazo de émbolo. El elemento de émbolo puede moverse dentro del poste de soporte correspondiente para formar estados de alta y baja presión en la estación de bombeo.

Opcionalmente, la estación de bombeo puede incluir un segmento de canal funcionalmente dividido en un segmento de preparación, un segmento de descarga y un segmento de trabajo de la bomba, todos los cuales se forman en forma continua entre sí para soportar el flujo de fluido en cualquier dirección. La estación de bombeo puede incluir un área de trabajo intercalada entre un par de válvulas de presión ubicadas aguas arriba y aguas abajo del área de trabajo. El conjunto de bomba puede comprender un émbolo alineado con el área de trabajo. El émbolo puede moverse recíprocamente hacia y desde el área de trabajo para introducir estados de alta y baja presión. El conjunto de bomba puede comprender además pasadores de empuje alineados con las válvulas de compresión. Los pasadores de empuje se pueden mover alternativamente para abrir y cerrar las válvulas de presión. Puede proporcionarse una unidad de perforación en la carcasa y posicionarse cerca de los pocillos. La unidad de perforación puede incluir un elemento de perforación. La unidad de perforación se puede mover a una posición de perforación donde el elemento de perforación perfora una cubierta para el pocillo correspondiente.

Opcionalmente, la carcasa puede incluir una cubierta que tiene una abertura de acceso de perforación que proporciona un acceso de instrumento a un extremo superior de la unidad de perforación. La unidad de perforación puede incluir un cuerpo que tiene una forma tubular cónica con una plataforma inferior, un segmento intermedio y una pestaña superior, incluyendo al menos una de las plataformas inferiores o pestaña superior elementos de perforación distribuidos

de una manera predeterminada. Los elementos de perforación pueden estar dispuestos para alinearse con los pocillos en la placa de pocillos. Una unidad de perforación puede tener una plataforma que se ajusta sobre el árbol del rotor. La plataforma puede incluir características de indexación que se acoplan a las características de acoplamiento en el conjunto de válvula rotativa para ubicar la
5 unidad de perforación en una orientación de rotación predeterminada con respecto al árbol del rotor para alinear los elementos de perforación con los pocillos correspondientes.

Opcionalmente, la placa de pocillos puede incluir puertos de transición de pocillos dispuestos en un patrón predeterminado correspondiente al conjunto de
10 válvula rotativa. La placa de pocillos puede incluir puertos de descarga de pocillos alineados con los pocillos correspondientes. La placa de pocillos puede incluir canales de descarga de pocillos que se extienden entre los correspondientes puertos de descarga de pocillos y los puertos de transición de pocillos.
15 La placa de pocillos puede incluir una base que tiene superficies superior e inferior, al menos una de las cuales incluye los canales. Los canales pueden incluir canales abiertos. La base se puede unir a una capa de respaldo para cerrar los canales abiertos. La placa de pocillos puede incluir una ventana de interfaz óptica, proporcionada dentro de la estación de análisis óptico. Un lado
20 superior de la placa de pocillos puede incluir un elemento de límite de inserción para acoplar un elemento de iluminación en un instrumento. El elemento de límite de inserción puede representar uno o más nervios que se proporcionan sobre la ventana de la interfaz óptica. Los nervios pueden definir una tolerancia Z entre un elemento de iluminación y la ventana de interfaz óptica.

25 De acuerdo con los ejemplos del presente documento, se proporciona un

sistema de fluidos que comprende un conjunto de cartucho que tiene una carcasa que incluye una cámara de iluminación y una placa de pocillos. La placa de pocillos se mantiene dentro de la carcasa y tiene pocillos líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos. La placa de pocillos incluye una estación de análisis de fluidos alineada con la cámara de iluminación. La placa de pocillos incluye una ventana de interfaz y puertos de interfaz ubicados en la estación de análisis de fluidos. Un cartucho de célula de flujo tiene un marco que contiene un circuito de análisis en el mismo. El marco incluye una ventana de célula de flujo alineada con el circuito de análisis. El marco incluye puertos de células de flujo que están acoplados de manera fluida a un área activa en el circuito de análisis. La carcasa incluye una cámara de célula de flujo para recibir el cartucho de la célula de flujo. La cámara de la célula de flujo para colocar el cartucho de la célula de flujo en la estación de análisis de fluidos con la ventana de la célula de flujo y los puertos alineados con la ventana de la interfaz correspondiente y los puertos, respectivamente.

Opcionalmente, la cámara de la célula de flujo puede incluir raíles laterales y un tope final, al menos uno de los cuales tiene un límite para colocar el cartucho de la célula de flujo, cuando está en una posición completamente cargada, en un punto de referencia predeterminado de manera que la ventana y los puertos de la célula de flujo alineados con la ventana de interfaz correspondiente y los puertos, respectivamente. La cámara de la célula de flujo puede incluir un brazo de empuje que puede orientarse para extenderse a lo largo de al menos uno de los raíles laterales. El brazo de empuje puede extenderse hacia el interior hacia la cámara de la célula de flujo y aplicar una fuerza de empuje lateral sobre el cartucho de la célula de flujo para mantener el

cartucho de la célula de flujo en el punto de referencia predeterminado. El brazo de empuje puede incluir un elemento de cierre colocado para encajar con una muesca proporcionada en un lado lateral del cartucho de la célula de flujo. El elemento de cierre puede mantener el cartucho de la célula de flujo en un punto de referencia X en relación con un sistema de coordenadas XYZ (como se describe aquí).

Opcionalmente, el cartucho de la célula de flujo puede incluir marcos superior e inferior. El marco superior puede incluir la ventana de la célula de flujo y los puertos. El marco superior puede incluir un nervio que se extiende hacia arriba desde el marco superior por una altura predeterminada para definir un punto de referencia Z en relación con un sistema de coordenadas XYZ. El cartucho de la célula de flujo puede incluir juntas formadas de manera monolítica a partir de un material elastómero. La placa de pocillos puede incluir una estación de válvula, una estación de bombeo y canales de interfaz. Los canales de interfaz pueden proporcionar una primera ruta fluida entre la estación de válvula y uno de los puertos de interfaz y una segunda ruta fluida entre la estación de bombeo y uno de los puertos de interfaz. La cámara de iluminación puede estar orientada para extenderse a lo largo de un eje de iluminación que puede extenderse a través de la ventana de interfaz, la ventana de la célula de flujo y el área activa dentro del circuito de análisis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A ilustra una vista frontal en perspectiva desde arriba de un conjunto de cartucho formado de acuerdo con un ejemplo en este documento.

La Figura 1B ilustra una vista en perspectiva desde abajo del conjunto de cartucho de la Figura 1A de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 1C ilustra una vista frontal en perspectiva de componentes internos dentro del conjunto de cartucho de acuerdo con un ejemplo en este documento.

5 La Figura 1D ilustra una vista en perspectiva desde arriba de una bandeja de residuos que está montada debajo de la placa de pocillos y forma parte de la carcasa del conjunto del cartucho de acuerdo con los ejemplos de este documento.

La Figura 1E ilustra una vista frontal en perspectiva de una porción del conjunto de cartucho y un cartucho de célula de flujo alineado con la cámara de
10 célula de flujo de acuerdo con los ejemplos de este documento.

La Figura 1F ilustra una vista en planta desde abajo de la cámara de la célula de flujo con un cartucho de célula de flujo insertado en la misma de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 2A ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de válvula
15 rotativa formado de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 2B ilustra una vista en perspectiva ampliada del extremo distal del árbol del rotor de acuerdo con ejemplos de este documento.

La Figura 2C ilustra una vista lateral en sección del conjunto de válvula rotativa que incluye el árbol de la válvula de acuerdo con los ejemplos de este
20 documento.

La Figura 2D ilustra una vista en perspectiva desde arriba de la válvula del rotor formada de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 2E ilustra una vista en planta desde abajo de la válvula del rotor formada de acuerdo con un ejemplo de este documento.

25 La Figura 2F ilustra una vista lateral en perspectiva del árbol del rotor y la

válvula del rotor con la tapa del rotor retirada de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 3A ilustra una vista en perspectiva desde abajo de la unidad de perforación formada de acuerdo con un ejemplo de este documento.

5 La Figura 3B ilustra una vista desde arriba de una porción de la unidad de perforación cuando está instalada en el conjunto de válvula rotativa de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 3C ilustra el conjunto de la válvula rotativa con la unidad de perforación extraída para ilustrar mejor el árbol de la válvula de acuerdo con un
10 ejemplo de este documento.

La Figura 4A ilustra una vista desde abajo de una porción del conjunto de cartucho para ilustrar la cámara de iluminación con más detalle de acuerdo con los ejemplos en este documento.

La Figura 4B ilustra una vista en sección lateral del modelo a través de las
15 diversas estructuras proporcionadas en la estación de análisis de fluidos una vez que se inserta un cartucho de célula de flujo y se inserta un elemento de iluminación en la cámara de iluminación de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 5A ilustra una vista frontal en perspectiva de la placa de pocillos
20 formada de acuerdo con un ejemplo en este documento.

La Figura 5B ilustra canales de flujo proporcionados en la superficie posterior de la base de la placa de pocillos de acuerdo con un ejemplo en este documento.

La Figura 5C ilustra una vista en planta inferior de una porción de la base
25 para proporcionar una vista más detallada de la estación de análisis de fluidos

en la superficie posterior de la placa de pocillos de acuerdo con los ejemplos en este documento.

La Figura 5D ilustra una vista en planta superior de una porción frontal/superior de la base correspondiente a la Figura 5C para proporcionar una
5 vista más detallada de la estación de análisis de fluidos en una superficie frontal de la placa de pocillos de acuerdo con ejemplos de este documento.

La Figura 5E ilustra una porción ampliada de la superficie inferior de la base próxima a la estación de válvula de acuerdo con los ejemplos de este documento.

10 La Figura 6A ilustra una vista en planta desde arriba de la estación de bombeo en la placa de pocillos de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 6B ilustra una vista lateral de un émbolo proporcionado dentro de la bomba de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 6C ilustra una vista lateral ampliada del elemento de émbolo
15 montado en el brazo del émbolo de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 6D ilustra una vista lateral en sección de la estación de bombeo para ilustrar mejor la operación de bombeo de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 6E ilustra una vista en perspectiva lateral ampliada de una
20 porción del émbolo insertado en el poste de soporte de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 6F ilustra una vista en perspectiva del árbol de soporte para recibir el brazo del émbolo de acuerdo con ejemplos de este documento.

La Figura 7 ilustra un diagrama de bloques de una porción de un
25 instrumento de fluidos utilizado de acuerdo con un ejemplo de este documento.

La Figura 8 es una vista esquemática de un sistema configurado para el análisis biológico o químico formado de acuerdo con un ejemplo.

La Figura 9A ilustra una vista en perspectiva desde arriba de un cartucho de célula de flujo formado de acuerdo con un ejemplo de este documento.

5 La Figura 9B ilustra una vista ampliada de una porción del marco superior para ilustrar mejor una interfaz óptica fluida (OF) con el cartucho de la célula de flujo de acuerdo con ejemplos de este documento.

La Figura 9C ilustra una vista en perspectiva desde abajo del cartucho de célula de flujo de la Figura 9A de acuerdo con ejemplos de este documento.

10 La Figura 9D ilustra una vista superior de una porción de una placa de circuito impreso proporcionada dentro del cartucho de célula de flujo formado de acuerdo con un ejemplo en este documento.

La Figura 9E ilustra una vista desde abajo de la placa de circuito impreso de la Figura 9D formada de acuerdo con un ejemplo del presente documento.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Descripción general del conjunto de cartucho

La Figura 1A ilustra una vista frontal en perspectiva desde arriba de un conjunto de cartucho 100 formado de acuerdo con un ejemplo de este documento. A modo de ejemplo, el conjunto de cartucho 100 puede representar
20 un conjunto de cartucho SBS. El conjunto de cartucho 100 incluye una carcasa para ser insertada en un instrumento de microfluidos. Aunque los ejemplos en el presente documento se describen en relación con sistemas, instrumentos y cartuchos de microfluidos, opcionalmente, los ejemplos pueden implementarse con sistemas de fluidos que de otro modo no pueden considerarse sistemas de
25 fluidos, instrumentos, cartuchos, etc. de "micro" fluidos. La carcasa incluye una

base 101 y una cubierta 102. La cubierta 102 incluye una superficie de acoplamiento de instrumentos 104 que incluye aberturas para exponer los componentes internos que están acoplados por múltiples componentes de instrumentos que se describen a continuación con más detalle. Durante la
5 operación, el conjunto de cartucho 100 está colocado próximo a un instrumento que se acopla física, óptica y eléctricamente al conjunto de cartucho 100 en relación con la realización de una operación de fluidos. El conjunto de cartucho 100 incluye una cara frontal 106 que incluye una cámara de célula de flujo 108 para recibir una célula de flujo en relación con la realización de una operación de
10 fluidos.

De acuerdo con los ejemplos del presente documento, el conjunto de cartucho 100 incluye varios subconjuntos que incluyen un conjunto de válvula rotativa 200 (descrito más detalladamente a continuación en relación con las Figuras 2A-2D), una unidad de perforación 300 (descrita a continuación con más
15 detalle en relación con las Figuras 3A-3D), una cámara de iluminación 400 (descrita a continuación con más detalle en relación con la Figura 4) y un conjunto de bomba de jeringa 500 (descrito a continuación con más detalle en relación con las Figuras 6A-6C).

La cubierta 102 incluye un pocillo de árbol 116 que expone un árbol de
20 válvula dentro del conjunto de válvula rotativa 200. La cubierta 102 también incluye aberturas de acceso de perforación 122 que proporcionan el acceso al instrumento a un extremo superior de la unidad de perforación 300 en relación con las operaciones descritas en este documento. Durante la operación, un árbol de accionamiento en el instrumento está acoplado físicamente al árbol de la
25 válvula del conjunto de válvula rotativa 200 para gestionar el movimiento del

conjunto de válvula rotativa 200. La cubierta 102 incluye aberturas de acceso de perforación 122 que proporcionan uno o más árboles de perforación en el acceso del instrumento a un extremo superior de la unidad de perforación 300 en conexión con una operación de perforación de la lámina de pocillos. A modo de ejemplo, se pueden proporcionar múltiples aberturas de acceso de perforación 122 de manera distribuida a través de un extremo superior de la unidad de perforación 300 para mantener el movimiento plano de la unidad de perforación 300 cuando se activa. Se proporciona un pocillo de muestra 124 próximo a la cara frontal 106. El pocillo de muestra 124 debe recibir una cantidad de muestra de interés para ser analizada por el instrumento. Se puede proporcionar un elemento de calentamiento 125 próximo al pocillo de muestra 124 para ajustar la temperatura de las muestras entrantes según se desee (por ejemplo, para precalentar). Se proporciona una abertura de acceso a la bomba 123 en la superficie superior 104 de la cubierta 102. La abertura de acceso a la bomba 123 es para permitir que un elemento de empuje dentro del instrumento se acople a una superficie de acoplamiento con resorte 542 en un émbolo del conjunto de bomba 500. Por ejemplo, el elemento de empuje puede ser un resorte de onda metálica, un resorte elastomérico u otra estructura que proporcione una fuerza uniforme.

La Figura 1B ilustra una vista en perspectiva desde abajo del conjunto de cartucho 100 de la Figura 1A. En la Figura 1B, se proporciona un cartucho de células de flujo 900 dentro de la cámara de células de flujo 108. El conjunto de cartucho 100 incluye una superficie inferior 110 que tiene un área de acceso al cartucho de células de flujo 112 que expone porciones de interés en el cartucho de células de flujo 900, tal como un conjunto de almohadillas de contacto

eléctrico 950 y una abertura 944 para recibir un elemento calentador. La superficie inferior 110 también incluye un par de aberturas de chaveta 114 y una abertura de accionamiento de la bomba 116. Las aberturas de chaveta 114 exponen las chavetas dentro de la bomba 500. Como se explica en el presente

5 documento, las chavetas están acopladas por los árboles de accionamiento de la válvula dentro del instrumento para abrir y cerrar las válvulas de presión correspondientes en relación con la gestión del flujo de fluido. La abertura de accionamiento de la bomba 116 expone un extremo proximal 548 de un árbol de válvula 546 dentro de la bomba 500. Como se explica en este documento, el

10 árbol de la válvula 546 se acopla mediante un árbol de accionamiento de la bomba dentro del instrumento para introducir una acción de bombeo en relación con la gestión del flujo de fluido. La superficie inferior 110 también incluye una abertura 118 para exponer un puerto de descarga de residuos perforable 120 que se utiliza para drenar los fluidos usados desde un contenedor de residuos

15 dentro del conjunto de cartucho 100.

La Figura 1C ilustra una vista frontal en perspectiva de componentes internos dentro del conjunto de cartucho 100 de acuerdo con un ejemplo de este documento. Como se muestra en la Figura 1C, el conjunto de cartucho 100 incluye un conjunto de válvula rotativa 200 montado de manera rotativa en una

20 placa de pocillos 150 en una estación de operación de la válvula. Un conjunto de bomba de jeringa 500 está montado en la placa de pocillos 150 en una estación de bombeo. La placa de pocillos 150 incluye una base 152 (por ejemplo, generalmente plana) con múltiples pocillos de reactivos 154, 156 formados con y que se extienden hacia arriba desde la base 152. Los pocillos de reactivos 154,

25 156 se proporcionan en varias posiciones rodeando al menos parcialmente el

conjunto de válvula rotativa 200. Los pocillos de reactivos deben recibir las cantidades deseadas de líquidos. Opcionalmente, los pocillos 154, 156 pueden incluir muestras y otros líquidos. Como se explica en el presente documento, el conjunto de válvula rotativa 200 acopla selectivamente los pocillos de reactivos 154, 156 (generalmente denominados pocillos líquidos) a la estación de análisis de fluidos 170.

Los pocillos de reactivos 154, 156 pueden formarse con diferentes áreas de sección transversal y tienen diferentes alturas que se extienden sobre la base 152 para definir diferentes volúmenes de pocillos para recibir una cantidad deseada de líquido para el reactivo correspondiente. Opcionalmente, uno o más de los pocillos 154, 156 se pueden utilizar como pocillos de solución de acuerdo con los ejemplos de este documento. Los pocillos 154, 156 incluyen extremos de llenado 158, 160 que están abiertos para recibir una cantidad deseada de líquido durante una operación de llenado. Una vez que se agrega la cantidad deseada de líquido a los pocillos 154, 156, los extremos de llenado 158, 160 se cubren con una lámina u otra cubierta de sellado para formar un volumen hermético dentro de cada uno de los pocillos 154, 156. Aunque no son visibles en la Figura 1C, los pocillos 154, 156 incluyen uno o más puertos de descarga proporcionados en su parte inferior. Durante la operación, la cubierta se perfora para permitir que el aire entre en uno o más volúmenes del pocillo, permitiendo así que el líquido fluya libremente (por ejemplo, a través de la gravedad o bajo presión) a través de los puertos de descarga a la estación de análisis de fluidos 170 bajo el control de la válvula rotativa 200 y el conjunto de bomba 500.

La Figura 1D ilustra una vista en perspectiva desde arriba de una bandeja de residuos 130 que está montada debajo de la placa de pocillos 150 y forma

parte de la carcasa del conjunto de cartucho 100. La bandeja de residuos incluye un volumen de recogida de residuos 131 que abarca un área debajo de una porción relativamente grande de la placa de pocillos 150. A modo de ejemplo, la bandeja de residuos 130 está situada debajo del conjunto de válvula rotativa 200 y al menos una parte de los pocillos 154, 156. La bandeja de residuos 130 incluye un resalte 132 que se extiende alrededor de un perímetro de la misma y está sellado a una superficie de acoplamiento (por ejemplo, en la superficie inferior de la placa de pocillos 150). El resalte 132 puede incluir respiraderos 133 en las esquinas del mismo que se comunican con aberturas a través de la placa de pocillos 150. Los respiraderos 133 permiten que el aire se descargue del volumen 131 cuando los líquidos de residuo ingresan al volumen 131. Los respiraderos 133 se colocan por encima del área en la que se retiene el líquido para evitar fugas. Los respiraderos 133 se distribuyen para permitir que el conjunto de cartucho 100 se incline ligeramente durante la operación, de modo que al menos uno de los respiraderos 133 siempre se pueda utilizar como entrada de aire. Los respiraderos 133 permiten que el tamaño de la bandeja de residuos 130 se limite, ya que se permite que los líquidos de residuo salpiquen hasta la superficie de los respiraderos 133 sin fugas. Los respiraderos 133 pueden estar formados por un material poroso, tal como polipropileno expandido, polietileno o politetrafluoroetileno.

La bandeja de residuos 130 también incluye una región de embudo 134 y un tubo de descarga 135. La región de embudo 134 termina en un área de reborde 136 que se comunica con una abertura al tubo 135. El extremo inferior del tubo 135 se cierra inicialmente con una cubierta. Para vaciar la bandeja de residuos 130, la cubierta 136 puede perforarse y el conjunto de cartucho 100

(incluida la bandeja de residuos 130) inclinarse con la región de embudo 134 en el punto más bajo de la misma. Los líquidos de residuo fluyen a través de la región de embudo 134 sobre el área de reborde 136 y salen del tubo 135.

Cámara de células de flujo

5 La Figura 1E ilustra una vista frontal en perspectiva de una porción del conjunto de cartucho 100 y un cartucho de células de flujo 900 alineado con la cámara de células de flujo 108. La cámara de células de flujo 108 incluye una característica clave 109 que puede tener la forma de un canal y proporcionarse en la superficie inferior de la cámara de células de flujo 108. La característica clave 109 está conformada y dimensionada para recibir una característica de incrustación correspondiente (por ejemplo, el separador 914 de la Figura 9C) en la parte inferior del cartucho de células de flujo 900 para garantizar que el cartucho de células de flujo 900 esté cargado en la dirección y orientación correctas. La cámara de células de flujo 108 incluye raíles laterales 413 y paredes superior e inferior 451 y 453. El cartucho 900 se inserta en una dirección de carga 9A.

La Figura 1F ilustra una vista en planta desde abajo de la cámara de células de flujo 108 con un cartucho de células de flujo 900 insertado en la misma de acuerdo con un ejemplo de este documento. El cartucho de células de flujo 900 se inserta en la cámara de células de flujo 108 en una posición completamente cargada en la Figura 1F. Como se describe aquí, con más detalle en relación con las Figuras 9A-9E, el cartucho de células de flujo 900 incluye un extremo de carga 908 y bordes laterales 912. El extremo de carga 908 incluye un poste de referencia 923, mientras que al menos uno de los bordes laterales 912 incluye uno o más postes de referencia laterales 925. Un borde lateral

opuesto 912 incluye una muesca 927. Un lado inferior del cartucho de células de flujo 900 incluye aberturas para exponer un esparcidor de calor 957 y almohadillas de contacto 950.

La cámara de células de flujo 108 incluye superficies superior e inferior, y
5 los raíles laterales 413 que se extienden paralelos entre sí a lo largo de los lados laterales opuestos de la cámara 108. Se proporciona un tope de extremo 417 en una profundidad más interna de la cámara 108. Las superficies superior e inferior, los raíles laterales 413 y el tope de extremo 417 están posicionados para orientar el cartucho 900 de la célula de flujo en puntos de referencia
10 predeterminados (por ejemplo, puntos de referencia denominados punto de referencia X, punto de referencia Y y punto de referencia Z) relativos a un sistema de coordenadas (por ejemplo, sistema de coordenadas XYZ). El tope de extremo 417 incluye un limitador de extremo 414 proporcionado en una posición deseada a lo largo del tope de extremo 417. El limitador de extremo 414 se alinea con un
15 poste de referencia 923 proporcionado en el extremo de carga 908. Uno de los raíles laterales 413 incluye límites laterales 420 que se extienden hacia el interior hacia la cámara de células de flujo 108. Los límites laterales 420 se alinean con el poste de referencia lateral 923. El raíl lateral opuesto 413 incluye un brazo de empuje 422 que está orientado para extenderse a lo largo del raíl lateral 413 y
20 para aplicar una fuerza de empuje lateral en la dirección de la flecha 1E. El brazo de empuje 422 incluye un elemento de cierre 424 en un extremo distal del mismo. El elemento de cierre 424 está conformado para encajar en la muesca 927 en el borde lateral 912.

Durante una operación de carga, el extremo de carga 908 se inserta en la
25 cámara de células de flujo 108 hasta que el poste de referencia 923 se apoya

firmemente contra una característica de límite en la cámara de células de flujo 108 para definir un límite de movimiento en la dirección de carga 9A. A medida que se inserta el cartucho de células de flujo 900, el brazo de empuje 422 se desplaza a lo largo del borde lateral 912 que incluye la muesca 927 hasta que el
5 elemento de cierre 424 encaja dentro de la muesca 927. El brazo de empuje 422 aplica una fuerza lateral en la dirección de la flecha 1E (también representa una fuerza de posicionamiento lateral) para desplazar el cartucho de células de flujo 900 en la dirección lateral (correspondiente al eje Y) hasta que los postes de referencia laterales 923 se acoplen a los límites laterales 420. Los límites
10 laterales de la cámara de células de flujo 108 definen un límite de movimiento en la dirección Y lateral. El brazo de empuje mantiene el cartucho de células de flujo 900 en la posición Y deseada (correspondiente a un punto de referencia Y). El elemento de cierre 424 dentro de la muesca 927 en una posición predefinida mantiene el cartucho de células de flujo 900 en la posición X deseada
15 (correspondiente a un punto de referencia X).

La cámara de células de flujo 108 permite una disposición a presión para el cartucho de células de flujo 900. Al permitir que el cartucho de células de flujo 900 se inserte y se extraiga del conjunto de cartucho 100, los ejemplos en este documento permiten que el cartucho de células de flujo sea administrado y
20 enviado por separado de los reactivos y muestras. Además, al separar el cartucho de células de flujo 900 de los reactivos, los ejemplos en este documento permiten flujos de trabajo de fabricación separados. Además, los ejemplos en este documento permiten que los cartuchos de células de flujo se mezclen y se combinen con varias combinaciones de reactivos, volúmenes de reactivos y
25 tamaños de cartuchos de células de flujo. Por ejemplo, un protocolo puede

utilizar volúmenes más grandes de ciertos reactivos, mientras que otro protocolo utiliza un número mayor de reactivos diferentes, pero en volúmenes más pequeños. Los diferentes criterios para el número y volumen de reactivos pueden ser satisfechos por diferentes conjuntos de cartuchos, mientras que cualquiera
5 de los conjuntos de cartuchos anteriores puede utilizar el mismo cartucho de células de flujo. Como un ejemplo adicional, el mismo tipo de conjunto de cartucho puede utilizarse con diferentes protocolos que tienen diferentes requisitos dentro del circuito de análisis. Por ejemplo, un protocolo puede utilizar un circuito de análisis que tiene una gran huella óptica, mientras que otro
10 protocolo puede utilizar un circuito de análisis que tiene una huella óptica más pequeña. Además, algunos protocolos pueden utilizar circuitos de análisis que tienen componentes electrónicos e interconexiones más complejas, en comparación con otros circuitos de análisis, mientras que cualquiera de los circuitos de análisis anteriores puede incorporarse dentro de un cartucho de
15 células de flujo que tiene una envoltura general común que cabe en el mismo conjunto de cartucho.

Los ejemplos descritos en el presente documento proporcionan una interfaz que tiene una pequeña altura (por ejemplo, una altura minimizada) entre el circuito de análisis y la fuente de luz dentro del elemento de iluminación del
20 instrumento.

Unidad de perforación

Se proporciona una unidad de perforación 300 en la carcasa y se coloca próxima a los pocillos 154, 156. La unidad de perforación 300 se mueve a una posición de perforación donde los elementos de perforación perforan una lámina
25 o cubierta para el(los) pocillo(s) 154, 156 correspondiente(s). En el ejemplo de la

Figura 3A, la unidad de perforación 300 se monta en el conjunto de válvula rotativa 200 y se maneja durante la operación por el instrumento para perforar uno o más de los pocillos 154, 156.

La Figura 3A ilustra una vista en perspectiva desde abajo de la unidad de perforación 300 que se forma de acuerdo con un ejemplo en este documento. La
5 unidad de perforación 300 se ilustra con un corte parcial para presentar mejor la estructura general de la misma. La unidad de perforación 300 incluye un cuerpo 306 que tiene una forma tubular cónica con una plataforma inferior 302, un segmento intermedio 308 y una pestaña superior 310. La plataforma 302, el
10 segmento 308 y la pestaña 310 están formados de una manera monolítica. La plataforma inferior 302 incluye una pluralidad de elementos de perforación 312 distribuidos de una manera predeterminada alrededor de la plataforma 302. En el ejemplo de la Figura 3A, los elementos de perforación 312 están dispuestos en un patrón circular. La pestaña superior 310 también incluye elementos de
15 perforación 314 proporcionados en una superficie inferior de la misma y que sobresalen en una dirección común como los elementos de perforación 312. Los elementos de perforación 314 están distribuidos alrededor de la pestaña superior 310 de una manera predeterminada, tal como en un patrón circular.

Durante la operación, la unidad de perforación 300 se activa mediante un
20 conjunto de actuador de perforación en el instrumento. Por ejemplo, con referencia a la Figura 1A, el instrumento puede extender uno o más árboles de perforación a través de los puertos de acceso de perforación 122 en la cubierta 102. Los árboles de perforación empujan hacia abajo en una dirección de perforación 318 para forzar la unidad de perforación 300 hacia abajo,
25 conduciendo así los elementos de perforación 312, 314 a través de la

lámina/cubierta en los pocillos 154, 156 correspondientes. Los árboles de perforación se distribuyen para aplicar uniformemente la fuerza de perforación a la unidad de perforación 300.

De acuerdo con al menos un ejemplo, los elementos de perforación 312, 314 están formados con una sección transversal en forma de X para facilitar la perforación de la lámina/cubierta y para proporcionar ventilación a través de la lámina/cubierta. La sección transversal en forma de X permite que el aire ingrese en el volumen correspondiente del pocillo incluso mientras los elementos de perforación 312, 314 se extienden a través de la lámina/cubierta.

En el ejemplo de la Figura 3A, la mayoría de los elementos de perforación 312, 314 tienen una longitud generalmente común. Sin embargo, opcionalmente, varios de los elementos de perforación 312, 314 pueden ser más largos o más cortos, tal como se muestra mediante el elemento de perforación 314A. Con referencia conjunta a las Figuras 1C y 3A, los elementos de perforación 312, 314 están posicionados para alinearse con los pocillos 154, 156 correspondientes. En el ejemplo de las Figuras 1C y 3A, los elementos de perforación 312, 314 generalmente tienen una longitud común para perforar cada uno de los pocillos 154, 156 correspondientes al mismo tiempo cuando se activa el elemento de perforación 300. Opcionalmente, la unidad de perforación 300 puede ser operada (por el conjunto de actuador de perforación) como un sistema de perforación de múltiples etapas, de tal manera que solo una porción de los elementos de perforación 312, 314 perforen los pocillos 154, 156 correspondientes durante una primera operación de perforación, mientras que una porción diferente de los elementos de perforación 312, 314 perforan los pocillos 154, 156 correspondientes durante una segunda operación de

perforación. Por ejemplo, los elementos de perforación 312 pueden formarse más largos que los elementos de perforación 314, de manera que los elementos de perforación 312 perforan las láminas correspondientes durante la primera operación de perforación, y los elementos de perforación 314 perforan las
5 láminas correspondientes durante la segunda operación de perforación.

La plataforma inferior 302 incluye un reborde interno 326 que se forma alrededor de la abertura 304. El reborde 326 incluye múltiples características de indexación 322 proporcionadas sobre la abertura 304. Las características de indexación 322 encajan en las características de acoplamiento en el conjunto de
10 válvula rotativa 200 para ubicar la unidad de perforación 300 en una orientación de rotación predeterminada con respecto al árbol del rotor 202 para alinear los elementos de perforación 312, 314 con los pocillos 154, 156 correspondientes. Las características de indexación 322 incluyen una o más muescas 324 que se proporcionan sobre el reborde interno 326. El reborde 326 se proyecta
15 ligeramente hacia arriba en una porción interior del cuerpo 306 hacia la pestaña superior 310. Las muescas 324 están distribuidas en un patrón predeterminado alrededor de la abertura 304. Las muescas 324 se alinean con los nervios o dientes que se proporcionan en el conjunto de válvula rotativa 200 (como se describe a continuación con más detalle). En el ejemplo de la Figura 3A, las
20 muescas 324 están colocadas de manera relativamente uniforme alrededor del perímetro de la abertura 304. Adicional o alternativamente, se pueden utilizar más o menos muescas 324 y se pueden colocar en ubicaciones alternativas en una distribución uniforme o desigual. Opcionalmente, puede utilizarse una característica de indexación distinta de las muescas 324.

25 El reborde 326 también incluye uno o más separadores flexibles 328 que

se extienden hacia abajo en la abertura 304 en una dirección común con los elementos de perforación 312. Los separadores 328 se acoplan a un saliente 216A que se extiende alrededor de un perímetro de la extensión de base 216. Una vez que las muescas 324 se alinean con los dientes correspondientes en el conjunto de válvula rotativa 200, la unidad de perforación 300 se carga hasta que los separadores 328 se apoyan en una superficie superior del saliente 216A. Los separadores 328 permanecen en el saliente 216A para mantener la unidad de perforación 300 colocada verticalmente en una posición de no perforación/lista. Durante la operación, la unidad de perforación 300 es forzada hacia abajo (en la dirección de la flecha 318) por un árbol de perforación, en respuesta a lo cual los separadores 328 se flexionan hacia fuera y se desplazan hacia abajo sobre el saliente 216A para permitir que la unidad de perforación 300 se deslice hacia abajo en la dirección de perforación 318 más allá de la tapa del rotor 210.

La Figura 3B ilustra una vista desde arriba de una porción de la unidad de perforación 300 cuando está instalada en el conjunto de válvula rotativa 200. Como se explica aquí, el conjunto de válvula rotativa 200 incluye un árbol de rotor 202 con una tapa de válvula 210 montada sobre el árbol de rotor 202. La tapa de válvula 210 incluye una pluralidad de dientes 212 distribuidos periféricamente alrededor de un reborde central de la tapa de válvula 210. Los dientes 212 se alinean y son recibidos en las muescas 324 en la unidad de perforación 300 para posicionar rotativamente la unidad de perforación 300 en un ángulo de rotación predeterminado con respecto al conjunto de válvula rotativa 200. Aunque no se muestran, los cierres 328 (Figura 3A) están unidos de manera segura con las características de cierre en la tapa de la válvula 210 para mantener la unidad de perforación 300 en una posición montada a lo largo

de un eje giratorio que se extiende a lo largo de un eje central del árbol del rotor 202 del conjunto de válvula rotativa 200.

La Figura 3C ilustra el conjunto de válvula rotativa 200 con la unidad de perforación 300 retirada para ilustrar mejor el árbol del rotor 202. El árbol del rotor 202 es alargado y gira alrededor de un eje giratorio 220. El árbol del rotor 202 incluye un extremo proximal (no visible en la Figura 3C) y un extremo distal 204. La tapa de la válvula 210 se carga sobre el extremo distal 204 del árbol del rotor 202 a una posición instalada, como se muestra en la Figura 3C. La tapa de la válvula 210 incluye una base de tapa 214 que tiene un diámetro ampliado que está dimensionado para ajustarse dentro de una colección de pocillos 156 que están dispuestos adyacentes entre sí de una manera generalmente circular. La base de la tapa 214 está unida con una extensión de tapa 216 que se extiende hacia arriba desde la base de la tapa 214 a lo largo de una longitud del árbol del rotor 202. La extensión de la tapa 216 tiene un diámetro más pequeño que el diámetro de la base de la tapa 214 en el ejemplo de la Figura 3C. Sin embargo, se reconoce que se pueden utilizar dimensiones alternativas para la extensión de la tapa 216 y la base de la tapa 214. La extensión de la tapa 216 incluye dientes 212 formados en una periferia de la extensión de la tapa 216 y se proyecta radialmente hacia fuera (con respecto al eje de rotación 220) desde la misma.

La base de la tapa 214 incluye uno o más brazos de cierre 226 que se extienden radialmente hacia fuera desde la base de la tapa 214. Los brazos de cierre 226 están formados en forma de L y están dimensionados de tal manera que una pata del brazo de cierre 226 se ajusta entre pocillos adyacentes 156, mientras que una porción exterior o pie en el brazo de cierre 226 se dobla y se

apoya firmemente contra una superficie exterior de uno de los pocillos 156. El pocillo 156 correspondiente incluye un retén 158 proporcionado en una pared exterior del pocillo 156. El brazo de cierre 226 en forma de L se acopla a presión y se mantiene firmemente debajo del retén 158 cuando la tapa de la válvula 210 se inserta sobre el árbol del rotor 202.

Conjunto de válvula rotativa

A continuación, la operación del conjunto de válvula rotativa 200 se describirá en conexión con las Figuras 2A-2F.

La Figura 2A ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de válvula rotativa 200 formado de acuerdo con un ejemplo de este documento. La Figura 2A ilustra mejor la tapa de la válvula 210 proporcionada sobre el árbol del rotor 202. El árbol del rotor 202 gira dentro de la tapa de la válvula 210, con la tapa de la válvula 210 manteniendo el árbol del rotor 202 en una posición predeterminada con respecto a la placa de pocillos 150. La tapa de la válvula 210 incluye múltiples brazos de cierre 226 distribuidos uniformemente alrededor de un perímetro de la base de la tapa 214. Un extremo distal 204 del árbol del rotor 202 se proyecta más allá de la extensión de la tapa 216. El extremo distal 204 incluye una pluralidad de ranuras exteriores 230 distribuidas alrededor del árbol del rotor 202. El extremo distal 204 también incluye una cavidad 228 que incluye ranuras interiores 232 distribuidas alrededor de la cavidad 228. El árbol del rotor 202 incluye una configuración de doble ranura que tiene las ranuras interiores y exteriores 232, 230 (también conocidas como primer y segundo conjunto de ranuras) que se acoplan con una configuración de ranuras correspondientes en un árbol de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula dentro del instrumento que acopla el conjunto del cartucho durante una operación de

fluidos. La configuración de doble ranura de las ranuras interiores y exteriores 232, 230 proporciona una interfaz de accionamiento y una interfaz de codificación de posición para rastrear con precisión una relación de rotación entre el árbol de accionamiento del instrumento y el árbol del rotor 202.

5 La tapa de la válvula 210 se ilustra de manera parcialmente transparente para mostrar una válvula de rotor 234 debajo de la tapa de la válvula 210 y se monta alrededor de un extremo proximal del árbol del rotor 202. La válvula del rotor 234 está fijada al árbol del rotor 202 y gira con el árbol del rotor 202. La válvula del rotor 234 gira dentro (y en relación con) la base de la tapa 214, 10 mientras que la base de la tapa 214 permanece estacionaria con los brazos de cierre 226 fijados alrededor de pocillos correspondientes en la placa de pocillos 150. Un diámetro interior de la extensión de la tapa 216 corresponde a un diámetro exterior del árbol del rotor 202 para proporcionar una tolerancia estrecha entre los mismos. La extensión de la tapa 216 tiene una longitud 217 15 que se puede variar, siempre que la extensión de la tapa 216 proporcione suficiente soporte estructural y de rotación al árbol del rotor 202, por lo que el eje de rotación del árbol del rotor 202 se mantiene en un punto fijo predeterminado con respecto al placa de pocillos 150. A modo de ejemplo, el eje de rotación del árbol del rotor 202 puede corresponder con un puerto central proporcionado en 20 la placa de pocillos a través del cual se desplazan los fluidos. Como se explica aquí, el conjunto de accionamiento de la válvula del instrumento hace girar el árbol del rotor 202, que a su vez hace girar la válvula rotativa 234 para acoplar de manera fluida un pocillo deseado de los pocillos 154, 156 con el puerto central debajo del árbol del rotor 202.

25 La Figura 2B ilustra una vista en perspectiva ampliada del extremo distal

204 del árbol del rotor 202. Las ranuras interiores y exteriores 232, 230 tienen diferentes formas de ranuras. Las ranuras exteriores 230 representan un primer conjunto de ranuras que forman una interfaz de accionamiento, de manera que las ranuras primeras/exteriores se acoplan mediante ranuras de acoplamiento de un árbol de accionamiento de un conjunto de accionamiento de la válvula. Las ranuras interiores 232 representan un segundo conjunto de ranuras que forman una interfaz de codificación de posición que es utilizada por el conjunto de accionamiento de la válvula para mantener una interconexión completamente acoplada (y muy cerca) entre el árbol de accionamiento del conjunto de accionamiento de la válvula y el árbol del rotor 202. Las ranuras exteriores 230 tienen lados laterales estriados 233 que se extienden sustancialmente paralelos entre sí. Las ranuras exteriores 230 están orientadas para extenderse sustancialmente paralelas entre sí con lados laterales 233 de ranuras adyacentes separadas por una primera ranura predeterminada a una separación de ranuras 231. La separación de ranura a ranura 231 corresponde a un patrón de ranuras en un árbol de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula. El espacio de visualización de las ranuras 231 se define como un poco más grande que las ranuras de acoplamiento del conjunto de accionamiento del árbol para facilitar el acoplamiento. Al proporcionar una separación entre ranuras 231 mayor que las ranuras entrantes, se introduce una ligera holgura que, de otro modo, podría permitir una cantidad limitada de desplazamiento rotacional relativo entre el árbol del rotor y el árbol de accionamiento. En consecuencia, las ranuras del árbol de accionamiento pueden no ser un indicador exacto de la posición de rotación del árbol del rotor 230. En su lugar, las ranuras interiores 232 forman una interfaz de codificación de posición que se utiliza para

proporcionar información de codificación de posición cuando se unen con un elemento de seguimiento/codificación de posición separado del conjunto de accionamiento como se explica en este documento. La interfaz de codificación de posición es utilizada por el conjunto de accionamiento de la válvula para

5 seguir de cerca y con precisión una posición del árbol del rotor, independientemente de las ranuras de accionamiento que se unen a las ranuras exteriores 230. Las ranuras interiores 232 pueden tener lados laterales 235 que se extienden en una forma de V, de manera tal que los lados laterales adyacentes forman un ángulo no paralelo 237 predeterminado entre sí (por

10 ejemplo, un ángulo de 30 grados). Los lados laterales 235 se fusionan en la parte inferior de las ranuras interiores 232 para formar cavidades en forma de V que reciben ranuras de acoplamiento en el árbol de transmisión del conjunto de accionamiento de la válvula. Las ranuras 232 se acoplan completamente en las ranuras de acoplamiento en el árbol de accionamiento y cooperan para evitar el

15 retroceso. Las ranuras 232 también permiten que el árbol de accionamiento opere con una orientación o ángulo algo "inclinado" al árbol del rotor 202. Las ranuras 230, 232 y el borde distal del extremo distal pueden configurarse con bordes biselados para facilitar la alineación del árbol de accionamiento y evitar que el árbol de accionamiento simplemente tope contra un extremo distal del

20 árbol del rotor 202 sin que se alineen las ranuras.

La configuración de doble ranura de la Figura 2B utiliza las ranuras exteriores 230 para que estén acopladas relativamente "sueltas" y se accionen mediante ranuras del conjunto de accionamiento de la válvula, mientras que las ranuras interiores 232 están acopladas de manera relativamente "cercana"

25 mediante un codificador de posición que monitoriza la posición de rotación del

árbol del rotor 202.

La Figura 2C ilustra una vista lateral en sección del conjunto de válvula rotativa 200 que incluye el árbol del rotor 202, la tapa de la válvula 210 y la válvula rotativa 234. La Figura 2B ilustra los extremos proximal y distal 203, 204 del árbol del rotor 202. El árbol del rotor 202 es alargado y se mantiene en posición mediante la tapa de la válvula 210 para girar alrededor del eje de rotación 220. La Figura 2B ilustra una envoltura en sección transversal de la tapa de la válvula 210 que ilustra la base de la tapa 214 para tener un diámetro mayor que la extensión de la tapa 216. La extensión de la tapa 216 incluye un paso interior 219 que tiene un diámetro interior que corresponde sustancialmente al diámetro exterior del árbol del rotor 202. El paso interior 219 de la extensión de tapa 216 mantiene el árbol del rotor 202 en una orientación predeterminada con el eje de rotación 220 centrado en un punto deseado en la placa de pocillos (por ejemplo, correspondiente a un puerto de alimentación central).

La Figura 2D ilustra una vista en perspectiva desde arriba de la válvula del rotor 234 formada de acuerdo con un ejemplo de este documento. La válvula del rotor 234 incluye una base del rotor 240 que tiene una superficie superior y una cara de acoplamiento 238 con la placa de pocillos. La base del rotor 240 puede moldearse por inyección con polipropileno u otro material con las propiedades deseadas. Se proporciona un canal de fluido 246 dentro de la base del rotor 240. El canal de fluido 246 está orientado para extenderse en una dirección radial hacia fuera desde un punto central de la base del rotor 240, correspondiente a un puerto central 248. El canal de fluido 246 se extiende a un punto periférico en la base del rotor 240 y termina en un puerto radial 250. Los puertos central y radial 248, 250 se extienden a través de la base del rotor 240

para abrirse sobre una cara que encaja en la placa de pocillos 238. El puerto central 248 puede alinearse para corresponder con el eje de rotación 220 del árbol del rotor 202 y alinearse con un puerto de alimentación central en la placa de pocillos 150. La válvula del rotor 234 gira alrededor del eje de rotación 220 en la dirección radial 252 para alinear el puerto radial 250 con el correspondiente puerto de transición del pocillo 162 en relación con la extracción de un reactivo o muestra de interés de un pocillo.

La superficie superior de la base del rotor 240 incluye una cavidad rebajada 261 que rodea el canal de fluido 246. La cavidad rebajada 261 está conformada para recibir una cubierta de canal 258 para cubrir una cara abierta del canal de fluido 246. La cubierta de canal 258 se extiende a lo largo del canal de fluido 246 para encerrar completamente el canal de fluido 246. La cubierta del canal 258 puede estar unida por láser o unida de otro modo a la base del rotor 240. En el presente ejemplo, un canal de fluido con cara abierta 246 y una cubierta de canal 258 se utilizan para proporcionar un proceso de fabricación fácil y fiable. Opcionalmente, pueden utilizarse estructuras alternativas para proporcionar el canal de fluido, mientras se elimina la cubierta del canal 258, tal como formando un canal de fluido dentro de la estructura monolítica de la base del rotor 240, evitando así la necesidad de proporcionar la cubierta del canal 258.

La superficie superior de la base del rotor 240 tiene un nervio periférico 242 y un nervio interior 256 que se extienden hacia arriba desde la base del rotor 240. La cara de acoplamiento de la placa de pocillos 238 se enfrenta en una dirección opuesta a los nervios periférico e interior 242, 256. Un elemento de empuje 253 (por ejemplo, un resorte ondulado u otra estructura) se proporciona dentro de la cavidad interior 213 y aplica una fuerza de empuje contra la válvula

rotativa 234. El elemento de empuje 253 está situado en la base del rotor 240 alrededor del nervio interior 256. El elemento de empuje 253 aplica una fuerza de expansión contra la base del rotor 240 y la tapa de la válvula 210 para mantener una interfaz sellada entre los puertos 248, 250 en la válvula del rotor 234 y los puertos en la placa de pocillos 150.

La figura 2E ilustra una vista en planta inferior de la base del rotor 240. La cara de acoplamiento de la placa de pocillos 238 está formada por un anillo de interfaz 260 y una almohadilla de interfaz 262. El anillo de interfaz 260 se extiende alrededor de un perímetro de la base del rotor 240. Con referencia a la Figura 2C, la almohadilla de interfaz 262 en el anillo de interfaz 260 forma una ligera separación para mantener la base del rotor 240 fuera de la placa de pocillos 150. En un ejemplo, el anillo de interfaz 260 puede formarse con una superficie inferior plana y lisa. En otro ejemplo, el anillo de interfaz 260 puede formarse con un patrón predeterminado formado en la superficie exterior del anillo de interfaz 260 para reducir el área de contacto entre la almohadilla de interfaz 260 y la placa de pocillos 150. Por ejemplo, el patrón puede comprender una colección de características interconectadas de forma circular o en forma de anillo en forma de O en el anillo de interfaz 260 (por ejemplo, en un patrón de cadena). Por ejemplo, el detalle 2E se ilustra con una configuración alternativa para la superficie del anillo de interfaz 260. En el detalle 2E, el anillo de interfaz 260A está provisto de una serie de anillos/porciones elevadas circulares 261A que rodean unos rebajes 262A. Por ejemplo, el patrón en el detalle 2E puede parecerse a una cadena o serie de ochos contiguos, aunque se pueden usar patrones alternativos. Cuando no está en uso, el anillo de interfaz 260A puede girarse a una posición en la que los rebajes 262A se alinean con los puertos en

la placa de pocillos para evitar el deslizamiento en la estructura del puerto.

La base del rotor 240, el anillo de interfaz 260 y la almohadilla de interfaz 262 pueden formarse a partir de un proceso de moldeo de disparo múltiple (por ejemplo, dos disparos) con la base del rotor formada por un tipo de material, mientras que el anillo de interfaz 260 y la almohadilla de interfaz 262 están formados de otro tipo de material. Por ejemplo, la almohadilla de interfaz 262 y el anillo de interfaz 260 pueden formarse a partir de un elastómero termoplástico (TPE) u otros materiales similares. El puerto radial 250 se extiende a través del anillo de interfaz 260. La almohadilla de interfaz 262 está formada alrededor del puerto central 248. El puerto central 248 está posicionado para alinearse con el puerto de alimentación central 161 en la placa de pocillos 150, mientras que el puerto radial 250 se gira para alinearse con diferentes puertos de transición de pocillos 162. La almohadilla de interfaz central 262 y el anillo de interfaz 260 se forman durante una operación de moldeo por inyección común inyectando un elastómero termoplástico en una o más puertas. El puerto radial 250 puede formarse como un óvalo con una dimensión alargada que se extiende a lo largo de un arco (con respecto al puerto central 248) alrededor del anillo de interfaz 260. La forma oval del puerto radial 250 proporciona una cantidad predeterminada de tolerancia cuando se alinea con un puerto de pocillo de acoplamiento.

La Figura 2F ilustra una vista lateral en perspectiva del árbol del rotor 202 y la válvula del rotor 234 (con el rotor 210 retirado). La Figura 2F ilustra el árbol del rotor 202 que se extiende a lo largo del eje de rotación 220. El extremo proximal 203 del árbol del rotor 202 está montado firmemente en la válvula rotativa 234 a través de una interfaz de acoplamiento de carga 239. La interfaz

de acoplamiento de carga 239 está formada con los nervios interiores 256 que mantienen una pestaña de acoplamiento 241 en su interior. La pestaña de acoplamiento 241 incluye una pared lateral 243 que se extiende a lo largo de los segmentos deseados del árbol del rotor 202. La pared lateral 243 incluye un
5 segmento de base 245 y un segmento superior 247 que se extienden al menos parcialmente alrededor del árbol del rotor 202. La pestaña de acoplamiento 241 permite que el árbol del rotor 202 se desacople (por ejemplo, se moldee por separado) de la válvula del rotor 234, ofreciendo así ventajas de moldeo. Además, la pestaña de acoplamiento 241 desacopla las cargas laterales
10 experimentadas sobre el árbol del rotor 202 de la válvula del rotor 234. Por ejemplo, las cargas laterales se pueden experimentar en varias direcciones radiales, como lo indican las flechas 2F, que pueden causar ligeras desviaciones del árbol del rotor 202 en la dirección radial correspondiente. La brida de acoplamiento 241 permite una cantidad predeterminada de movimiento de
15 inclinación entre el árbol del rotor 202 y la válvula del rotor 234, como en las direcciones de las flechas 2F, mientras que la válvula del rotor 234 permanece en una orientación relativamente fija con respecto a la superficie de la placa de pocillos. Como un ejemplo adicional, la válvula del rotor 234 puede mantenerse en un plano predeterminado como se indica por la coordenada XY.

20 Volviendo a las Figuras 2A, 2B y 3C, el conjunto de válvula rotativa 200 se mantiene en una posición fija predeterminada en la placa de pocillos a través de varias características. Los brazos de cierre 226 ubican de manera fija la tapa de válvula 210 en una posición XY predeterminada en la placa de pocillos 150 con respecto a los pocillos 156 (Figura 3C). Los retenes 158 (Figura 3C) en las
25 paredes de los pocillos 156 mantienen los brazos de cierre 226 y la tapa de la

válvula 210 hacia abajo. La extensión de la tapa 216 mantiene el árbol del rotor 202 en una posición XY predeterminada, y orienta y permite la rotación alrededor del eje de rotación 220. El elemento de empuje 253 proporcionado alrededor de los nervios interiores 256 topa contra un estante interior 221 proporcionado dentro de una cavidad interior 213 dentro de la base de la tapa 214 (Figura 2B). El estante interior 221 mantiene una fuerza hacia abajo sobre el elemento de empuje 253, sujetando así la base del rotor 240, el anillo de interfaz 260 y la almohadilla de interfaz central 262 firmemente contra una superficie de la placa de pocillos 250, mientras permite el movimiento de rotación.

10 Cámara de iluminación

La figura 4A ilustra una vista desde abajo de una porción del conjunto de cartucho 100 para ilustrar la cámara de iluminación 400 con más detalle. La cámara de iluminación 400 debe recibir un elemento de iluminación en el instrumento. Por ejemplo, el elemento de iluminación puede representar uno o más LED. El elemento de iluminación se coloca dentro de la cámara de iluminación 400 de acuerdo con las coordenadas XYZ predefinidas. Como se explica más adelante, el elemento de iluminación LED se inserta en (por ejemplo, se acopla dentro) la cámara de iluminación 400 en una posición XYZ bien definida, donde la posición del elemento de iluminación LED se define por las características de limitación de posición dentro de la cámara de iluminación 400.

Con referencia conjunta a las Figuras 1A, 5C y 5D, la cámara de iluminación 400 está formada con una pared periférica circular 406 en un lado y los limitadores de posición 408 (Figura 5D) en un lado opuesto. Los limitadores de posición 408 se proporcionan en puntos seleccionados alrededor de la estación de análisis de fluidos 170. Los limitadores de posición 408 se acoplan

con características de acoplamiento en una pared externa periférica del elemento de iluminación para colocar el elemento de iluminación en una posición deseada conocida, tal como en una dirección XY con respecto a una ventana de interfaz óptica 410 proporcionada en la placa de pocillos 150. En el presente ejemplo, la dirección XY se extiende en un plano sustancialmente paralelo a una superficie de la ventana de interfaz óptica 410. Además, se proporcionan uno o más nervios 412 en la placa de pocillos 150 y se colocan alrededor de la ventana de interfaz óptica 410. El elemento de iluminación topa contra (se acopla a) los nervios 412 cuando se inserta en la dirección Z (proporcionando un punto de referencia Z para el elemento de iluminación). Los nervios 412 topan contra una cara frontal del elemento de iluminación para gestionar el movimiento del elemento de iluminación en la dirección Z (es decir, hacia y desde la ventana de interfaz óptica 410). Opcionalmente, se pueden utilizar más o menos limitadores 408 y nervios 412 en relación con la gestión de una posición del elemento de iluminación. Opcionalmente, las direcciones XYZ se pueden orientar de diferentes maneras.

Como se describe aquí con más detalle, las cubiertas de los canales se forman sobre canales fluidos que se comunican con la ventana de interfaz óptica 410. A modo de ejemplo, los canales de fluido pueden formarse en la superficie superior de la placa de pocillos 150 con un lado abierto, de manera que las cubiertas de los canales están unidas por láser (o unidas de otra manera con) sobre los canales de fluido.

La Figura 4B ilustra una vista en sección lateral del modelo a través de las diversas estructuras proporcionadas en la estación de análisis de fluidos 170 una vez que se inserta un cartucho de células de flujo 900 y se inserta un elemento

de iluminación en la cámara de iluminación de acuerdo con un ejemplo de este documento. En la Figura 4B, un elemento de iluminación 450 se ilustra en una posición operativa sobre una placa de pocillos 150 mientras un cartucho de células de flujo 900 se inserta en la cámara de células de flujo 108. Las

5 estructuras de la placa de pocillos 150, visibles en la Figura 4B, incluyen la ventana 410, los nervios 412, los puertos 180, 182 y las cubiertas de canal 416 y 418. Las estructuras del cartucho de células de flujo 900, visibles en la Figura 4B, incluyen el marco superior 904, la ventana de células de flujo 928, los puertos 934 y el circuito de análisis 958. El circuito de análisis 958 incluye el área activa

10 962 y puertos del área activa 964. La cámara de iluminación 400 está orientada para extenderse a lo largo de un eje de iluminación 4B que se extiende a través de la ventana de interfaz 410, la ventana de la célula de flujo 928, la capa transparente 429 y el área activa 962 dentro del circuito de análisis 958.

El elemento de iluminación 450 se inserta en la cámara de iluminación

15 400 hasta que se apoya contra los nervios 412 en la placa de pocillos 150. Los nervios 412 definen el punto de referencia Z (punto de referencia Z) para el elemento de iluminación 450 a una distancia predeterminada (por ejemplo, un mínimo) por encima de la ventana 410. La luz que se irradia desde el elemento de iluminación 450 pasa a través de la ventana 410, la ventana de la célula de

20 flujo 928 y una capa transparente 929 en la superficie superior del circuito de análisis 958. Los puertos 180, 182 en la placa de pocillos 150 gestionan la entrada y la descarga de fluido a través de canales debajo de las cubiertas del canal 416, 418. Los puertos 180, 182 se alinean con los puertos 934 en el marco superior 904 del cartucho de células de flujo 900, mientras que los puertos 934

25 se alinean con los puertos 968 en el circuito de análisis 958. Como una dirección

de flujo, el fluido puede desplazarse a través del canal correspondiente a la cubierta del canal 418 y pasar hacia abajo a través de los puertos 180, 194 y 964. El fluido se desplaza a través del área activa 962 hasta que se descarga desde los puertos 964, 934 y 182 hacia el canal correspondiente a la cubierta del canal 416. Opcionalmente, la dirección del flujo puede invertirse.

Opcionalmente, uno o más electrodos pueden colocarse cerca de uno o más de los puertos 180, 182, 934 o 964 con los electrodos mantenidos a una tensión deseada. Además, el circuito de análisis puede funcionar como un potencial de tensión opuesta para crear un potencial de tensión a través del fluido dentro del área activa.

Placa de pocillos

A continuación, la placa de pocillos 150 y una red de canales de fluido a través de la placa de pocillos 150 se describen con más detalle en relación con las Figuras 5A-5E. La placa de pocillos 150 proporciona una construcción de canal de perfil bajo. A modo de ejemplo, la placa de pocillos 150 puede formarse con una capa base que tiene una red de canales de fluido de lados abiertos formados en uno o ambos lados de la misma. Los lados superior e inferior de la capa base se unen, de manera sellada, a una capa de respaldo correspondiente (por ejemplo, una película de plástico) para cerrar los lados abiertos de los canales de fluido. Por ejemplo, cuando solo el lado inferior de la capa base incluye canales de lados abiertos, solo se puede proporcionar una capa de respaldo sobre el lado inferior. De manera similar, cuando el lado superior de la capa base es la única cara que incluye canales de lados abiertos, una capa de respaldo solo se puede proporcionar sobre el lado superior. Cuando los lados superior e inferior de la capa base incluyen canales de lados abiertos, se pueden

proporcionar capas de respaldo superior e inferior sobre los lados superior e inferior correspondientes de la capa base.

Opcionalmente, una o ambas de las capas base y de respaldo pueden formarse como una película de polipropileno, un elastómero termoplástico, un elastómero termoplástico vulcanizado y similares. Las capas base y de respaldo pueden unirse entre sí de varias maneras, tal como mediante unión por láser. La capa base incluye una red de puertos que se extiende a través de la capa base para proporcionar una manera de interconectar los canales proporcionados en los lados superior o inferior de la capa base.

Toda o porciones de la base pueden estar formadas de un plástico negro relleno de carbono o material similar. El relleno de carbono facilita la unión por láser con las estructuras de acoplamiento y hace que las áreas correspondientes sean al menos parcialmente transparentes. Al utilizar un plástico negro u otro material no transparente, la placa de pocillos 150 proporciona una cantidad deseada de inmunidad a la exposición a la luz y reduce la autofluorescencia de un cartucho de células de flujo al evitar la transmisión no deseada o el reflejo de la luz fluorescente. La placa de pocillos 150 también reduce el ruido óptico dentro del sistema al evitar la transmisión no deseada o el reflejo de la luz.

La Figura 5A ilustra una vista frontal en perspectiva de la placa de pocillos 150 formada de acuerdo con un ejemplo en este documento. La Figura 5B ilustra una superficie inferior de la base 152 de la placa de pocillos 150 para ilustrar mejor un ejemplo de una red de canales de lados abiertos en su interior. Como se indicó anteriormente, se puede proporcionar una capa de respaldo sobre la superficie inferior de la base 152 para cerrar los canales de lados abiertos. La placa de pocillos 150 incluye una estación de válvula 164, una estación de

bombeo 168 y una estación de análisis de fluidos 170. Un canal de entrada de muestras 172D se extiende desde la entrada de muestras 124 hasta un puerto de transición de muestras 162D. Una superficie frontal de la base 152 incluye la pluralidad de pocillos 154, 156 ubicados alrededor de la estación de válvula 164.

5 Una porción de los pocillos 156 está dispuesta en un patrón circular alrededor de una estación de válvula 164. Dentro de la estación de válvula 164, se forma una pestaña circular 166 (y se extiende hacia arriba desde) la base 152. La pestaña 166 tiene una forma circular interna que coincide con la forma de la base del rotor 240. La pestaña 166 y el área de la placa del pozo dentro de la pestaña 166

10 actúan como un interruptor de encendido para el conjunto de válvula giratoria 200. Una superficie interna de la pestaña 166 tiene un diámetro interior que corresponde sustancialmente a un diámetro exterior de la base del rotor 240, formando así una guía dentro de la cual gira la base del rotor 240. Opcionalmente, la pestaña 166 también puede facilitar el mantenimiento de la

15 relación sellada entre la base del rotor 240 y la placa de pocillos 150.

Se proporciona una serie de puertos de transición de pocillos 162 en la base 152 dentro de la región interior a la pestaña 166. Los puertos de transición de pocillos 162 se forman en un patrón predeterminado correspondiente a un patrón y rango de movimiento del conjunto de válvula rotativa 200, tal como a lo

20 largo de un arco circular que tiene un radio predefinido. Por ejemplo, los puertos de transición de pocillos 162 pueden formarse a lo largo de un círculo que tiene un radio que es igual a la longitud del canal de fluido 246 (Figura 2C). Se proporciona un puerto de alimentación central 160 en el centro de la brida 166 y en el centro del círculo definido por los puertos de transición de pocillos 162. El

25 puerto de alimentación central 161 está posicionado para alinearse con el eje de

rotación 220 del árbol del rotor 202, que también corresponde al puerto central 248 formado a través de la válvula del rotor 234.

La estación de bombeo 168 incluye un primer y segundo postes de soporte 502, 504 que se extienden hacia arriba desde la base 152. Los postes de soporte 502, 504 reciben un árbol de accionamiento y un brazo de jeringa del conjunto de bomba 500. Los postes de soporte 502, 504 guían el movimiento del árbol de accionamiento y el brazo de la jeringa a lo largo de trayectorias lineales recíprocas predeterminadas que mueven los fluidos a través del conjunto de cartucho 100. La estación de análisis de fluidos 170 entrega fluido a una célula de flujo y lo elimina de la misma.

La Figura 5B ilustra una red de canales de flujo de lados abiertos 172 proporcionados en la superficie inferior de la base 152 de la placa de pocillos 150. Los canales de flujo 172 se extienden a través de la estación de bombeo 168, la estación de válvula 164 y la estación de análisis de fluidos 170. Adicional o alternativamente, los canales de flujo 172 pueden pasar a través de estaciones adicionales. Los canales de flujo 172 se pueden formar en varios patrones y tienen longitudes y diámetros variables.

La Figura 5E ilustra una porción ampliada de la superficie inferior 153 de la base 152 próxima a la estación de válvula 164. La estación de válvula 164 incluye los puertos de transición de pocillos 162 dispuestos en el patrón predeterminado (por ejemplo, patrón circular) correspondiente a una trayectoria seguida por el conjunto de válvula rotativa 200. La placa de pocillos 150 incluye además puertos de descarga de pocillos 163 que se extienden a través de la base 152 y se abren a un lado superior de la base 152 dentro de un pocillo correspondiente (no visible en la Figura 5A). Cada puerto de descarga de pocillos

163 está unido a un puerto de transición de pocillo 162 correspondiente a través de un canal de descarga de pocillos 165. La placa de pocillos 150 incluye una pluralidad de canales de descarga de pocillos 165 que dependen del número y de la posición de los pocillos 154, 156. Los canales de descarga de pocillos se
5 pueden configurar de varias maneras, tal como una línea recta, una trayectoria serpenteante, una trayectoria en forma de U y otros. En el ejemplo de la Figura 5E, una colección de canales de descarga de pocillos rectos cortos 165A se extienden entre los correspondientes puertos de transición de pocillos 162A y los puertos de descarga de pocillos 163A que se alinean con los pocillos más
10 pequeños más cercanos 156 (Figura 5A). Una colección de canales de descarga de pocillos rectos más largos 165B se extienden entre los puertos de transición de pocillos 162B correspondientes y los puertos de descarga de pocillos 163B que se alinean con los pocillos más grandes 154 ubicados radialmente hacia fuera más allá de los pocillos 156. Además, se proporcionan áreas de
15 almacenamiento en caché 167 que incluyen canales de almacenamiento 165C que se cargan y descargan en los puertos de almacenamiento 162C. En varios puntos durante la operación, puede ser deseable almacenar temporalmente una porción del fluido sin descartarlo. Por consiguiente, el fluido se mueve a un canal de almacenamiento disponible 165C. Opcionalmente, un extremo opuesto de los
20 canales de almacenamiento 165C puede incluir un puerto 163C para permitir que el aire (o un fluido inerte) entre y salga del canal de almacenamiento 165C. Opcionalmente, los puertos 163C se pueden unir a los pocillos de almacenamiento correspondientes en la placa de pocillos 150.

La Figura 5C ilustra una vista en planta inferior de una porción de la base
25 152 para proporcionar una vista más detallada de la estación de análisis de

fluidos 170 en la superficie posterior de la placa de pocillos 150. Una célula de flujo se inserta para alinearse con la estación 170 durante la operación. La estación de análisis de fluidos 170 incluye la ventana de interfaz óptica 410, que está bordeada diagonalmente en esquinas opuestas por puertos de interfaz 180 y 182. Los puertos de interfaz 180 y 182 están acoplados a puertos en una célula de flujo cuando se inserta la célula de flujo. Unos postes de límite 190 y 192 están ubicados a lo largo de uno o más lados de la estación de análisis de fluidos 170. Los postes de límite 190, 192 están acoplados por la célula de flujo cuando se insertan para alinear correctamente la célula de flujo en relación con la ventana de interfaz óptica 410 y los puertos de interfaz 180, 182 en la dirección XY.

La superficie posterior de la placa de pocillos 150 también incluye nervios 472 que se extienden hacia fuera (hacia abajo) desde la superficie inferior de la placa de pocillos 150. Por ejemplo, los nervios 472 pueden alinearse con una extensión en la dirección opuesta a los nervios 412 (Figura 5D). La superficie inferior de la placa de pocillos 150 también incluye una almohadilla de posición Z 473. Una superficie más externa de la almohadilla de posición Z 473 y los nervios 472 están alineados en un plano predeterminado común para definir un punto de referencia Z, en el cual el cartucho de células de flujo 900 debe posicionarse cuando está cargado. Como se explica aquí, el cartucho de células de flujo 900 incluye un marco superior que tiene una superficie superior que topa contra la almohadilla de posición Z 473 y los nervios 472 para mantener la ventana y los puertos de la célula de flujo en una posición Z predeterminada con respecto a la superficie inferior de la placa de pocillos en la estación de análisis de fluidos 170.

La Figura 5D ilustra una vista en planta superior de una porción frontal/superior de la base 152 correspondiente a la Figura 5C para proporcionar una vista más detallada de la estación de análisis de fluidos 172 en una superficie frontal de la placa de pocillos 150. La porción frontal/superior de la base 152 dentro de la estación de análisis de fluidos 172 corresponde a la cámara de iluminación 400 (Figura 4) y, en consecuencia, los números de referencia utilizados en relación con la Figura 4 se utilizan en relación con la Figura 5D. Como se muestra en la Figura 5D, unos limitadores de posición 408 se proporcionan a lo largo de uno o más lados de la estación de iluminación 172 y se acoplan a características de acoplamiento en una pared exterior periférica de un elemento de iluminación. Solo a modo de ejemplo, se proporciona una línea circular discontinua 414 para indicar la huella del elemento de iluminación una vez insertado por el instrumento. Los limitadores de posición 408 ubican el elemento de iluminación en una posición de coordenadas XY predefinida (donde el sistema de coordenadas XY se extiende en un plano sustancialmente paralelo a la superficie de la placa de pocillos 150 y la ventana de interfaz óptica 410).

La placa de pocillos 150 incluye, en su lado superior, uno o más elementos de límite de inserción 411 para registrar el elemento de iluminación del instrumento a una distancia predeterminada de la ventana de interfaz óptica 410. Los elementos de límite de inserción 411 se acoplan con un elemento de iluminación en el instrumento durante una operación de análisis de microfluidos. A modo de ejemplo, los elementos de límite de inserción 411 pueden incluir uno o más nervios 412 que se proporcionan a lo largo de uno o más lados de la ventana de interfaz óptica 410 y se proyectan hacia arriba desde la ventana de interfaz óptica 410 a una distancia predeterminada que se define para mantener

un desplazamiento deseado entre una superficie distal del elemento de iluminación (por ejemplo, una lente) y la ventana de interfaz óptica 410. Los nervios 412 en el lado superior de la placa de pocillos 150 están alineados con los nervios 472 en el lado inferior de la placa de pocillos 150. Los nervios 412
5 ubican el elemento de iluminación en una posición de tolerancia Z o coordenada Z predefinida (donde el eje Z del sistema de coordenadas de referencia se extiende en un plano sustancialmente perpendicular a la superficie de la placa de pocillos 150 y a la superficie de la ventana de interfaz óptica 410). A modo de ejemplo, los nervios 412 pueden registrar una luz LED dentro de un elemento de
10 iluminación en una superficie predeterminada (por ejemplo, la ventana de interfaz óptica 410) mientras minimizan la tolerancia Z entre la fuente de luz LED en el instrumento y la célula de flujo debajo de la ventana de interfaz óptica 410.

Dentro de la estación de válvula 164, un puerto de transición de pocillos 162 seleccionado está acoplado (a través de la válvula del rotor 234) al puerto
15 de alimentación central 160. El puerto de alimentación central 160 está acoplado a través de un canal 174 a un puerto de transición 176 que transfiere la dirección del flujo al lado opuesto de la base 152. Con referencia a la Figura 5A, el puerto de transición 176 se ilustra en la estación de análisis de fluidos 170. Un canal de iluminación 178 continúa desde el puerto de transición 176 hasta el puerto de
20 interfaz 180 que está ubicado próximo a la ventana de interfaz óptica 410. Los fluidos pasan a través de los canales de la célula de flujo en la célula de flujo hasta que los fluidos se descargan de la célula de flujo en un puerto de la célula de flujo 182. El fluido luego se transporta desde el puerto de interfaz 182 a lo largo de un canal de célula de flujo 184.

25 La figura 5D también ilustra con más detalle los canales de iluminación

178 y 184 formados de acuerdo con un ejemplo, con los canales de iluminación 178, 184 terminando cerca de la ventana de interfaz óptica 410 en los puertos de interfaz 180, 182 correspondientes. Los canales de iluminación 178, 184 pueden formarse como canales de lados abiertos en la superficie frontal de la
5 placa de pocillos 150, donde los lados abiertos están cubiertos con cubiertas de canal 416, 418 (Figura 4). El canal de iluminación 178 comienza y termina en el puerto de transición 176 y el puerto de interfaz 180, respectivamente. El canal de iluminación 184 comienza y termina en el puerto de interfaz 182 y el puerto de la estación de bombeo (no visible en la Figura 5D), respectivamente.

10 Los ejemplos descritos en este documento generalmente describen una dirección del flujo de fluido. Sin embargo, se reconoce que las operaciones de análisis de fluidos pueden realizarse en relación con el flujo de fluido que se desplaza en la dirección opuesta. Adicional o alternativamente, los fluidos pueden manejarse para fluir en diferentes direcciones dentro de los diversos
15 canales en diferentes etapas de un análisis de fluidos. Por lo tanto, en la medida en que a cualquier puerto, canal u otra estructura se le asigne un nombre descriptivo de una dirección de flujo, se reconoce que dicho descriptor es simplemente un ejemplo y que el puerto, canal u otra estructura puede utilizarse para transportar fluidos en la dirección opuesta.

20 Conjunto de bomba de jeringa

A continuación, el conjunto de bomba de jeringa 500 se describirá en conexión con un ejemplo de este documento con referencia a las Figuras 6A-6E. Como se explica en el presente documento, el conjunto de la bomba de jeringa 500 proporciona una acción de bombeo bidireccional que evita efectos de
25 retroceso adversos. El conjunto de bomba de jeringa 500 se mueve

recíprocamente aplicando una fuerza de accionamiento en una dirección y permitiendo que una fuerza de empuje mueva un brazo de émbolo en una dirección opuesta, evitando así la necesidad de aplicar una fuerza de tracción al conjunto de bomba 500.

5 La Figura 6A ilustra una vista en planta desde arriba de la estación de bombeo 168 en la placa de pocillos 150 proporcionada de acuerdo con un ejemplo de este documento. La estación de bombeo 168 incluye un segmento de canal de bombeo 506 que está unido en un extremo a un puerto de entrada de la estación 508 y en un extremo opuesto al puerto de descarga de la estación

10 510. El segmento de canal de bombeo 506 puede estar funcionalmente dividido en un segmento de preparación 512, un segmento de descarga 514 y un segmento de trabajo de la bomba 516, todos los cuales se forman en forma continua entre sí para soportar el flujo de fluido en cualquier dirección. El segmento de trabajo 516 incluye un área de trabajo 513, en la que un émbolo

15 540 se mueve de manera recíproca para introducir alternativamente una presión baja (por ejemplo, vacío) y una presión alta. El área de trabajo 513 está intercalada entre un par de válvulas de presión 518 ubicadas aguas arriba y aguas abajo del área de trabajo 513. Las válvulas de presión 518 determinan la dirección del flujo desde el área de trabajo 513, como hacia los residuos o hacia

20 una célula de flujo. A modo de ejemplo, las válvulas de presión 518 pueden formarse presionando un material de interés (por ejemplo, un elastómero termoplástico) en unas hendiduras circulares formadas a lo largo del canal dentro del segmento de trabajo 516. Como se explica aquí, las válvulas de presión 518 se abren y cierran alternativamente de manera coordinada en relación con la

25 introducción de estados de baja presión y alta presión dentro del área de trabajo

513 para extraer o empujar el fluido a través de la estación de bombeo 168. El segmento de preparación 512 está ubicado aguas arriba del segmento de trabajo 516 entre el segmento de trabajo 516 y el puerto de entrada de la estación 508. El presente ejemplo, el segmento de preparación 512 incluye un canal que está
5 dispuesto en forma de serpentina para formar un área de almacenamiento dentro del segmento de canal de la bomba 506 para contener una cantidad predeterminada de fluido antes de que el fluido pase a través del segmento de trabajo 516. Opcionalmente, el segmento de preparación 512 puede alargarse, acortarse o eliminarse por completo, por ejemplo, al proporcionar el puerto de
10 entrada de la estación 508 cerca de un extremo del segmento de trabajo 516. El segmento de descarga 514 está ubicado aguas abajo del segmento de trabajo 516 entre el segmento de trabajo 516 y el puerto de descarga de la estación 510. En el presente ejemplo, el segmento de descarga 514 se proporciona como un canal recto relativamente corto, pudiendo proporcionarse todas las
15 configuraciones alternativas completas con el segmento de descarga 514 que varía en longitud y patrón, o se puede eliminar por completo.

La Figura 6B ilustra una vista lateral de un émbolo 540 proporcionado dentro de la bomba 500. El émbolo 540 generalmente incluye un brazo de accionamiento 546 y un brazo de émbolo 554 que están unidos entre sí a través
20 de un segmento de puente 552, todos los cuales están formados juntos en una estructura monolítica (por ejemplo, moldeados juntos). El brazo de accionamiento 546 tiene un extremo de accionamiento 548 y un extremo distal 549. El brazo de émbolo 554 incluye un extremo de trabajo 556 y un extremo distal 558. Un elemento de émbolo 557 está montado en el extremo de trabajo
25 556 del brazo de émbolo 554. Los extremos distales 549 y 558 del brazo de

accionamiento 546 y el brazo de émbolo 554 están unidos al segmento de puente 552. El brazo de émbolo 554 y el brazo de accionamiento 546 se extienden hacia abajo desde el segmento de puente 552 en una dirección común con el brazo de émbolo 554. El brazo de émbolo 554 está orientado para extenderse en una

5 dirección sustancialmente paralela a la longitud del brazo de accionamiento 546, de modo que el brazo de accionamiento 546 y el brazo de émbolo 554 se mueven juntos en una dirección y alineación comunes en respuesta a una fuerza de accionamiento 543 y a una fuerza de empuje 544. La fuerza de accionamiento 543 y la fuerza de empuje 544 representan fuerzas de empuje unidireccionales

10 sin una fuerza de tracción inversa correspondiente. El segmento de puente 552 incluye una superficie de empuje 542 que está posicionada y expuesta a través de la abertura de acceso a la bomba 123 (Figura 1A) formada en la cubierta 102. Un elemento de empuje del instrumento (por ejemplo, un resorte) es para acoplar y aplicar una fuerza de empuje contra la superficie de empuje 542. El extremo

15 de accionamiento 548 del brazo de accionamiento 546 está posicionado en una abertura de accionamiento 116 en la superficie inferior 110 del conjunto de cartucho 100 (Figura 1B) para ser acoplado por el conjunto de accionamiento de la bomba del instrumento. El conjunto de accionamiento de la bomba aplica y retira de forma intermitente una fuerza de accionamiento 543 hacia y desde el

20 brazo de accionamiento 546. El extremo de accionamiento 548 y la superficie de empuje 542 están situados en extremos opuestos del émbolo 540. El extremo de accionamiento 548 y la superficie de empuje 542 están expuestos en las superficies superior e inferior de la carcasa del conjunto de cartucho 100, de manera que se aplican fuerzas de accionamiento y empuje unidireccionales 543,

25 544 correspondientes en relación con el movimiento del émbolo 540 en un

movimiento alternativo sin la introducción de retroceso, proporcionando mediciones de codificador de instrumento directas. Las fuerzas de accionamiento y empuje 543, 544 aplican un sistema de empuje bidireccional que evita la necesidad de un accionador de bomba de empuje/tracción.

5 La Figura 6C ilustra una vista lateral ampliada del elemento de émbolo 557 montado en el brazo de émbolo 554. El elemento de émbolo 557 se ilustra de manera parcialmente transparente para ilustrar estructuras internas. El brazo de émbolo 554 incluye un borde delantero 553, en el que uno o más vástagos 559 están formados integralmente y en una estructura monolítica con el mismo.

10 Los vástagos 559 incluyen un pasador de articulación 565 que se extiende entre los mismos. Una viga de soporte 551 está provista de un ojal 545 en un extremo proximal de la misma. El ojal 545 es alargado y recibe el pasador de articulación 565 de manera que la viga de soporte 551 se puede mover en un ligero rango predeterminado en la dirección de la flecha 567 que se extiende generalmente

15 paralela a la longitud del brazo de émbolo 554 y del elemento de émbolo 557. Opcionalmente, el vástago y la viga de soporte 559, 551 pueden formarse como una estructura monolítica común.

 El elemento de émbolo 557 incluye un cuerpo 561 que está formado en una forma generalmente tubular con contornos predeterminados alrededor de una periferia del cuerpo 561. El cuerpo 561 incluye un borde posterior 555 que

20 se forma en una fila con el borde delantero 553 del brazo de émbolo 554 (por ejemplo, a través de una operación de moldeo en frío). El cuerpo 561 incluye uno o más nervios de émbolo periféricos 563 que se extienden alrededor del mismo y están conformados y posicionados para mantener un sello hermético

25 dentro del paso interior del poste de soporte 504, en el que el brazo de émbolo

554 se desplaza de manera correspondiente.

El elemento de émbolo 557 se puede formar a partir de un elastómero termoplástico vulcanizado (TPV) u otro material que sea relativamente más flexible y compresible que el brazo de émbolo 554. El brazo de accionamiento 5 546, el segmento de puente 552 y el brazo de émbolo 554 están formados por un material plástico relativamente duro (por ejemplo, plástico de policarbonato). El elemento de émbolo 557 se forma en el brazo de émbolo 554 de una manera que no se encaja a presión. Como ejemplo, el brazo de émbolo 554 puede moldearse sobre el vástago 559 y la viga de soporte 551. A modo de ejemplo, 10 se puede usar un proceso de moldeo por inyección, en el que el brazo de émbolo 554 se moldea durante una operación de moldeo inicial, mientras que el elemento de émbolo 557 se agrega durante la segunda operación de moldeo. Al utilizar un proceso de moldeo, el elemento de émbolo 557 se asegura al brazo del émbolo 554 con relativamente poca o ninguna tolerancia o espacio entre los 15 mismos (en los bordes anterior y posterior 553, 555), con el elemento de émbolo 557 y el brazo de émbolo 554 físicamente y químicamente enclavados entre sí (en los bordes anterior y posterior 553, 555).

Al proporcionar una tolerancia estrecha entre el elemento de émbolo 557 y el brazo de émbolo 554, el émbolo 540 elimina sustancialmente o evita la 20 "histéresis" que podría ocurrir si el elemento de émbolo 557 simplemente se acoplara a presión o se uniera de manera más flexible al brazo de émbolo 554. Además, al moldear el elemento de émbolo 557 sobre la viga de soporte 551 y el vástago 559, se proporciona una estructura final que facilita evitar la histéresis.

La interfaz que no se encaja a presión entre el elemento de émbolo 557 y 25 el brazo de émbolo 554 permite mejoras sobre un elemento de émbolo de tipo a

presión que introduciría la posibilidad de que el elemento de émbolo se mueva hacia arriba y hacia abajo con relación al brazo de émbolo cada vez que la dirección del movimiento cambia. Cuando se experimenta movimiento entre un émbolo acoplado a presión y el brazo de émbolo, dicha configuración crea un potencial de retroceso, también conocido como histéresis.

De acuerdo con los ejemplos de este documento, el émbolo 540 se mueve en ambas direcciones varias veces (por ejemplo, unos cientos o miles de ciclos de bombeo por operación) durante la operación. El émbolo 540 puede moverse a una velocidad entre 0,3 mm/seg a 10 mm/seg. Por lo tanto, un elemento de émbolo de tipo "de acoplamiento a presión" crearía el potencial de retroceso o histéresis varias veces a lo largo de una ejecución (por ejemplo, una operación de análisis de microfluidos). Al formar el elemento de émbolo 557 en una porción del brazo de émbolo 554 (de una manera que no se puede acoplar a presión), los ejemplos en este documento evitan el riesgo de histéresis o de retroceso al mantener una relación fija entre los mismos.

Volviendo a la Figura 6B, durante la operación, el conjunto de accionamiento de la bomba del instrumento aplica intermitentemente una fuerza de accionamiento 543 al extremo de accionamiento 548 del brazo de accionamiento 546 para mover el émbolo 540 hacia arriba en la dirección de la fuerza de accionamiento 543. Cuando se elimina la fuerza de accionamiento 543, la fuerza de empuje 544 mueve el émbolo 540 hacia abajo en la dirección de la fuerza de empuje 544. Al aplicar una fuerza de empuje 544, los ejemplos en este documento evitan la necesidad de que el conjunto de accionamiento de la bomba se adhiera al brazo de transmisión 546 y evite la necesidad de aplicar una fuerza de tracción al brazo de accionamiento 546. La fuerza de accionamiento 543 se

aplica y retira de manera intermitente, lo que hace que el émbolo 542 se mueva hacia arriba y hacia abajo repetidamente durante la operación. A medida que el émbolo 540 se mueve hacia arriba y hacia abajo, el trabajo 556 introduce estados de baja presión y de alta presión dentro del área de trabajo 513 (Figura 6A). A medida que se introducen los estados de alta y baja presión en el área de trabajo 513, el fluido se extrae y se empuja a lo largo del segmento de canal 506. La dirección de movimiento del fluido a través del segmento de canal de la bomba 506 se controla abriendo y cerrando las válvulas de presión 518.

La Figura 6D ilustra una vista lateral en sección de la estación de bombeo 168 para ilustrar mejor la operación de bombeo. Dentro de la estación de bombeo 168, una abrazadera de chaveta 560 está montada en una superficie inferior de la base 152 de la placa de pocillos 150. La abrazadera 560 incluye postes de soporte 562 que tienen pasajes 564 en los mismos. Los pasajes 564 reciben los correspondientes chavetas 520, 521. Las chavetas 520, 521 incluyen árboles 523 que incluyen extremos de trabajo 566 y almohadillas de contacto opuestas 524. Los extremos de trabajo 566 están colocados en las válvulas de presión 518, mientras que las almohadillas de contacto 524 están ensanchadas radialmente hacia fuera más allá de los extremos exteriores de los postes de soporte 562. Los árboles 523 incluyen uno o más nervios exteriores 525 que se extienden a su alrededor. Los pasajes 564 también incluyen uno o más nervios interiores 527. Los nervios exteriores e interiores 525, 527 cooperan para retener las chavetas 520, 521 dentro de los correspondientes pasajes 564, mientras que permiten que las chavetas 520, 521 se muevan hacia adelante y hacia atrás a lo largo de los postes de soporte 562 en una dirección de apertura de la válvula 519 y una dirección de apertura de la válvula 517. Las almohadillas de contacto

524 se colocan en las aberturas 114 de la chaveta (Figura 1B) en la superficie inferior 110.

Durante la operación, un elemento de accionamiento de la válvula del instrumento se coloca para acoplar las almohadillas de contacto 524. El elemento de accionamiento de la válvula aplica una fuerza de cierre de la válvula (en la dirección de cierre de la válvula 519) a una de las chavetas 520, 521, mientras que no aplica ninguna fuerza de cierre a la otra chaveta 520, 521. Cuando no se aplica ninguna fuerza de cierre de la válvula a una chaveta 520, 521, la chaveta 520, 521 se mueve en la dirección de apertura de la válvula 517 a un estado de apertura de la válvula, de modo que la válvula de presión 518 correspondiente está abierta. Cuando se aplica una fuerza de cierre de la válvula y la chaveta 520, 521 correspondiente se mueve en la dirección de cierre de la válvula 519, la válvula de presión 518 correspondiente se cierra. Las chavetas 520, 521 y las correspondientes válvulas de presión 518 se mueven alternativamente entre los estados abierto y cerrado.

La Figura 6D también ilustra el brazo de émbolo 554 cuando está cargado dentro poste de soporte 504. El brazo de émbolo 554 se mueve de manera recíproca en una dirección de tracción 566 y una dirección de empuje 568 para crear los correspondientes estados de baja presión y alta presión, respectivamente, en el área de trabajo 513. A medida que el brazo de émbolo 554 se mueve en la dirección de tracción 566, el fluido se introduce en el área de trabajo 513, donde la cantidad de fluido extraído en el área de trabajo 513 depende del rango de movimiento del brazo de émbolo 554. Cuando el brazo de la jeringa se mueve en la dirección de empuje 568, el fluido dentro del área de trabajo 513 se empuja desde el área de trabajo 513 de vuelta al canal de flujo.

La dirección en la que el fluido es arrastrado hacia el área de trabajo 513 desde el canal de fluido depende de cuál de las chavetas 520, 521 ha cerrado la válvula de presión 518 correspondiente. Por ejemplo, para introducir una fuerza de tracción en la dirección de la flecha A, la chaveta 521 se movería al estado

5 cerrado para cerrar la válvula de presión 518 correspondiente mientras el brazo de la jeringa se mueve en la dirección de tracción 566. A medida que el brazo de émbolo 554 se retira del área de trabajo 513, el fluido avanza a lo largo del canal de flujo en la dirección de la flecha A. Cuando el brazo de émbolo 554 llega al final de un rango de movimiento, la chaveta 521 se suelta y se le permite moverse

10 en la dirección de apertura 517 para permitir que la válvula de presión 518 correspondiente se abra. Al mismo tiempo, la chaveta 520 se mueve en la dirección de cierre 519 para cerrar la válvula de presión correspondiente. A partir de entonces, el brazo de émbolo 554 se mueve en la dirección de empuje 568 para forzar el fluido desde el área de trabajo 513 hacia el canal de fluido en la

15 dirección de la flecha B. Cuando es deseable mover el fluido en la dirección opuesta, la operación de las chavetas 520, 521 se invierte respecto al movimiento del brazo de émbolo 554.

La Figura 6E ilustra una vista en perspectiva lateral ampliada de una porción del émbolo 540 insertado en el poste de soporte 502, 504. El brazo de

20 émbolo 554 se recibe de forma deslizante dentro del poste de soporte 504, mientras que el brazo de accionamiento 546 se recibe de forma deslizante dentro del árbol de soporte 502. El árbol de soporte 502 y el brazo de accionamiento 546 están formados con una sección transversal que tiene forma de X para guiar el émbolo 540 a lo largo de una trayectoria alternativa predeterminada con una

25 tolerancia de error relativamente pequeña.

La Figura 6F ilustra una vista en perspectiva del árbol de soporte 504 para recibir el brazo del émbolo 554 de acuerdo con ejemplos de este documento. El árbol de soporte 504 incluye un extremo proximal 570 y un extremo distal 571. El extremo proximal 570 está montado en la placa de pocillos 150 en la estación de bombeo 168, mientras que el extremo distal 571 se extiende hacia arriba desde la estación de bombeo 168. El árbol de soporte 504 es alargado e incluye un paso 572 que se extiende entre los extremos proximal y distal 570, 571. El paso 572 tiene un primer diámetro interior 571 para un segmento de paso 572 que se extiende desde el extremo distal 571 hacia un área cerca del extremo proximal 570. El paso 572 tiene un segundo diámetro más grande 576 en el extremo proximal 570 para formar una estación de estacionamiento 574. La estación de estacionamiento 574 debe recibir al menos la porción del elemento de émbolo 557 que incluye los nervios del émbolo cuando se encuentra en una posición de almacenamiento. El elemento de émbolo 557 puede estar ubicado en la estación de estacionamiento 574 durante el almacenamiento, el transporte o, en general, cuando no está en uso. Al permitir que los nervios de émbolo del elemento de émbolo 557 se retengan en la estación de estacionamiento 574 con un diámetro ampliado, los ejemplos en este documento evitan el arrastre del elemento de émbolo 557 de manera que el elemento de émbolo 557 y los nervios de émbolo mantienen una forma original durante un período de tiempo más largo sin estar indebidamente comprimidos. De lo contrario, pueden producirse deslizamientos (o cambios en la forma) del elemento de émbolo 557 y los nervios del émbolo si se almacenan durante largos períodos de tiempo dentro de la porción del paso 572 que tiene el primer diámetro 575 más estrecho.

La Figura 7 ilustra un diagrama de bloques de un instrumento de fluidos 700 implementado de acuerdo con un ejemplo de este documento. El instrumento 700 incluye una estación de acoplamiento 703 para recibir un conjunto de cartucho 100. Varios subconjuntos eléctricos, ópticos y mecánicos dentro del instrumento 700 interactúan con el conjunto de cartucho 100 durante una operación de análisis de microfluidos.

El instrumento 700 incluye, entre otras cosas, uno o más procesadores 702 que deben ejecutar las instrucciones del programa almacenadas en la memoria 704 para realizar las operaciones de análisis de microfluidos. El procesador 702 está acoplado comunicativamente a un conjunto de accionamiento de válvula 710, un conjunto de accionamiento de bomba 720, un conjunto de accionamiento de perforación 740, un elemento de iluminación 750, una matriz de contactos eléctricos 752 y un elemento de calentamiento 753.

Se proporciona una interfaz de usuario (U/I) 706 para que los usuarios controlen y monitoricen la operación del instrumento 700. Una o más interfaces de comunicaciones 708 transmiten datos y otra información entre el instrumento 700 y ordenadores remotos, redes y similares. Por ejemplo, la interfaz de comunicaciones 708 puede recibir protocolos, registros de pacientes y otra información relacionada con una operación de análisis de fluidos particular. La interfaz de comunicaciones 708 también puede transmitir datos resultantes sin procesar, así como datos derivados del análisis de una o más muestras.

El conjunto de accionamiento de válvula 710 incluye un árbol de accionamiento 712 para acoplar el conjunto de válvula rotativa 200. El conjunto de accionamiento de válvula 710 también incluye un motor de rotación 714 y un motor de traslación 716. El motor de traslación 716 mueve el árbol de

accionamiento 712 en una dirección de traslación 718 entre un estado acoplado y un estado desacoplado con el árbol de rotor 202 del conjunto de válvula del rotor 200. Una vez que el árbol de accionamiento 712 se acopla físicamente y de manera segura con el conjunto de válvula del rotor 200, el motor de rotación 714
5 administra la rotación del árbol de accionamiento 712 en una dirección de rotación 719 para dirigir el conjunto de la válvula rotativa 200 para conectar y desconectar varios pocillos de reactivos a los canales de la placa de pocillos.

El conjunto de accionamiento de válvula 710 incluye un codificador de posición 713 que monitoriza una posición del árbol de accionamiento 712 con
10 respecto al árbol del rotor 202 (Figura 2B). El codificador 713 proporciona datos de posición al procesador 702 para garantizar que las ranuras del árbol de accionamiento 712 están totalmente acopladas con las ranuras interiores 232 del árbol del rotor 202, asegurando así que el codificador de posición 713 siga de cerca la posición de rotación del árbol del rotor 202. A modo de ejemplo, el
15 codificador 713 puede incluir un árbol que tiene una configuración de ranura del codificador macho que está conformada y dimensionada para coincidir con las ranuras interiores 232 (Figura 2B) descritas anteriormente en relación con el conjunto de válvula rotativa 200. Las ranuras del codificador están totalmente hechas con y en el fondo dentro de las ranuras interiores 232 para mantener una
20 relación fija entre las mismas. Las ranuras del codificador no aplican una fuerza de accionamiento, sino que simplemente siguen el movimiento del árbol del rotor 202 para proporcionar datos de posición angular concretos y precisos al procesador 702. El árbol de accionamiento 712 incluye un conjunto separado de ranuras de accionamiento que encajan sobre el extremo distal del árbol del rotor
25 202. Las ranuras de accionamiento encajan y aplican una fuerza de

accionamiento a las ranuras exteriores 230 sobre el árbol del rotor 202.

Al mantener los árboles del rotor y de accionamiento 202, 712 en una relación de rotación fija, el procesador 702 puede utilizar los datos de rotación obtenidos desde el motor 714 para determinar la posición de rotación particular
5 de la válvula rotativa 234.

El conjunto de accionamiento de la válvula 710 debe mover (por ejemplo, girar) el árbol del rotor 202 para conectar selectivamente los canales de flujo a uno o más de los puertos. En muchas operaciones, el árbol del rotor 202 se gira en diversos grados según las ubicaciones de los puertos de los pocillos para los
10 pocillos de reactivos que se utilizan sucesivamente. Por ejemplo, cuando los pocillos adyacentes se utilizan en orden, el conjunto de accionamiento de la válvula 710 girará el árbol del rotor 202 solo unos pocos grados. Sin embargo, cuando se van a utilizar el primer y segundo pocillos que están en lados opuestos de la placa de pocillos, el conjunto de accionamiento de la válvula 710 girará el
15 árbol del rotor 202 180° o más o menos. Después de girar el árbol del rotor 202, el conjunto de válvula del rotor 200 permanece momentáneamente estacionario para permitir que un fluido fluya a través del mismo o para permitir que se detecte una muestra.

El conjunto de accionamiento de perforación 740 incluye uno o más
20 árboles de perforación 742 y un motor de traslación 744 para accionar los árboles de perforación 742 entre las posiciones retraída y extendida. Cuando los árboles de perforación 742 se mueven a la posición extendida, el árbol de perforación 742 se acopla a una superficie superior de la unidad de perforación 300 y fuerza a la unidad de perforación 300 hacia abajo para hacer que los elementos de
25 perforación en la unidad de perforación 300 perforen láminas que cubren los

pocillos de reactivo correspondientes. Los árboles de perforación 742 pueden permanecer extendidos a lo largo de una operación de análisis de fluidos, o alternativamente pueden retraerse.

Un conjunto de accionamiento de la bomba 720 incluye un árbol de la
5 bomba 722 que está acoplado a un motor 724 y se mueve entre las posiciones
extendida y retraída a lo largo de la dirección de la bomba 723. A modo de
ejemplo, el árbol de la bomba 722 puede formarse como un árbol roscado que
gira en las direcciones de la flecha 721. Al cambiar la dirección en la que se
enrosca el árbol de la bomba 722, el árbol de la bomba 722 se mueve hacia
10 dentro (en una dirección retraída) y hacia fuera (en una dirección extendida) a lo
largo de la dirección de bombeo 723. Al mover repetidamente el árbol 723 entre
las posiciones retraída y extendida, el árbol de la bomba 722 aplica fuerzas de
accionamiento 543 al brazo de accionamiento 546 para mover el conjunto de
bomba 500 en una dirección que hace que el brazo de la jeringa 554 cree un
15 estado de baja presión en el área de trabajo para extraer/retirar fluido hacia la
estación de bombeo. El árbol de accionamiento 722 se mueve repetidamente a
la posición retraída, y un elemento de empuje 734 aplica una fuerza de empuje
a la superficie de empuje 542 en el conjunto de bomba 500 para mover el
conjunto de bomba 500 hacia abajo en la dirección de la fuerza de empuje 544,
20 haciendo así que el brazo de la jeringa 554 forme un estado de alta presión en
el área de trabajo para expulsar el fluido de la estación de bombeo.

Un codificador de posición 735 está provisto del elemento de empuje 734.
El codificador de posición 735 sigue una posición del elemento de empuje 734 a
medida que el elemento de empuje 734 se mueve hacia arriba y hacia abajo con
25 el émbolo 540. El codificador de posición 735 proporciona datos de posición al

procesador 702 para rastrear la posición del émbolo 540 durante la operación.

El conjunto de accionamiento de la bomba 720 también incluye los árboles de accionamiento de la válvula 726 y 728 que están posicionados para alinearse con las chavetas 520, 521. Los ejes de accionamiento de la válvula 726, 728 se mueven entre las posiciones extendida y retraída a lo largo de la flecha 725 mediante un motor 730. Los árboles de accionamiento de la válvula 726, 728 se mueven en direcciones opuestas, de manera que cuando el árbol de accionamiento de la válvula 726 se extiende, el árbol de accionamiento de la válvula 728 se retrae, y viceversa. Los árboles de accionamiento de la válvula 726, 728 se mueven en direcciones opuestas de manera alterna, sincronizados con el movimiento del árbol de la bomba 722, para mover el fluido a través de la estación de bombeo 168, y por lo tanto, a través de la célula de flujo.

El elemento de iluminación 756 se mueve dentro y fuera de la cámara de iluminación 400. El elemento de iluminación 750 incluye un sistema óptico para proporcionar uno o más tipos de luz de iluminación en la cámara de iluminación 400. A modo de ejemplo, el elemento de iluminación 756 puede incluir un tubo de luz LED y similares, para generar una cantidad y un tipo de luz deseados. Una matriz de contacto eléctrico 752 y un elemento de calentamiento 753 se insertan en un área de acceso del cartucho de células de flujo 112 en la superficie inferior 110 del conjunto de cartucho 100. La matriz de contacto 752 se acopla con una matriz correspondiente de almohadillas de contacto eléctrico 950 en el cartucho de células de flujo 900. El elemento de calentamiento 753 se acopla con un esparcidor de calor dentro del cartucho de células de flujo 900.

De acuerdo con al menos un ejemplo, el procesador 702 gestiona la operación de los motores, la óptica, las matrices de contactos y similares.

Opcionalmente, se pueden proporcionar numerosos procesadores que cooperen (por ejemplo, bajo el control del procesador 702) para gestionar la operación de cada uno de los motores, ópticas, conjuntos de contactos, conjuntos y componentes descritos en relación con el instrumento 700.

- 5 A modo de ejemplo, los motores pueden ser motores de accionamiento directo. Sin embargo, se puede usar una variedad de mecanismos alternativos, tales como motores de corriente continua (CC), controladores de solenoide, accionadores lineales, motores piezoeléctricos y similares.

Sistema de control de fluidos

- 10 La Figura 8 es una vista esquemática de un sistema informático 810, implementado por el instrumento 700 de la Figura 7, de acuerdo con un ejemplo. Por ejemplo, el sistema informático 810 puede ser implementado por uno o más procesadores 702 bajo el control de la interfaz de usuario 708 y las instrucciones del programa almacenadas en la memoria 704. Aunque la Figura 8 muestra
- 15 ilustraciones o bloques representativos de los diversos componentes del sistema informático 810, se entiende que la Figura 8 es meramente esquemática o representativa y que el sistema informático 810 puede adoptar diversas formas y configuraciones.

- El sistema informático 810 puede comunicarse con los diversos
- 20 componentes, conjuntos y sistemas (o subsistemas) del instrumento. El sistema informático 810 puede incluir un módulo selector de fluido 851, un módulo de control de fluidos 852, un módulo detector 853, un módulo de protocolo 854, un módulo de análisis 855, un módulo de accionamiento de bomba 857, un módulo de accionamiento de válvula 859 y un módulo de gestión de iluminación 861.
- 25 Aunque los módulos 851-861 están representados por bloques separados, se

entiende que cada uno de los módulos puede ser hardware, software o una combinación de ambos y que cada uno de los módulos puede ser parte del mismo componente, tal como un procesador. Alternativamente, al menos uno de los módulos 851-861 puede ser parte de un procesador separado. Además, cada uno de los módulos 851-861 puede comunicarse entre sí o coordinar comandos/instrucciones para realizar una función particular.

El sistema informático 810 y/o los módulos 851-861 pueden incluir cualquier sistema basado en procesador o microprocesador, incluyendo sistemas que utilizan microcontroladores, ordenadores con conjunto de instrucciones reducido (RISC), circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC), matriz de puertas programables en campo (FPGA), circuitos lógicos y cualquier dispositivo basado en lógica que sea capaz de ejecutar funciones descritas en este documento. Los ejemplos anteriores son solo ejemplares y, por lo tanto, no están necesariamente destinados a limitar la definición y/o el significado de los términos módulos o sistema informático. En el ejemplo de ejemplo, el sistema informático 810 y/o los módulos 851-861 ejecutan un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos para generar una muestra, obtener datos de detección y/o analizar los datos de detección.

El conjunto de instrucciones puede incluir varios comandos que indican al instrumento 802 que realice operaciones específicas, tal como los métodos y los procesos de los diversos ejemplos descritos en este documento. El conjunto de instrucciones puede ser en forma de un programa de software. Como se usa en este documento, los términos "software" y "firmware" son intercambiables, e incluyen cualquier programa de ordenador almacenado en la memoria para ser

ejecutado por un ordenador, incluyendo memoria RAM, memoria ROM, memoria EPROM, memoria EEPROM y memoria RAM no volátil (NVRAM). Los tipos de memoria anteriores son solo ejemplares y, por lo tanto, no son limitativos en cuanto a los tipos de memoria que se pueden usar para almacenar un programa de ordenador.

El software puede ser en varias formas, tal como software de sistema o software de aplicación. Además, el software puede tener la forma de una colección de programas separados, o un módulo de programa dentro de un programa más grande o una porción de un módulo de programa. El software también puede incluir programación modular en forma de programación orientada a objetos.

El sistema informático 810 se ilustra conceptualmente como una colección de módulos, pero puede implementarse utilizando cualquier combinación de placas de hardware, DSP, procesadores, etc. dedicados. Alternativamente, el sistema informático 810 puede implementarse utilizando un PC listo para usar con un PC de procesador único o múltiples procesadores, con las operaciones funcionales distribuidas entre los procesadores. Como una opción adicional, los módulos descritos en el presente documento pueden implementarse utilizando una configuración híbrida en la que ciertas funciones modulares se realizan utilizando hardware dedicado, mientras que las funciones modulares restantes se realizan utilizando un PC listo para usar y similares. Los módulos también pueden implementarse como módulos de software dentro de una unidad de procesamiento. Uno o más de los módulos computacionales se pueden ubicar, por ejemplo, en una red o en un entorno informático en la nube.

Como se explica aquí, el conjunto de accionamiento de la válvula y el

conjunto de accionamiento de la bomba incluyen codificadores que transmiten señales al sistema informático 810 que son indicativos de las posiciones de rotación y traslación de los componentes correspondientes (por ejemplo, la válvula del rotor y el émbolo).

5 En algunos ejemplos, el módulo detector 853 puede ordenar un conjunto de toma de imágenes (que incluye el elemento de iluminación 750 y el circuito de análisis dentro del cartucho de células de flujo) que muestre una porción de una ventana de formación de imágenes (que incluye la ventana de interfaz 410, la ventana de la célula de flujo 928 y la capa transparente del circuito de análisis
10 958), que puede incluir ordenar a una fuente de excitación (el elemento de iluminación) que dirija una luz incidente hacia la ventana de toma de imágenes para excitar las etiquetas en la muestra dentro del área activa del circuito de análisis 958. El módulo detector 853 se comunica a través de la matriz de contactos 752 y las almohadillas de contacto 950 con el circuito de análisis 958
15 para obtener datos de imagen. En el caso de secuenciación SBS, cada imagen incluye numerosas fuentes de luz puntuales de grupos de ADN. También se muestra, el módulo selector de fluido 851 puede ordenar al conjunto de accionamiento de la válvula que mueva el conjunto de válvula rotativa. El módulo de control de fluidos 852 puede ordenar las diferentes bombas y válvulas que
20 controlen el flujo de fluidos. El módulo de protocolo 854 puede incluir instrucciones para coordinar las operaciones del sistema 800, de manera que se pueda ejecutar un protocolo designado. El módulo de protocolo 854 también puede ordenar cualquier elemento de control térmico que controle la temperatura del fluido. Solo a modo de ejemplo, el módulo de protocolo 854 puede ser un
25 módulo de secuenciación por síntesis (SBS) para emitir varios comandos para

realizar procesos de secuenciación por síntesis. En algunos ejemplos, el módulo de protocolo 854 también puede procesar datos de detección. Después de generar los amplicones a través de PCR de puente, el módulo de protocolo 854 puede proporcionar instrucciones para linealizar o desnaturalizar los amplicones para hacer un sstDNA y agregar un cebador de secuenciación de modo que el cebador de secuenciación pueda hibridarse con una secuencia universal que flanquea una región de interés. Cada ciclo de secuenciación extiende el sstDNA en una sola base y se logra mediante una polimerasa de ADN modificado y una mezcla de cuatro tipos de administración de nucleótidos de los cuales puede ser instruido por el módulo de protocolo 854. Los diferentes tipos de nucleótidos tienen marcadores fluorescentes únicos, y cada nucleótido tiene un terminador reversible que permite que solo se produzca una incorporación de una sola base en cada ciclo. Después de agregar una base única al sstDNA, el módulo de protocolo 854 puede indicar una etapa de lavado para eliminar los nucleótidos no incorporados haciendo fluir una solución de lavado a través de la célula de flujo. El módulo de protocolo 854 también puede indicar al elemento de iluminación y al circuito de análisis que realicen una(s) sesión(es) de imágenes para detectar la fluorescencia en cada uno de los cuatro canales (es decir, uno para cada etiqueta fluorescente). Después de la toma de imágenes, el módulo de protocolo 854 puede ordenar la administración de un reactivo de desbloqueo para escindir químicamente la etiqueta fluorescente y el terminador del sstDNA. El módulo de protocolo 854 puede indicar una etapa de lavado para eliminar el reactivo de desbloqueo y los productos de la reacción de desbloqueo. Otro ciclo de secuenciación similar puede seguir.

Las etapas de protocolo ejemplares que pueden ser coordinadas por el

módulo de protocolo 854 incluyen etapas de fluidos y de detección utilizadas en métodos SBS basados en terminadores reversibles, por ejemplo, como se establece en este documento o se describe en la publicación de la solicitud de patente US 2007/0166705 A1, la publicación de la solicitud de patente US 2006/0188901 A1, la patente US 7.057.026, la publicación de la solicitud de patente US 2006/0240439 A1, la publicación de la solicitud de patente US 2006/0281109 A1, la publicación PCT WO 05/065814, la publicación de la solicitud de patente US 2005/0100900 A1, la publicación PCT WO 06/064199 y la publicación PCT WO 07/010251, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los reactivos ejemplares para SBS basados en terminadores reversibles se describen en los documentos US 7.541.444; US 7.057.026; US 7.414.116; US 7.427.673; US 7.566.537; US 7.592.435 y WO 07/135368, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad. También se pueden usar las etapas de protocolo y los reactivos utilizados en plataformas de secuenciación comerciales como las plataformas GA, HiSeq® y MiSeq® de Illumina, Inc. (San Diego, CA).

En algunos ejemplos, el módulo de protocolo 854 puede emitir varios comandos para realizar las etapas de un protocolo de pirosecuenciación. Etapas ejemplares incluyen las que se detallan a continuación y en las referencias citadas a continuación. La pirosecuenciación detecta la liberación de pirofosfato inorgánico (PPI) a medida que se incorporan nucleótidos particulares a la cadena naciente (Ronaghi, M. et al. (1996) "Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release". Analytical Biochemistry 242(1), 84-9; Ronaghi, M. (2001) "Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing." Genome Res. 11(1), 3-11; Ronaghi, M. et al. (1998) "A sequencing method based on real-time

pyrophosphate." Science 281(5375), 363; patente US 6.210.891; patente US 6.258.568 y patente US 6.274.320, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad). En la pirosecuenciación, la PPI liberada puede detectarse convirtiéndose inmediatamente en trifosfato de adenosina (ATP) mediante la sulfurilasa de ATP, y el nivel de ATP generado se detecta a través de fotones producidos por la luciferasa. En este caso, la válvula de reacción 816 puede incluir millones de pocillos en los que cada pocillo tiene un único reborde de captura que tiene un sstDNA amplificado clonalmente en el mismo. Cada pocillo también puede incluir otras perlas más pequeñas que, por ejemplo, pueden transportar enzimas inmovilizadas (por ejemplo, sulfurilasa y luciferasa de ATP) o facilitar la retención de la perla de captura en el pocillo. El módulo de protocolo 854 puede emitir comandos para ejecutar ciclos consecutivos de fluidos que transportan un solo tipo de nucleótido (por ejemplo, 1er ciclo: A; 2º ciclo: G; 3er ciclo: C; 4º ciclo: T; 5º ciclo: A; 6º ciclo: G; 7º ciclo: C; 8º ciclo: T; etc.). Cuando se incorpora un nucleótido en el ADN, se libera pirofosfato, instigando así una reacción en cadena donde se genera un estallido de luz. La explosión de luz puede ser detectada por el conjunto del detector. Los datos de detección pueden comunicarse al módulo de análisis 855 para su procesamiento.

En algunos ejemplos, el usuario puede proporcionar entradas de usuario a través de la interfaz de usuario para seleccionar un protocolo de ensayo que ejecutará el sistema. En otros ejemplos, el sistema puede detectar automáticamente el tipo de cartucho de células de flujo que se ha insertado en el instrumento 802 y confirmar con el usuario el protocolo de ensayo a ejecutar. Alternativamente, el sistema puede ofrecer un número limitado de protocolos de

ensayo que podrían ejecutarse con el tipo determinado de cartucho de células de flujo. El usuario puede seleccionar el protocolo de ensayo deseado, y el sistema puede realizar el protocolo de ensayo seleccionado basándose en instrucciones preprogramadas.

5 El módulo de análisis 855 puede analizar los datos de detección que se obtienen por el circuito de análisis dentro del cartucho de células de flujo. Aunque no se muestra, el instrumento también puede incluir una interfaz de usuario que interactúa con el usuario. Por ejemplo, la interfaz de usuario puede incluir una pantalla para mostrar o solicitar información de un usuario y un dispositivo de
10 entrada de usuario para recibir entradas de usuario. En algunos ejemplos, la pantalla y el dispositivo de entrada del usuario son el mismo dispositivo (por ejemplo, pantalla sensible al tacto).

 En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes o durante la secuenciación. El módulo de protocolo 854
15 puede incluir instrucciones para las etapas fluidas involucradas en un proceso de amplificación. Por ejemplo, se pueden proporcionar instrucciones para una técnica de amplificación en puente usada para formar agrupaciones de ácido nucleico en una superficie. Métodos de amplificación de puentes útiles se describen, por ejemplo, en la patente US 5.641.658; Publicación de patente US
20 n.º 2002/0055100; Patente US n.º 7.115.400; Publicación de patente US n.º 2004/0096853; Publicación de patente US n.º 2004/0002090; Publicación de patente US n.º 2007/0128624; y Publicación de patente US n.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos en una superficie es la amplificación por círculo rodante (RCA), por ejemplo, como se describe en
25 Lizardi et al., Nat. Genet. 19:225-232 (1998) y en el documento US

2007/0099208 A1, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. También se puede usar PCR de emulsión en perlas, por ejemplo, tal como se describe en Dressman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 8817-8822 (2003), en el documento WO 05/010145, o en las publicaciones
5 de patente US n.º 2005/0130173 o 2005/0064460, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

En algunos ejemplos, el sistema opera con la mínima intervención del usuario. Por ejemplo, las operaciones de generación y análisis pueden realizarse de manera automatizada mediante un sistema de ensayo. En algunos casos, un
10 usuario solo puede cargar el conjunto del cartucho y activar el instrumento para realizar el protocolo.

Cartucho de células de flujo

A continuación, se utiliza un cartucho de células de flujo 900 de acuerdo con al menos un ejemplo en el presente documento.

15 La Figura 9A ilustra una vista en perspectiva desde arriba de un cartucho de células de flujo 900 formado de acuerdo con un ejemplo de este documento. El cartucho de células de flujo 900 generalmente incluye marcos superior e inferior 904 y 906 que se unen para formar una estructura generalmente rectangular que se alarga a lo largo de una dirección de carga 9A. La dirección
20 de carga 9A corresponde a la dirección en la que el cartucho de células de flujo 900 se carga en la cámara de células de flujo 108 del conjunto de cartucho 100. El cartucho de células de flujo 900 incluye un extremo de carga 908, un extremo de salida 910 y bordes laterales 912. El extremo de carga 908 y los bordes laterales 912 incluyen una o más características de posicionamiento para
25 acoplarse con las características correspondientes dentro de la cámara de

células de flujo 108 del conjunto de cartucho 100 para asegurar una alineación adecuada dentro de la cámara de células de flujo 108 en las direcciones XYZ.

Opcionalmente, los marcos superior e inferior 904 y 906 pueden formarse a partir de un plástico conductor, tal como para proporcionar protección contra
5 descargas electrostáticas (ESD).

Opcionalmente, el marco superior 904 puede incluir una característica de agarre 920, tal como una serie de nervios que se extienden hacia arriba desde el marco superior 904. Las características de agarre 920 facilitan el agarre del cartucho de células de flujo 900 por parte de un usuario. Opcionalmente, las
10 ranuras dentro de la característica de agarre 920 se pueden conformar para formar una indicación de dirección, tal como conformando los nervios para formar una flecha, para así proporcionar información adicional a un usuario con respecto a una dirección en la que el cartucho de células de flujo 900 debería estar insertado.

15 La Figura 9B ilustra una vista ampliada de una porción del marco superior 904 para ilustrar mejor una interfaz óptica fluida (OF) con el cartucho de la célula de flujo. Con referencia conjunta a las Figuras 9A y 9B, el marco superior 904 incluye una interfaz OF 940 para comunicarse con los componentes ópticos y fluidos del conjunto de cartucho 100. La interfaz OF 940 incluye una ventana de
20 célula de flujo 928 alineada con un circuito de análisis (y se describe a continuación con más detalle en relación con las Figuras 9D y 9E) que se encuentra dentro del cartucho de células de flujo 900. La ventana de célula de flujo 928 permite que la luz de un elemento de iluminación del instrumento se dirija al circuito de análisis. La ventana de célula de flujo 928 puede estar formada
25 de vidrio o un material transparente similar, con el vidrio dispuesto en un plano

sustancialmente común con una superficie superior del marco superior 904. Al mantener el vidrio dentro de la ventana de célula de flujo 928 en una alineación plana con la superficie superior del marco superior 904, la ventana de célula de flujo de la posición Z 928 puede monitorizarse con mayor precisión al monitorizar la posición Z de la superficie superior del marco superior 904.

Los puertos de la célula de flujo 934 están ubicados cerca de la ventana de célula de flujo 928, donde los puertos de la célula de flujo 934 transportan el fluido desde el conjunto del cartucho 100 a través de un área activa dentro del circuito de análisis. Los puertos 934 se proporcionan dentro de sellos de junta 930 que se forman de manera alargada. En el ejemplo de la Figura 9A, los sellos de junta 930 están orientados para extenderse generalmente paralelos entre sí y dispuestos en un ángulo agudo con respecto a la dirección de carga 9A. Los puertos de la célula de flujo 934 dentro de los sellos de junta 930 están posicionados para acoplarse con los puertos correspondientes dentro de la cámara de células de flujo 108 del conjunto de cartucho 100.

Los sellos 930 se proporcionan en lados opuestos de la ventana de la célula de flujo 928. A modo de ejemplo, los sellos 930 pueden estar orientados diagonalmente a través de la ventana de la célula de flujo 928 entre sí. Los sellos 930 pueden estar formados de TPE u otro material similar. Los sellos 930 encajan en cavidades formadas en el marco superior 904 que están en comunicación fluida con las puertas de inyección 932. Durante un proceso de fabricación, se inyecta TPE a través de las puertas de inyección 932 y se permite que fluya a través de un canal interno dentro del marco superior hasta que se forme como los sellos 930. El proceso de moldeo por inyección une física y químicamente los sellos 930 al marco superior 904 para mantener los sellos 930

en una posición predefinida en el marco superior 904 (para permanecer dentro de una tolerancia de selección). Los sellos de junta 930 proporcionan una configuración de sellado miniaturizado de perfil bajo que proporciona una acumulación de tolerancia deseada (por ejemplo, minimizando la acumulación de tolerancia).

Volviendo a la Figura 9A, el marco superior 904 incluye nervios 922 que son alargados y están orientados para extenderse en una dirección común (por ejemplo, paralela) con la dirección de carga 9A. Los nervios 922 proporcionan una característica de protección de carga de tal manera que, cuando el cartucho de células de flujo 900 se carga en la cámara de células de flujo, los sellos de junta 930 y los puertos de la célula de flujo 934 no entran en contacto con las características de la carcasa que rodean la cámara de células de flujo 108. Además, los nervios 922 pueden proporcionar una característica de separación, de manera que en el caso de que el cartucho de células de flujo 900 se coloque boca abajo sobre una mesa u otra estructura, los nervios 922 pueden evitar que otras características en el marco superior 904 toquen el polvo y otro material en una superficie donde se coloca el cartucho de células de flujo 900.

El marco superior 904 incluye una o más características de posición Z (correspondientes a un punto de referencia Z) que se utilizan para registrar el tubo de luz LED dentro del elemento de iluminación del instrumento a la ventana de la célula de flujo 928 del cartucho de células de flujo 900. Por ejemplo, la superficie superior del marco superior 904 se apoya contra los nervios 472 y la almohadilla 473 en la superficie inferior de la placa de pocillos 150 para definir un punto de referencia Z para el cartucho de células de flujo 900. La característica de límite de posición Z proporciona una tolerancia deseada (por

ejemplo, una tolerancia minimizada) entre la fuente de luz del elemento de iluminación en el instrumento y el cartucho de células de flujo.

La Figura 9C ilustra una vista en perspectiva desde abajo del cartucho de célula de flujo de la Figura 9A. La cubierta inferior 906 está formada con uno o
5 más separadores 914 que están ubicados cerca de los extremos de carga y de salida 908 y 910. Opcionalmente, los separadores 914 pueden ubicarse en otras posiciones en el marco inferior 906. Adicional o alternativamente, se pueden utilizar más o menos separadores 914. Los separadores 914 mantienen una separación predeterminada entre las características dentro del marco inferior
10 906 y cualquier superficie sobre la cual se coloca el cartucho de células de flujo 900. Por ejemplo, cuando se almacena el cartucho 900 en un escritorio, mesa de laboratorio, área de almacenamiento o de otro modo, los separadores 914 evitan que las características en el marco inferior 906 entren en contacto con el polvo y otros materiales particulados en el escritorio, la mesa de laboratorio y
15 similares. Además, los separadores 914 pueden configurarse y dimensionarse como características de codificación de alineación para evitar que el cartucho de células de flujo 900 se inserte incorrectamente en el conjunto de cartucho 100 (por ejemplo, hacia atrás). Por ejemplo, los separadores 914 pueden formarse con diferentes tamaños, tal como diferentes longitudes, espesores, alturas de
20 separación y similares. En el ejemplo de la Figura 9C, el separador 914 que está próximo al extremo de carga 908 tiene una longitud más corta, en comparación con una longitud del separador 914 que está ubicado próximo al extremo posterior 910.

El marco inferior 906 incluye una abertura 944 que está alineada con la
25 interfaz óptica-fluida 940 en el marco superior 904 (y el esparcidor de calor 955

en la PCB 952). La abertura 944 expone un lado posterior de una porción del circuito de análisis. El marco inferior 906 también incluye aberturas 946 de la almohadilla de contacto que están alineadas y exponen matrices de almohadillas de contacto 950 que se proporcionan con el circuito de análisis. Las aberturas 5 946 de la almohadilla de contacto están separadas por una barra transversal 948 que mantiene una anchura de las aberturas 946 de la almohadilla de contacto lo suficientemente pequeña como para evitar la inserción involuntaria de objetos no deseados que podrían dañar las almohadillas de contacto 950 (por ejemplo, el dedo de un usuario, el equipo de prueba, etc.). En el presente ejemplo, las 10 aberturas de la almohadilla de contacto 946 son rectangulares y cada una expone dos o más filas de almohadillas de contacto 950.

La Figura 9D ilustra una vista superior de una porción de una placa de circuito impreso 952 proporcionada dentro del cartucho de células de flujo 900 formado de acuerdo con un ejemplo en este documento. La placa de circuito 15 impreso 952 incluye una superficie superior 956 que incluye un circuito de análisis 958. A modo de ejemplo, el circuito de análisis 958 puede representar un circuito CMOS. El circuito de análisis 958 es para soportar el flujo de fluidos que cruzan un área activa 962, recibe la luz entrante de una fuente de iluminación dentro del instrumento y detecta y captura imágenes digitales de la fluorescencia 20 emitida por el fluido en conexión con una operación de análisis de fluidos. El circuito de análisis 958 incluye puertos 964 que se comunican con el área activa 962 dentro del circuito de análisis 958. Los fluidos ingresan al área activa 962 a través de uno de los puertos del área activa 964 y el fluido sale del área activa 962 a través del otro de los puertos del área activa 964. El circuito de análisis 25 958 incluye una superficie superior que es transparente para recibir la luz que se

emite a través de la ventana de la célula de flujo 928 (y a través de la ventana 410 de la Figura 4). La luz entrante ilumina los fluidos en el área activa 962 y, en respuesta a los mismos, los reactivos dentro de la fluorescencia emitida por el fluido dentro de diferentes espectros fluorescentes dependen de las características de la muestra. El circuito de análisis 958 detecta los espectros fluorescentes emitidos y captura imágenes de los mismos, que luego se transportan a través de las almohadillas de contacto 950 al instrumento.

La Figura 9E ilustra una vista desde abajo de la placa de circuito impreso 952 de la Figura 9D formada de acuerdo con un ejemplo del presente documento. La PCB 952 incluye una superficie inferior 954 que incluye la matriz de almohadillas de contacto 950 visibles a través de las aberturas 946 de las almohadillas de contacto. En el presente ejemplo, la matriz de almohadillas de contacto 950 se forma en múltiples filas. Opcionalmente, pueden utilizarse configuraciones de matriz de contacto alternativas. Las almohadillas de contacto 950 están conectadas a pasadores correspondientes dentro de un conector de enchufe 953. El conector de enchufe 953 incluye una pluralidad de pasadores de contacto orientados en la dirección de la superficie superior 956 (Figura 9D). El conector de enchufe 953 recibe de forma segura el circuito de análisis 958 y proporciona conexiones de alimentación, datos y comunicaciones entre las entradas/salidas del circuito de análisis 958 y las almohadillas de contacto 950.

La superficie inferior 954 también incluye un esparcidor de calor 955 que incluye una cara de acoplamiento al circuito (no visible en la Figura 9D) que se apoya contra una superficie inferior del circuito de análisis 958. El esparcidor de calor 955 incluye una cara de acoplamiento del elemento de calor 957 que está orientada para mirar hacia abajo a través de la abertura 944 en el marco inferior

906 (Figura 9C). Durante la operación, un elemento calefactor en el instrumento se inserta en la abertura 944 para apoyarse contra la cara de acoplamiento 957 del elemento calefactor del esparcidor de calor 955, para proporcionar la cantidad deseada de calor al circuito de análisis 958.

5 La placa de circuito impreso 952 también incluye hendiduras 957 proporcionadas alrededor de un perímetro de la misma. Las hendiduras 957 se combinan con las características correspondientes dentro de los marcos superior e inferior 904, 906 para colocar la placa de circuito impreso 952 en una ubicación particular dentro de los marcos superior e inferior 904 y 906.

10 Los marcos superior e inferior 904 y 906 también incluyen una o más características de posición XY (correspondientes a los puntos de referencia XY) que se utilizan para registrar el cartucho de células de flujo 900 en la dirección XY dentro de la cámara de células de flujo 108. Las características de posición XY incluyen un poste de referencia frontal 923 proporcionado en el extremo de

15 carga 908 y uno o más postes de referencia laterales 925 proporcionados a lo largo de uno o ambos bordes laterales 912. Se proporciona una muesca 927 en un borde lateral 912 en el lado opuesto a los postes de referencia laterales 925.

 Durante una operación de carga, el extremo de carga 908 se inserta en la cámara de células de flujo 108 hasta que el poste de referencia 923 se apoya

20 firmemente contra una característica de límite en la cámara de células de flujo 108 para definir un límite de movimiento en la dirección de carga 9A (también indicada con la dirección X). A medida que se inserta el cartucho de células de flujo 900, un brazo de empuje se desplaza a lo largo del borde lateral 912 que incluye la muesca 927 hasta que un elemento de cierre encaja dentro de la

25 muesca 927. El elemento de cierre está conformado para adaptarse a la forma

de la muesca 927. El brazo de empuje aplica una fuerza lateral en la dirección de la flecha 9C (también representa una fuerza de posicionamiento lateral) para desplazar el cartucho de células de flujo 900 en la dirección lateral (correspondiente al eje Y) hasta que los postes de referencia laterales 925 se
5 acoplen a características de acoplamiento dentro de la cámara de células de flujo 108. Cuando los postes de referencia laterales 925 se acoplan a las características de acoplamiento, la cámara de células de flujo 108 define un límite de movimiento en la dirección lateral 9C. El brazo de empuje mantiene el cartucho de células de flujo 900 en la posición Y deseada (correspondiente a un
10 punto de referencia Y). El elemento de cierre en el brazo de empuje encaja dentro de la muesca 927 en una posición predefinida mantiene el cartucho de células de flujo 900 en la posición X deseada (correspondiente a un punto de referencia X).

Una vez que el cartucho de células de flujo 900 se inserta en los puntos
15 de referencia XYZ, se inserta un conector de comunicaciones (en la dirección Z) en las aberturas 946 de la almohadilla de contacto hasta que un conjunto de contactos de acoplamiento en el conector de comunicaciones se acopla a las almohadillas de contacto 950. El conector de comunicaciones proporciona alimentación, recopila datos y controla la operación del circuito de análisis en el
20 cartucho de células de flujo 900. Además, se inserta un elemento calefactor (en la dirección Z) en la abertura 944 hasta que encaja en el esparcidor de calor 955.

Ejemplos adicionales:

Ejemplo 1: Un conjunto de cartucho, que comprende: una carcasa que incluye una cámara de células de flujo para recibir una célula de flujo; una placa
25 de pocillos que tiene pocillos de líquido para recibir cantidades deseadas de

líquidos, incluyendo la placa de pocillos una estación de válvula, una estación de bombeo y una estación de análisis de fluidos, incluyendo la placa de pocillos canales asociados con los pocillos, la estación de válvula, la estación de bombeo y la estación de análisis de fluidos; un conjunto de bomba proporcionado en la placa de pocillos en la estación de bombeo, el conjunto de bomba para administrar el flujo de fluido a través de los canales entre la estación de bombeo y la estación de análisis de fluidos; y un conjunto de válvula rotativa posicionado en la placa de pocillos en la estación de válvula, incluyendo el conjunto de válvula rotativa un árbol de rotor y una válvula de rotor posicionada para girar alrededor de un eje de rotación y para acoplar selectivamente los pocillos a la estación de bombeo, teniendo el árbol del rotor un punto distal extremo expuesto a través de la carcasa, incluyendo el árbol del rotor una configuración de doble ranura en el extremo distal del mismo, teniendo la configuración de doble ranura un primer y segundo conjunto de ranuras, formando el primer conjunto de ranuras una interfaz de accionamiento, formando el segundo conjunto de ranuras una interfaz de codificación de posición.

Ejemplo 2: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que el extremo distal del árbol del rotor se extiende en un pocillo del árbol proporcionado en la carcasa, exponiendo así la configuración de doble ranura al conjunto de accionamiento de válvula de un instrumento de análisis de fluidos.

Ejemplo 3: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que el primer conjunto de ranuras representa ranuras exteriores que se extienden alrededor de un exterior del extremo distal, en el que los lados laterales de las ranuras adyacentes están separados por una primera ranura predeterminada a la separación entre ranuras, correspondiendo la separación entre ranuras a un

patrón de ranuras en un árbol de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula.

Ejemplo 4: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que el segundo conjunto de ranuras representa ranuras interiores formadas alrededor de un interior de una cavidad proporcionada en el extremo distal del árbol del rotor, 5 teniendo las ranuras interiores lados laterales en ángulo, de manera que los lados laterales adyacentes forman un ángulo no paralelo entre sí, en el que los lados laterales adyacentes se unen en la parte inferior para formar bolsillos para recibir ranuras de acoplamiento en un árbol de accionamiento del conjunto de accionamiento de la válvula, utilizándose la interfaz de codificación de posición 10 por el conjunto de accionamiento de la válvula para rastrear una posición del árbol del rotor.

Ejemplo 5: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la válvula del rotor está montada en un extremo proximal del árbol del rotor a través de una 15 pestaña de acoplamiento, permitiendo la pestaña de acoplamiento una cantidad predeterminada de movimiento de inclinación entre la válvula del rotor y el árbol del rotor.

Ejemplo 6: El conjunto de cartucho del Ejemplo 4, en el que la válvula del rotor incluye una base del rotor que tiene uno o más nervios posicionados 20 alrededor de un extremo proximal del árbol del rotor, manteniéndose la pestaña de acoplamiento entre los nervios y el extremo proximal del árbol del rotor.

Ejemplo 7: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la válvula del rotor incluye una cara de acoplamiento a la placa de pocillos que tiene un puerto central y un puerto radial, incluyendo la válvula del rotor un canal orientado para 25 extenderse en una dirección radial hacia fuera desde el puerto central al puerto

radial.

Ejemplo 8: El conjunto de cartucho del Ejemplo 6, en el que el puerto central está alineado para corresponder con un eje de rotación del árbol del rotor y para alinearse con un puerto de alimentación central en la placa de pocillos, para girar la válvula del rotor alrededor del eje de rotación para alinear el puerto radial con un puerto de pocillo correspondiente.

Ejemplo 9: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la válvula rotativa incluye una cara de acoplamiento de la placa de pocillos formada con un anillo de interfaz en el mismo, extendiéndose el anillo de interfaz alrededor de un perímetro de la cara de acoplamiento de la placa de pocillos.

Ejemplo 10: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, que comprende, además: una tapa de válvula que incluye una cavidad interior para recibir de manera giratoria la válvula rotativa, incluyendo la tapa de válvula uno o más brazos de cierre para fijar la tapa de la válvula a los pocillos y hacia abajo contra la placa de pocillos; y un elemento de empuje proporcionado dentro de la cavidad interior y puede aplicar una fuerza de empuje contra la válvula rotativa para mantener una interfaz sellada entre los puertos en la válvula rotativa y los puertos en la placa de pocillos.

Ejemplo 11: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que el conjunto de bomba incluye un émbolo que tiene un extremo de accionamiento y una superficie de empuje situada en los extremos opuestos del émbolo, estando el extremo de accionamiento y la superficie de empuje expuestos en las superficies superior e inferior de la carcasa de tal manera que el accionamiento unidireccional correspondiente y las fuerzas de empuje se aplican al movimiento del émbolo en un movimiento alternativo.

Ejemplo 12: El conjunto de cartucho del Ejemplo 11, en el que el émbolo tiene un brazo de accionamiento y un brazo de émbolo unidos entre sí a través de un segmento de puente en forma de U y se forman juntos en una estructura monolítica, para recibir los brazos de accionamiento y de émbolo dentro de
5 postes de soporte ubicados en la placa de pocillos.

Ejemplo 13: El conjunto de cartucho del Ejemplo 11, en el que el émbolo comprende un brazo de émbolo y un elemento de émbolo que se moldean juntos a partir de diferentes materiales.

Ejemplo 14: El conjunto de cartucho del Ejemplo 13, en el que el elemento
10 de émbolo está formado en un extremo anterior del brazo de émbolo, moviéndose el elemento de émbolo dentro del poste de soporte correspondiente para formar estados de alta y baja presión en la estación de bombeo.

Ejemplo 15: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la estación de bombeo incluye un segmento de canal funcionalmente dividido en un
15 segmento de preparación, un segmento de descarga y un segmento de trabajo de la bomba, todos los cuales se forman en forma continua entre sí para soportar el flujo de fluido en cualquier dirección.

Ejemplo 16: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la estación de bombeo incluye un área de trabajo intercalada entre un par de válvulas de
20 presión situadas aguas arriba y aguas abajo del área de trabajo, comprendiendo el conjunto de bomba un émbolo alineado con el área de trabajo, moviéndose el émbolo recíprocamente hacia y alejándose del área de trabajo para introducir estados de alta y baja presión, comprendiendo además el conjunto de bomba chavetas alineadas con las válvulas de presión, moviéndose las chavetas
25 alternativamente para abrir y cerrar las válvulas de presión.

Ejemplo 17: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, que comprende además una unidad de perforación proporcionada en la carcasa y posicionada cerca de los pocillos, incluyendo la unidad de perforación un elemento de perforación, moviéndose la unidad de perforación a una posición de perforación
5 donde el elemento de perforación perfora una cubierta para el pocillo correspondiente.

Ejemplo 18: El conjunto de cartucho del Ejemplo 17, en el que la carcasa incluye una cubierta que tiene una abertura de acceso de perforación que proporciona un acceso de instrumento a un extremo superior de la unidad de
10 perforación.

Ejemplo 19: El conjunto de cartucho del Ejemplo 17, en el que la unidad de perforación incluye un cuerpo que tiene una forma tubular cónica con una plataforma inferior, un segmento intermedio y una pestaña superior, incluyendo al menos una de las plataforma inferior o pestaña superior elementos de
15 perforación distribuidos de una manera predeterminada, estando dispuestos los elementos de perforación alineados con los pocillos en la placa de pocillos.

Ejemplo 20: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, que comprende, además una unidad de perforación que tiene una plataforma que encaja sobre el árbol del rotor, incluyendo la plataforma características de indexación que se
20 acoplan a las características de acoplamiento en el conjunto de válvula rotativa para ubicar la unidad de perforación en una orientación de rotación predeterminada con respecto al árbol del rotor para alinear los elementos de perforación con los pocillos correspondientes.

Ejemplo 21: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la placa de
25 pocillos incluye puertos de transición de pozo dispuestos en un patrón

predeterminado correspondiente al conjunto de válvula rotativa, incluyendo la placa de pocillos puertos de descarga de pocillos alineados con los pocillos correspondientes, incluyendo la placa de pocillos canales de descarga de pocillos que se extienden entre el puertos de descarga de pocillos correspondientes y puertos de transición de pocillos.

Ejemplo 22: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la placa de pocillos incluye una base que tiene superficies superior e inferior, al menos una de las cuales incluye los canales, incluyendo los canales unos canales de lados abiertos, estando la base unida a una capa de respaldo para cerrar los canales de lados abiertos.

Ejemplo 23: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en el que la placa de pocillos incluye una ventana de interfaz óptica, proporcionada dentro de la estación de análisis óptico, incluyendo un lado superior de la placa de pocillos un elemento de límite de inserción para acoplar un elemento de iluminación en un instrumento.

Ejemplo 24: El conjunto de cartucho del Ejemplo 23, en el que el elemento de límite de inserción representa uno o más nervios que se proporcionan alrededor de la ventana de interfaz óptica, definiendo los nervios una tolerancia Z entre un elemento de iluminación y la ventana de interfaz óptica.

Ejemplo 25: Un sistema de fluidos, que comprende: un conjunto de cartucho que tiene una carcasa que incluye una cámara de iluminación y una placa de pocillos, manteniéndose la placa de pocillos dentro de la carcasa y que tiene pocillos líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos, incluyendo la placa de pocillos una estación de análisis de fluidos alineada con la cámara de iluminación, incluyendo la placa de pocillos una ventana de interfaz y puertos

de interfaz ubicados en la estación de análisis de fluidos; y un cartucho de células de flujo que tiene un marco que contiene un circuito de análisis, incluyendo el marco una ventana de células de flujo alineada con el circuito de análisis, incluyendo el marco puertos de la célula de flujo que están acoplados de manera fluida a un área activa en el circuito de análisis, incluyendo la carcasa una cámara de células de flujo para recibir el cartucho de células de flujo, siendo la cámara de células de flujo para colocar el cartucho de células de flujo en la estación de análisis de fluidos con la ventana de células de flujo y los puertos alineados con la ventana de interfaz correspondiente y los puertos, respectivamente.

Ejemplo 26: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en el que la cámara de la célula de flujo incluye raíles laterales y un tope final, al menos uno de los cuales tiene un límite para colocar el cartucho de la célula de flujo, cuando está en una posición completamente cargada, en un punto de referencia predeterminado de manera que la ventana y los puertos de la célula de flujo alineados con la ventana de interfaz correspondiente y los puertos, respectivamente.

Ejemplo 27: El sistema de fluidos del Ejemplo 26, en el que la cámara de células de flujo incluye un brazo de empuje que está orientado para extenderse a lo largo de al menos uno de los raíles laterales, extendiéndose el brazo de empuje hacia dentro hacia la cámara de células de flujo, aplicando el brazo de empuje una fuerza de empuje lateral sobre el cartucho de células de flujo para mantener el cartucho de células de flujo en el punto de referencia predeterminado.

Ejemplo 28: El sistema de fluidos del Ejemplo 27, en el que el brazo de empuje incluye un elemento de cierre colocado para encajar con una muesca

proporcionada en un lado lateral del cartucho de células de flujo, manteniendo el elemento de cierre el cartucho de células de flujo en un punto de referencia X.

Ejemplo 29: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en el que el cartucho de células de flujo incluye unos marcos superior e inferior, incluyendo el marco superior la ventana y los puertos de la célula de flujo, incluyendo el marco superior un nervio que se extiende hacia arriba desde el marco superior hasta una altura predeterminada para definir un punto de referencia X.

Ejemplo 30: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en el que el cartucho de células de flujo incluye juntas formadas de manera monolítica a partir de un material elastómero.

Ejemplo 31: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en el que la placa de pocillos incluye una estación de válvula, una estación de bombeo y canales de interfaz, proporcionando los canales de interfaz una primera ruta fluida entre la estación de válvula y uno de los puertos de interfaz y una segunda ruta fluida entre la estación de bombeo y uno de los puertos de interfaz.

Ejemplo 32: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en el que la cámara de iluminación puede estar orientada para extenderse a lo largo de un eje de iluminación que se extiende a través de la ventana de interfaz, la ventana de la célula de flujo y el área activa dentro del circuito de análisis.

Declaraciones de cierre

Debe apreciarse que todas las combinaciones de los conceptos anteriores (siempre que tales conceptos no sean mutuamente inconsistentes) se consideran parte del objeto de la invención descrito en el presente documento. En particular, todas las combinaciones de los Ejemplos mencionados anteriormente y la materia reivindicada que aparece al final de esta divulgación

se contemplan como parte del objeto inventivo divulgado en el presente documento.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Se apreciará que diversos aspectos de la presente divulgación pueden incorporarse como un método, sistema, medio legible por ordenador y/o producto de programa informático. Aspectos de la presente divulgación pueden tomar la forma de ejemplos de hardware, ejemplos de software (incluyendo firmware, software residente, microcódigo, etc.), o ejemplos que combinan aspectos de software y hardware a los que en general se puede hacer referencia aquí como un "circuito", "módulo" o "sistema". Además, los métodos de la presente divulgación pueden tomar la forma de un producto de programa informático en un medio de almacenamiento utilizable por ordenador que tiene un código de programa utilizable por ordenador incorporado en el medio.

Se puede utilizar cualquier medio utilizable por ordenador adecuado para aspectos de software de la presente divulgación. El medio utilizable por ordenador o legible por ordenador puede ser, por ejemplo, pero no limitado a, un sistema electrónico, magnético, óptico, electromagnético, infrarrojo, o semiconductor, aparato, dispositivo o medio de propagación. El medio legible por ordenador puede incluir ejemplos transitorios. Ejemplos más específicos (una lista no exhaustiva) del medio legible por ordenador incluirían algunos o todos los siguientes: una conexión eléctrica que tiene uno o más cables, un disquete de ordenador portátil, un disco duro, una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de solo lectura (ROM), una memoria de solo lectura programable

y borrrable (EPROM, o memoria flash), una fibra óptica, y un disco compacto portátil de solo lectura memoria (CD-ROM), un dispositivo de almacenamiento óptico, un medios de transmisión tal como los que admiten Internet o una intranet, o un dispositivo de almacenamiento magnético. Debe tenerse en cuenta

5 que el medio utilizable por ordenador o legible por ordenador podría incluso ser papel u otro medio adecuado sobre el cual se imprime el programa, ya que el programa puede ser capturado electrónicamente, por ejemplo a través de la exploración óptica del papel u otro medio, luego compilado, interpretado o procesado de otro modo de una manera adecuada si es necesario, y luego

10 almacenado en una memoria de ordenador. En el contexto de este documento, un medio legible por ordenador o usable con ordenador puede ser cualquier medio que puede contener, almacenar, comunicar, propagar o transportar el programa para su uso por, o en conexión con, el sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.

15 El código de programa para llevar a cabo las operaciones de los métodos y aparatos establecidos en este documento puede escribirse en un lenguaje de programación orientado a objetos, tal como Java, Smalltalk, C++ o similares. Sin embargo, el código de programa para llevar a cabo las operaciones de los métodos y aparatos descritos en este documento también puede estar escrito en

20 lenguajes de programación de procedimientos convencionales, tal como el lenguaje de programación "C" o lenguajes de programación similares. El código del programa puede ser ejecutado por un procesador, un circuito integrado específico de la aplicación (ASIC) u otro componente que ejecute el código del programa. El código del programa se puede referir simplemente como una

25 aplicación de software que se almacena en la memoria (como el medio legible

por ordenador descrito anteriormente). El código del programa puede hacer que el procesador (o cualquier dispositivo controlado por procesador) produzca una interfaz gráfica de usuario ("GUI"). La interfaz gráfica de usuario puede producirse visualmente en un dispositivo de visualización, aunque la interfaz gráfica de usuario también puede tener características audibles. Sin embargo, el código del programa puede operar en cualquier dispositivo controlado por procesador, tal como un ordenador, servidor, asistente personal digital, teléfono, televisión o cualquier dispositivo controlado por procesador que utilice el procesador y/o un procesador de señal digital.

El código del programa puede ejecutarse local y/o remotamente. El código del programa, por ejemplo, puede almacenarse total o parcialmente en la memoria local del dispositivo controlado por procesador. Sin embargo, el código del programa también se puede almacenar, acceder y descargar al menos parcialmente de forma remota en el dispositivo controlado por procesador. El ordenador de un usuario, por ejemplo, puede ejecutar completamente el código del programa o solo ejecutar parcialmente el código del programa. El código del programa puede ser un paquete de software independiente que esté al menos en parte en el ordenador del usuario y/o que se ejecute en parte en un ordenador remoto o completamente en un ordenador o servidor remoto. En este último escenario, el ordenador remoto puede estar conectado al ordenador del usuario a través de una red de comunicaciones.

Los métodos y aparatos aquí expuestos pueden aplicarse independientemente del entorno de red. La red de comunicaciones puede ser una red por cable que opera en el dominio de frecuencia radial y/o el dominio de Protocolo de Internet (IP). Sin embargo, la red de comunicaciones también puede

incluir una red informática distribuida, tal como Internet (a veces también conocida como "World Wide Web"), una intranet, una red de área local (LAN) y/o una red de área amplia (WAN). La red de comunicaciones puede incluir cables coaxiales, cables de cobre, líneas de fibra óptica y/o líneas coaxiales híbridas.

- 5 La red de comunicaciones puede incluso incluir porciones inalámbricas que utilicen cualquier parte del espectro electromagnético y cualquier estándar de señalización (tal como la familia de estándares IEEE 802, GSM/CDMA/TDMA o cualquier estándar celular y/o la banda ISM). La red de comunicaciones puede incluso incluir porciones de línea eléctrica, en las cuales las señales se
- 10 comunican a través de cableado eléctrico. Los métodos y aparatos aquí expuestos pueden aplicarse a cualquier red de comunicaciones inalámbricas/alámbricas, independientemente de los componentes físicos, la configuración física o los estándares de comunicación.

- Ciertos aspectos de la presente divulgación se describen con referencia a
- 15 varios métodos y etapas de métodos. Se entenderá que cada etapa del método puede implementarse mediante el código del programa y/o las instrucciones de la máquina. El código del programa y/o las instrucciones de la máquina pueden crear medios para implementar las funciones/actos especificados en los métodos.

- 20 El código de programa también se puede almacenar en una memoria legible por ordenador que puede dirigir el procesador, ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable para funcionar de una manera particular, tal que el código de programa almacenado en la memoria legible por ordenador produce o transforma un artículo de fabricación, incluyendo medos de
- 25 instrucción que implementan varios aspectos de las etapas del método.

El código del programa también se puede cargar en una ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable para hacer que se realicen una serie de etapas operativas para producir un proceso implementado por el procesador/ordenador de tal manera que el código del programa proporcione

5 etapas para implementar varias funciones/actos especificados en los métodos de la presente divulgación.

