

SENSORES QUE TIENEN CIRCUITERÍA DE PROTECCIÓN INTEGRADA

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de propiedad de la solicitud
5 provisional estadounidense de número de serie 62/489,840, presentada el 25 de
abril de 2017, y la solicitud provisional holandesa de número de serie N2019043,
presentada el 9 de junio de 2017; los contenidos de cada una de las cuales se
incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

ANTECEDENTES

10 Diversos protocolos en investigación biológica o química implican la
realización de un gran número de reacciones controladas en superficies de
soporte locales o dentro de cámaras de reacción predefinidas. Las reacciones
designadas, entonces pueden observarse o detectarse y el posterior análisis
puede ayudar a identificar o poner de manifiesto propiedades de sustancias
15 químicas implicadas en la reacción. Por ejemplo, en algunos estudios de
multiplexación, un analito desconocido que tiene una etiqueta identificable (por
ejemplo, etiqueta fluorescente) puede exponerse a miles de sondas conocidas
en condiciones controladas. Cada sonda conocida puede depositarse en un pozo
correspondiente de una microplaca. La observación de cualquiera de las
20 reacciones químicas que se producen entre las sondas conocidas y el analito
desconocido dentro de los pozos pueden ayudar a identificar o poner de
manifiesto propiedades del analito. Otros ejemplos de tales protocolos incluyen
procesos de secuenciación de ADN conocidos, tales como secuenciación por
síntesis (SBS) o secuenciación en matriz cíclica.

25 En algunos protocolos de detección de fluorescente, se usa un sistema

óptico para dirigir una luz de excitación sobre analitos etiquetados de manera fluorescente y para detectar las señales fluorescentes que pueden emitirse desde los analitos. Sin embargo, tales sistemas ópticos pueden ser relativamente caros e implicar una mayor planta de espacio de trabajo. Por ejemplo, el sistema
5 óptico puede incluir una disposición de lentes, filtros, y fuentes de luz. En otros sistemas de detención propuestos, las reacciones controladas se producen inmediatamente sobre una dispositivo de generación de imágenes de estado sólido (por ejemplo, dispositivo de carga acoplada (CCD) o un detector de semiconductor de óxido metálico complementario (CMOS)) que no implica un
10 gran conjunto óptico para detectar las emisiones fluorescentes.

SUMARIO

En un primer aspecto, un sensor comprende una celda de flujo, que incluye una capa de pasivación que tiene superficies opuestas y un sitio de reacción en una primera de las superficies opuestas; y una tapa conectada de
15 manera operativa a la capa de pasivación para definir parcialmente un canal de flujo entre la tapa y el sitio de reacción; un dispositivo de detección en contacto con una segunda de las superficies opuestas de la capa de pasivación, incluyendo el dispositivo de detección una capa metálica incrustada que está aislada eléctricamente de otra circuitería de detección del dispositivo de
20 detección; y un controlador para conectar a tierra la capa metálica incrustada.

En un ejemplo de este primer aspecto, el dispositivo de detección incluye además un sensor óptico conectado eléctricamente a la otra circuitería de detección del dispositivo de detección para transmitir señales de datos en respuesta a fotones detectados por el sensor óptico; y un hueco eléctricamente
25 no conductor entre la capa metálica incrustada y la otra circuitería de detección.

En este ejemplo, el sensor puede comprender además un segundo controlador que conecta eléctricamente el sensor óptico a la otra circuitería de detección.

Otro ejemplo de este primer aspecto comprende además un reactivo introducido en el canal de flujo, teniendo el reactivo un pH que oscila entre de
5 aproximadamente 6,5 a aproximadamente 10 y que tiene una conductividad entre de aproximadamente 45 mS/cm a aproximadamente 85 mS/cm.

Debe entenderse que cualquiera de las características de este primer aspecto del sensor pueden combinarse entre sí de cualquier manera y/o configuración deseable.

10 En un segundo aspecto, un sensor comprende un dispositivo de detección, que incluye una guía de onda óptica; un sensor óptico asociado de manera operativa con la guía de onda óptica; y circuitería de dispositivo, que incluye una primera capa metálica incrustada; y una segunda capa metálica incrustada conectada eléctricamente al sensor óptico; en el que la primera capa
15 metálica incrustada está separada de la segunda capa metálica incrustada por un hueco eléctricamente aislante; al menos una porción de una capa de pasivación que está en contacto con la primera capa metálica incrustada y una región de entrada de la guía de onda óptica, teniendo al menos la porción de la capa de pasivación un sitio de reacción al menos parcialmente adyacente a la
20 región de entrada de la guía de onda óptica; una tapa conectada de manera operativa a la capa de pasivación para definir parcialmente un canal de flujo entre la tapa y el sitio de reacción; un primer controlador conectado eléctricamente a la primera capa metálica incrustada para conectar a tierra de manera selectiva la primera capa metálica incrustada; y un segundo controlador que conecta
25 eléctricamente la segunda capa metálica incrustada al sensor óptico para

transmitir señales de datos en respuesta a fotones detectados por el sensor óptico.

Debe entenderse que cualquiera de las características de este segundo aspecto del sensor pueden combinarse entre sí de cualquier manera y/o configuración deseable. Además, debe entenderse que cualquier combinación de características del primer aspecto del sensor y/o del segundo aspecto del sensor pueden usarse juntas, y/o que cualquier característica de cualquiera o ambos de estos aspectos pueden combinarse con cualquiera de los ejemplos divulgados en el presente documento.

En un tercer aspecto, un método comprende introducir un reactivo a un canal de flujo de un sensor que incluye: una celda de flujo, que incluye una capa de pasivación que tiene superficies opuestas y un sitio de reacción en una primera de las superficies opuestas, y una tapa conectada de manera operativa a la capa de pasivación para definir parcialmente el canal de flujo entre la tapa y el sitio de reacción; un dispositivo de detección en contacto con una segunda de las superficies opuestas de la capa de pasivación, incluyendo el dispositivo de detección una capa metálica incrustada que está aislada eléctricamente de otra circuitería de detección del dispositivo de detección; realizar una operación de detección del sensor en respuesta a una reacción en el sitio de reacción que implica al menos algún componente de reacción del reactivo; y durante la operación de detección, conectar a tierra una capa metálica incrustada, de ese modo proporcionando una protección pasiva a la capa metálica incrustada.

En un ejemplo de este tercer aspecto, el dispositivo de detección incluye además un sensor óptico conectado eléctricamente a la otra circuitería de dispositivo; la capa metálica incrustada está separada de la otra circuitería de

dispositivo que se conecta eléctricamente al sensor óptico por un hueco eléctricamente aislante; y la conexión a tierra de la capa metálica incrustada es ortogonal a la operación de detección.

Debe entenderse que cualquiera de las características de este tercer aspecto pueden combinarse entre sí de cualquier manera y/o configuración deseable. Además, debe entenderse que cualquier combinación de características del tercer aspecto del método y/o del primer aspecto del sensor y/o del segundo aspecto del sensor pueden usarse juntas, y/o que cualquier característica de cualquiera o de todos estos aspectos pueden combinarse con cualquiera de los ejemplos divulgados en el presente documento.

En un cuarto aspecto, un sensor comprende una celda de flujo que incluye una capa de pasivación con superficies opuestas y un sitio de reacción en una primera de las superficies opuestas, y una tapa conectada de manera operativa a la capa de pasivación para definir parcialmente un canal de flujo entre la tapa y el sitio de reacción. El sensor comprende además un dispositivo de detección en contacto con una segunda de las superficies opuestas de la capa de pasivación, y que incluye una capa metálica incrustada. Un electrodo de reactivo está colocado para estar en contacto con un reactivo que va a introducirse en el canal de flujo. Un controlador conecta eléctricamente el electrodo de reactivo y la capa metálica incrustada para aplicar de manera selectiva una polarización eléctrica que hace que el electrodo de reactivo sea un ánodo y que la capa metálica incrustada sea un cátodo.

En un ejemplo de este cuarto aspecto, el electrodo de reactivo está conectado a al menos una porción de una superficie interior de la tapa.

En otro ejemplo de este cuarto aspecto, el electrodo de reactivo está

conectado a una porción de una superficie interior de la tapa, y forma una pared lateral del canal de flujo. En un ejemplo, la pared lateral se conecta eléctricamente y se conecta de manera mecánicamente directa a un conector o conductor metálico, y en el que el conector o conductor metálico se conecta eléctricamente al controlador. En otro ejemplo, la pared lateral se conecta eléctricamente al controlador a través de una porción del electrodo de reactivo conectado a la porción de la superficie interior de la tapa y a través de un componente conductor.

En aún otro ejemplo de este cuarto aspecto, la tapa incluye un elemento que define una pared lateral del canal de flujo, y el electrodo de reactivo incluye una capa dispuesta sobre el elemento.

En aún otro ejemplo de este cuarto aspecto, el electrodo de reactivo incluye una capa que está conectada a una porción de una superficie interior de la tapa, y que está dispuesta en al menos una porción de un orificio fluídico definido en la tapa.

En otro ejemplo de este cuarto aspecto, el electrodo de reactivo incluye una capa que está conectada a una porción de una superficie exterior de la tapa, y que está dispuesta en al menos una porción de un orificio fluídico definido en la tapa.

En otro ejemplo de este cuarto aspecto, una porción de la capa de pasivación tiene el electrodo de reactivo definido o incrustado en la capa de pasivación.

En aún otro ejemplo de este cuarto aspecto, una porción de la capa de pasivación tiene una abertura definida en la misma, el electrodo de reactivo se expone a través de la abertura.

En un ejemplo de este cuarto aspecto, el dispositivo de detección incluye además un sensor óptico, circuitería de dispositivo conectada eléctricamente al sensor óptico para transmitir señales de datos en respuesta a fotones detectados por el sensor óptico, y un hueco eléctricamente no conductor entre la circuitería de dispositivo y la capa metálica incrustada.

En otro ejemplo de este cuarto aspecto, el dispositivo de detección incluye además un sensor óptico, y circuitería de dispositivo conectada eléctricamente al sensor óptico y a la capa metálica incrustada.

En aún otro ejemplo de este cuarto aspecto, el dispositivo de detección incluye además una guía de onda óptica que conecta ópticamente el sitio de reacción a un sensor óptico, y una capa de blindaje que está en contacto con al menos una porción de la segunda superficie opuesta de la capa de pasivación y tiene una abertura al menos parcialmente adyacente a una región de entrada de la guía de onda óptica.

En un ejemplo de este cuarto aspecto, el sensor comprende además el reactivo introducido en el canal de flujo, teniendo el reactivo un pH que oscila entre de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 10 y que tiene una conductividad que oscila entre de aproximadamente 45 mS/cm a aproximadamente 85 mS/cm.

Debe entenderse que cualquiera de las características de este cuarto aspecto del sensor pueden combinarse entre sí de cualquier manera y/o configuración deseable. Además, debe entenderse que cualquier combinación de características del cuarto aspecto del sensor y/o del primer aspecto del sensor y/o del segundo aspecto del sensor y/o del tercer aspecto del método pueden usarse juntas, y/o que cualquiera de las características de cualquiera o de todos

estos aspectos pueden combinarse con cualquiera de los ejemplos divulgados en el presente documento.

En un quinto aspecto, un sensor comprende un dispositivo de detección, que incluye una guía de onda óptica, un sensor óptico asociado de manera operativa con la guía de onda óptica, y circuitería de dispositivo. La circuitería de dispositivo incluye un electrodo de reactivo, una primera capa metálica incrustada conectada eléctricamente al electrodo de reactivo, y una segunda capa metálica incrustada conectada eléctricamente al sensor óptico. La primera capa metálica incrustada está separada de la segunda capa metálica incrustada por un hueco eléctricamente aislante. Al menos una porción de una capa de pasivación está en contacto con la primera capa metálica incrustada y una región de entrada de la guía de onda óptica, teniendo al menos la porción de una capa de pasivación un sitio de reacción al menos parcialmente adyacente a la región de entrada de la guía de onda óptica. Una tapa se conecta de manera operativa a una capa de pasivación para definir parcialmente un canal de flujo entre la tapa y el sitio de reacción, en el que el electrodo de reactivo está colocado para estar en contacto con un reactivo que va a introducirse en el canal de flujo.

En un ejemplo de este quinto aspecto, el sensor comprende además un primer controlador que conecta eléctricamente el electrodo de reactivo y la primera capa metálica incrustada para aplicar de manera selectiva una polarización eléctrica que hace que el electrodo de reactivo sea un ánodo y que la capa metálica incrustada sea un cátodo; y un segundo controlador que conecta eléctricamente la segunda capa metálica incrustada al sensor óptico para transmitir señales de datos en respuesta a fotones detectados por el sensor óptico. En un ejemplo, el electrodo de reactivo se conecta a una porción de una

superficie interior de la tapa y forma una pared lateral del canal de flujo. En un ejemplo, la pared lateral está uno de: conectada eléctricamente a, y conectada de manera mecánicamente directa a un conector o conductor metálico, y en el que el conector o conductor metálico está conectado eléctricamente al primer controlador o está conectado eléctricamente al primer controlador a través de una porción del electrodo de reactivo conectado a la porción de la superficie interior de la tapa y a través de un componente conductor.

En otro ejemplo de este quinto aspecto, el electrodo de reactivo está conectado a al menos una porción de una superficie interior de la tapa.

En aún otro ejemplo de este quinto aspecto, la tapa incluye un elemento que define una pared lateral del canal de flujo, y el electrodo de reactivo incluye una capa dispuesta sobre el elemento.

En un ejemplo adicional de este quinto aspecto, el electrodo de reactivo incluye una capa que está conectada a una porción de una superficie interior de la tapa, y que está dispuesta en al menos una porción de un orificio fluídico definido en la tapa.

En aún un ejemplo adicional de este quinto aspecto, el electrodo de reactivo incluye una capa que se conecta a una porción de una superficie exterior de la tapa, y que está dispuesta en al menos una porción de un orificio fluídico definido en la tapa.

En aún otro ejemplo de este quinto aspecto, otra porción de la capa de pasivación tiene el electrodo de reactivo definido en o incrustado en la capa de pasivación.

En aún un ejemplo adicional de este quinto aspecto, otra porción de la capa de pasivación tiene una abertura definida en la misma, y el electrodo de

reactivo se expone a través de la abertura.

Debe entenderse que cualquiera de las características del quinto aspecto del sensor pueden combinarse entre sí de cualquier manera deseable. Además, debe entenderse que cualquier combinación de características del quinto
5 aspecto del sensor y/o del primer aspecto del sensor y/o del segundo aspecto del sensor y/o del tercer aspecto del método y/o del cuarto aspecto del sensor pueden usarse juntas, y/o que cualquier característica de cualquiera o de todos de estos aspectos pueden combinarse con cualquiera de los ejemplos divulgados en el presente documento.

10 En un sexto aspecto, el método comprende introducir un reactivo a un canal de flujo de un sensor que incluye: una celda de flujo, que incluye una capa de pasivación que tiene superficies opuestas y un sitio de reacción en una primera de las superficies opuestas, y una tapa conectada de manera operativa a la capa de pasivación para definir parcialmente el canal de flujo entre la tapa y
15 el sitio de reacción; un dispositivo de detección en contacto con una segunda de las superficies opuestas de la capa de pasivación, incluyendo el dispositivo de detección una capa metálica incrustada; y un electrodo de reactivo conectado eléctricamente a la capa metálica incrustada y colocado para estar en contacto con el reactivo introducido en el canal de flujo. El método comprende además
20 realizar una operación de detección del sensor en respuesta a una reacción en el sitio de reacción que implica al menos algún componente de reacción del reactivo, y durante la operación de detección, aplicar una polarización eléctrica que hace que el electrodo de reactivo sea un ánodo o un cátodo y la capa metálica incrustada el otro del cátodo o el ánodo, de ese modo proporcionando
25 protección catódica o protección anódica a la capa metálica incrustada.

En un ejemplo de este sexto aspecto, el dispositivo de detección incluye además un sensor óptico y circuitería de dispositivo conectada eléctricamente al sensor óptico; la capa metálica incrustada se conecta eléctricamente a la circuitería de dispositivo; la capa metálica incrustada está operativa en la
5 realización de la operación de detección; y la polarización eléctrica se aplica a la capa metálica incrustada.

En otro ejemplo de este sexto aspecto, el dispositivo de detección incluye además un sensor óptico y circuitería de dispositivo conectada eléctricamente al sensor óptico; la capa metálica incrustada está separada de la circuitería de
10 dispositivo que se conecta eléctricamente al sensor óptico por un hueco eléctricamente aislante; y la aplicación de la polarización eléctrica es ortogonal a la operación de detección.

En aún otro ejemplo de este sexto aspecto, el método comprende además ajustar la polarización eléctrica basándose en un pH del reactivo introducido al
15 canal de flujo del sensor.

Debe entenderse que cualquiera de las características de este sexto aspecto del método pueden combinarse entre sí de cualquier manera deseable. Además, debe entenderse que cualquier combinación de características del sexto aspecto del método y/o del primer aspecto del sensor y/o del segundo
20 aspecto del sensor y/o del tercer aspecto del método y/o del cuarto aspecto del sensor y/o del quinto aspecto del sensor puede usarse entre sí, y/o que cualquiera de las características de cualquiera o de todos de estos aspectos pueden combinarse con cualquiera de los ejemplos divulgados en el presente documento.

25 Aún además, debe entenderse que cualquiera de las características de

cualquier de los sensores y/o de cualquiera de los métodos pueden combinarse entre sí de cualquier manera deseable, y/o puede combinarse con cualquiera de los ejemplos divulgados en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 Las características de los ejemplos de la presente divulgación se harán evidentes por referencia a la siguiente descripción detallada y los dibujos, en los cuales números de referencia similares corresponden a parte componentes similares, aunque quizás no idénticos. Por motivo de brevedad, los números de referencia o elementos que tienen una función previamente descrita pueden o
10 pueden no describirse en conexión con otros dibujos en los cuales aparecen.

La figura 1 es un diagrama de bloques de un ejemplo de un sistema de análisis biológico o químico;

la figura 2 es un diagrama de bloques de un ejemplo de un controlador de sistema que puede usarse en el sistema de la figura 1;

15 la figura 3 es un diagrama de bloques de un ejemplo de un puesto de trabajo para análisis biológico o químico según un ejemplo de los métodos divulgados en el presente documento;

la figura 4 es una vista en perspectiva en corte de un ejemplo de un puesto de trabajo y de un cartucho;

20 la figura 5 ilustra componentes internos de un ejemplo del cartucho;

la figura 6 es una vista en sección transversal de un ejemplo de un sensor divulgado en el presente documento;

la figura 7 es una porción ampliada de la sección transversal de la figura 6 que ilustra el sensor en mayor detalle;

25 la figura 8 es una vista en sección transversal de otro ejemplo del sensor

divulgado en el presente documento;

la figura 9 es una porción ampliada de la sección transversal de la figura 8 que ilustra el sensor en mayor detalle;

las figuras de la 10A a la 10H son vistas en sección transversal de varios ejemplos del sensor, teniendo cada uno, una configuración de electrodo de reactivo diferente;

la figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo del método divulgado en el presente documento;

la figura 12 es una vista en sección transversal de aún otro ejemplo del sensor divulgado en el presente documento;

la figura 13 es un gráfico que representa la pérdida de grosor (en nm) después de 1 ciclo de prueba para un ejemplo de referencia, y varios ejemplos y esquemas de voltaje de ejemplo comparativo en una configuración de microbalanza de cristal de cuarzo que simula un ejemplo del sensor divulgado en el presente documento; y

la figura 14 es un gráfico que representa la tasa de daño de corrosión (como un porcentaje) para sensores de ejemplo comparativo, primeros sensores de ejemplo expuestos a protección pasiva, y segundos sensores de ejemplo expuestos a protección catódica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ejemplos del sensor divulgados en el presente documento integran protección de doble pliegue de al menos algunos del/de los componente(s) de un dispositivo detección de semiconductor de óxido metálico complementario (CMOS), el cual es parte del sensor. Los componentes metálicos CMOS pueden ser susceptibles a la corrosión, por ejemplo, si están en contacto con entornos

que son altamente ácidos o altamente básicos. En los ejemplos divulgados en el presente documento, un nivel de protección de corrosión se proporciona por una capa de pasivación que se coloca entre el dispositivo de detección CMOS y un reactivo que se introduce en una celda de flujo que se acopla al dispositivo de

5 detección CMOS. Otro nivel de protección de corrosión se proporciona por la circuitería de protección. En algunos de los ejemplos divulgados en el presente documento, la circuitería de protección se configura para proporcionar protección anódica o catódica a al menos el componente que contiene metal del dispositivo de detección CMOS que puede exponerse al reactivo. Por ejemplo, cuando se

10 aplica una polarización de protección catódica o anódica, la tasa de corrosión de CMOS puede reducirse aproximadamente 5,000x (veces) a aproximadamente 10,000x de una tasa de corrosión típica (por ejemplo, exposición al mismo reactivo sin protección anódica o catódica). En otro de los ejemplos divulgados en el presente documento, la circuitería de protección se configura para

15 proporcionar protección pasiva o protección semipasiva a al menos el componente que contiene metal del dispositivo de detección CMOS que puede exponerse al reactivo. En un ejemplo, cuando se aplica polarización de protección pasiva o semipasiva, la tasa de corrosión de CMOS puede reducirse unas aproximadamente 500x (veces) a unas aproximadamente 1,000x de una

20 tasa de corrosión típica (por ejemplo, exposición al mismo reactivo sin protección pasiva o semipasiva).

Ejemplos del sensor divulgado en el presente documento pueden usarse en varios procesos y sistemas biológicos o químicos para análisis académicos o comerciales. Por ejemplo, los sensores de ejemplo divulgados en el presente

25 documento pueden usarse en varios procesos y sistemas en los que se desea

detectar un evento, propiedad, calidad o característica que es indicativo de una reacción designada. Algunos de los sensores pueden usarse en cartuchos y/o sistemas de bioensayo.

Los sistemas de bioensayo pueden configurarse para realizar una pluralidad de reacciones designadas que pueden detectarse individual o colectivamente. Los sensores y sistemas de bioensayo pueden configurarse para realizar numerosos ciclos en los cuales la pluralidad de reacciones designadas ocurre en paralelo. Por ejemplo, los sistemas de bioensayo pueden usarse para secuenciar una matriz densa de elementos de ADN a través de ciclos iterativos de manipulación enzimática y adquisición de imagen. Como tal, los sensores pueden incluir uno o más canales de flujo/fluídicos que distribuyen reactivos u otros componentes de reacción a un sitio de reacción.

Debe entenderse que, de los términos usados en el presente documento, se tomará su significado ordinario en la técnica pertinente a menos que se especifique lo contrario. Varios términos usados en el presente documento y sus significados se exponen a continuación.

La forma singular “un”, “una”, y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte lo contrario.

Los términos que comprende, que incluye, que contiene y varias formas de estos términos son sinónimos entre sí y se conciben para ser igualmente amplios. Además, a menos que explícitamente se declare al contrario, ejemplos que comprenden, que incluyen o que tienen un elemento o una pluralidad de elementos que tiene una propiedad particular puede incluir elementos adicionales, si o no los elementos adicionales tienen esa propiedad.

Además, los términos “conectar,” “conectado,” “contacto” y/o los similares

se definen ampliamente en el presente documento para abarcar una variedad de disposiciones y técnicas de ensamblaje divergentes. Estas disposiciones y técnicas incluyen, pero no se limitan a (1) el acoplamiento directo de un componente y otro componente sin componentes que intervengan entre los mismos (es decir, los componentes están en contacto físico directo); y (2) el acoplamiento de un componente y otro componente con uno o más componentes entre los mismos, siempre y cuando un componente que está "conectado a" o "contactando con" el otro componente está de alguna manera en comunicación operativa (por ejemplo, eléctricamente, fluidamente, físicamente, ópticamente, etc.) con el otro componente (a pesar de la presencia de uno o más componentes adicionales entre los mismos). Debe entenderse que algunos componentes que están en contacto físico directo con otro pueden o pueden no estar en contacto eléctrico y/o contacto fluido con otro. Además, dos componentes que están conectados eléctricamente o conectados fluidamente pueden o pueden no estar en contacto físico directo, y uno o más de otros componentes pueden colocarse entre los mismos.

Como se usa en el presente documento, una "reacción designada" incluye un cambio en al menos una de una propiedad óptica, física, eléctrica o química (o calidad) de un analito de interés. En ejemplos particulares, la reacción designada es un evento de aglutinación positivo (por ejemplo, incorporación de una biomolécula etiquetada de manera fluorescente con el analito de interés). Más generalmente, la reacción designada puede ser una transformación química, cambio químico o interacción química. Reacciones de ejemplo incluyen reacciones químicas, tales como reducción, oxidación, adición, eliminación, reorganización, esterificación, amidación, eterificación, ciclización o sustitución;

interacciones de aglutinación en las que un primer químico se aglutina con un segundo químico; reacciones de disociación en las que dos o más sustancias químicas se separan una de otra; fluorescencia; luminiscencia; bioluminiscencia; quimioluminiscencia; y reacciones biológicas, tales como replicación de ácido nucleico, amplificación de ácido nucleico, hibridización de ácido nucleico, ligación de ácido nucleico, fosforilación, catálisis enzimática, aglutinación receptora o aglutinación de ligado.

En ejemplos particulares, la reacción designada incluye la incorporación de una molécula etiquetada por fluorescencia a un analito. El analito puede ser un oligonucleótido y la molécula etiquetada por fluorescencia pueden ser un nucleótido. La reacción designada puede detectarse cuando una luz de excitación se dirige hacia el oligonucleótido que tiene el nucleótido etiquetado, y el fluoróforo emite una señal fluorescente detectable. En otros ejemplos, la fluorescencia detectada es un resultado de quimioluminiscencia o bioluminiscencia. Una reacción designada puede también aumentar la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET)(o Forster), por ejemplo, poniendo un fluoróforo donante en proximidad a un fluoróforo aceptor, disminuir FRET separando los fluoróforos donante y aceptor, aumentar la fluorescencia separando un interruptor de un fluoróforo o disminuir la fluorescencia reubicando un interruptor y fluoróforo.

Como se usa en el presente documento, un "componente de reacción" o "reactivo" incluye cualquier sustancia que puede usarse para obtener una reacción designada. Por ejemplo, componentes de reacción incluyen reactivos, enzimas, muestras, otras biomoléculas, y disoluciones de tampón. Los componentes de reacción pueden distribuirse a un sitio de reacción en una

disolución y/o pueden inmovilizarse en un sitio de reacción. Los componentes de reacción pueden interactuar directa o indirectamente con otra sustancia, tal como el analito de interés.

Como se usa en el presente documento, el término "sitio de reacción" se refiere a una región localizada del sensor en la que puede producirse una reacción designada. Un sitio de reacción puede formarse sobre una superficie de un soporte (por ejemplo, una capa de pasivación), y puede tener una sustancia inmovilizada sobre la misma. Por ejemplo, un sitio de reacción puede ser un área que se define sobre una capa de pasivación y que tiene una colonia de ácidos nucleicos sobre la misma. En algunos casos, los ácidos nucleicos en la colonia tienen la misma secuencia, siendo por ejemplo, copias clónicas de una plantilla bicatenaria o monocatenaria. Sin embargo, en otros casos, un sitio de reacción puede contener una molécula de ácido nucleico única, por ejemplo, en una forma bicatenaria o monocatenaria.

En algunos ejemplos, una pluralidad de sitios de reacción se distribuye aleatoriamente a través de una superficie sustancialmente plana (por ejemplo, a través de la capa de pasivación). Por ejemplo, los sitios de reacción pueden tener una distribución desigual en la que algunos sitios de reacción se localizan más cerca entre sí que otros sitios de reacción. En otros ejemplos, los sitios de reacción se diseñan a través de una superficie sustancialmente plana de una manera predeterminada (por ejemplo, uno al lado del otro en una matriz, tal como en microseries).

Cada sitio de reacción puede localizarse en una cámara de reacción. Como se usa en el presente documento, el término "cámara de reacción" al menos define parcialmente una región o volumen espacial que está en

comunicación fluida con un canal de flujo y que se configura para compartimentar reacciones designadas que tienen lugar en el sitio de reacción. Una cámara de reacción puede separarse al menos parcialmente del entorno circundante y/o de otra cámara de reacción. Por ejemplo, una pluralidad de cámaras de reacción
5 pueden separarse entre sí por paredes comunes. Como un ejemplo más específico, la cámara de reacción puede incluir una cavidad definida por superficies interiores de un pozo y tienen una apertura o abertura de modo que la cavidad puede estar en comunicación fluida con un canal de flujo. Píxeles de un dispositivo de detección asociado puede asignarse para seleccionar cámaras
10 de reacción de manera que la actividad detectada por los píxeles indica que una reacción deseada se ha producido dentro de la cámara de reacción seleccionada.

Las cámaras de reacción pueden dimensionarse y formarse en relación con sólidos (que incluye semisólidos), de modo que los sólidos pueden
15 insertarse, completa o parcialmente, en las mismas. Por ejemplo, una cámara de reacción singular puede dimensionarse y formarse para alojar solo un cordón de captura. El cordón de captura tener ADN amplificado de manera clónica u otras sustancias sobre el mismo. Alternativamente, las cámaras de reacción pueden dimensionarse y formarse para recibir un número aproximado de cordones o
20 sustratos sólidos. Como otro ejemplo, las cámaras de reacción pueden llenarse con una sustancia o gel poroso que se configura para controlar la difusión o filtro de fluidos que pueden fluir en la cámara de reacción.

En algunos de los ejemplos divulgados en el presente documento, cada uno de los sitios de reacción puede asociarse con uno o más sensores ópticos
25 (por ejemplo, sensores luminosos tales como fotodiodos) que detectan luz del

sitio de reacción asociado. Un sensor óptico que está asociado con un sitio de reacción se configura para detectar emisiones luminosas del sitio de reacción asociado cuando una reacción designada se ha producido en el sitio de reacción asociado. En algunos casos, una pluralidad de sensores luminosos (por ejemplo, 5 varios píxeles de un dispositivo de cámara) puede asociarse con un solo sitio de reacción. En otros casos, un único sensor luminoso (por ejemplo, un único píxel) puede asociarse con una única sitio de reacción o con un grupo de sitios de reacción. El sensor luminoso, el sitio de reacción, y otros elementos del sensor pueden configurarse para que al menos algo de la luz se detecte directamente 10 por el sensor luminoso sin reflejarse.

Como se usa en el presente documento, el término "adyacente" cuando se usa con respecto a un sitio de reacción y una región de entrada de una guía de onda óptica significa que el sitio de reacción se alinea al menos parcialmente con la guía de onda óptica para que las emisiones de luz del sitio de reacción se 15 dirijan en la guía de onda óptica. Una o más capa(s) transmisiva(s) óptica(s) pueden colocarse entre el sitio adyacente y la región de entrada. El término adyacente también puede usarse para describir dos componentes del sensor (por ejemplo, dos sitios de reacción, dos sensores ópticos, etc.). Cuando se usa en este aspecto, "adyacente" significa que ningún otro de este componente 20 particular (por ejemplo, sitio de reacción, sensor óptico, etc.) se localiza entre los dos componentes (por ejemplo, los sensores luminosos adyacentes no tienen ningún otro sensor luminoso entre los mismos). Sitios de reacción adyacentes pueden ser contiguos, de manera que colinden entre sí o los sitios adyacentes pueden no ser contiguos, teniendo un espacio intermedio entre los mismos. En 25 algunos ejemplos, un sitio de reacción puede no estar adyacente a otro sitio de

reacción, sino que puede aún estar en una proximidad inmediata del otro sitio de reacción. Por ejemplo, un primer sitio de reacción puede estar en la proximidad inmediata de un segundo sitio de reacción cuando señales de emisiones fluorescentes del primer sitio de reacción se detectan por el sensor óptico asociado con el segundo sitio de reacción.

Como se usa en el presente documento, una "sustancia" incluye artículos o sólidos, tales como cordones de captura, así como sustancias biológicas o químicas. También como se usa en el presente documento, una "sustancia biológica o química" incluye biomoléculas, muestras de interés, analitos de interés, y otro(s) compuesto(s) químico(s). Una sustancia biológica o química puede usarse para detectar, identificar o analizar otro(s) compuesto(s) químico(s) o puede funcionar como intermediarios para estudiar o analizar otro(s) compuesto(s) químico(s). En ejemplos particulares, la sustancia biológica o química incluye una biomolécula. Como se usa en el presente documento, una "biomolécula" incluye al menos uno de un biopolímero, nucleósido, ácido nucleico, polinucleótido, oligonucleótido, proteína, enzima (que, en un ejemplo, puede usarse en una reacción acoplada para detectar el producto de otra reacción, por ejemplo, una enzima usada para detectar pirofosfato en una pirosecuenciación), polipéptido, anticuerpo, antígeno, ligando, receptor, polisacárido, carbohidrato, polifosfato, célula, tejido, organismo o fragmento del mismo o cualquier otro(s) compuesto(s) químico(s) biológicamente activo(s), tal como análogos o miméticos de las especies mencionadas anteriormente.

Biomoléculas, muestras, y sustancias biológicas y químicas pueden producirse de manera natural o sintética, y pueden estar suspendidas en una disolución o mezcla. Biomoléculas, muestras, y sustancias biológicas y químicas

pueden también unirse a una fase sólida (por ejemplo, cordones, etc.) o material de gel (por ejemplo, en un sitio de reacción, en una cámara de reacción). Biomoléculas, muestras, y sustancias biológicas y químicas pueden también incluir una composición farmacéutica. En algunos casos, biomoléculas, muestras
5 y sustancias biológicas o químicas de interés pueden denominarse como dianas, sondas o analitos.

Como se usa en el presente documento, un "sensor" incluye una estructura que tiene una pluralidad de sitio de reacción que se configuran para detectar reacciones designadas que se producen en o próximas a los sitios de
10 reacción. Los ejemplos del sensor divulgado en el presente documento incluyen un dispositivo de generación de imágenes CMOS (es decir, dispositivo de detección) y una celda de flujo conectada al mismo. La celda de flujo puede incluir al menos un canal de flujo que esta en comunicación fluida con los sitios de reacción. Como ejemplo específico, el sensor está configurado para acoplarse
15 fluida y eléctricamente a un sistema de bioensayo. El sistema de bioensayo puede distribuir reactivos a los sitios de reacción según un protocolo predeterminado (por ejemplo, secuenciación por síntesis) y realizar una pluralidad de eventos de obtención de imágenes. Por ejemplo, el sistema de bioensayo puede dirigir reactivos para que fluyan a lo largo de los sitios de
20 reacción. Al menos uno de los reactivos puede incluir cuatro tipos de nucleótidos que tiene las mismas o diferentes etiquetas fluorescentes. Los nucleótidos pueden unirse a los oligonucleótidos correspondientes localizados en los sitios de reacción. El sistema de bioensayo puede entonces iluminar los sitios de reacción usando una fuente de luz de excitación (por ejemplo, fuentes de luz de
25 estado sólido, tales como diodos emisores de luz o LED). La luz de excitación

puede tener una longitud de onda o longitudes de onda predeterminadas, que incluyen un intervalo de longitudes de onda. Las etiquetas fluorescentes excitadas proporcionan señales de emisión que pueden detectarse por los sensores ópticos.

5 En otros ejemplos, el sensor puede incluir electrodos u otros tipos de sensores (es decir, distintos del sensor óptico) configurados para detectar otras propiedades identificables. Para un ejemplo, los sensores pueden configurarse para detectar un cambio en concentración de iones. Para otro ejemplo, los sensores pueden configurarse para detectar el flujo de corriente iónica a través
10 de una membrana.

Ejemplos del sensor divulgado en el presente documento se usan para realizar una operación de detección. Como se usa en el presente documento, una "operación de detección" se refiere a la detección de una propiedad identificable en respuesta a y/o como resultado de una reacción en el sitio de
15 reacción. En los ejemplos divulgados en el presente documento, la operación de detección puede ser detección óptica.

Como se usa en el presente documento, un "cartucho" incluye una estructura que está configurada para contener un ejemplo del sensor divulgado en el presente documento. En algunos ejemplos, el cartucho puede incluir
20 elementos adicionales, tales como una fuente de luz (por ejemplo, LED) que es capaz de proporcionar luz de excitación a los sitios de reacción del sensor. El cartucho puede también incluir un sistema de almacenamiento fluídico (por ejemplo, almacenamiento para reactivos, muestras, y tampones) y un sistema de control fluídico (por ejemplo, bombas, válvulas, y similares) para transporte
25 fluídico de componentes de reacción, muestra, y similares a los sitios de

reacción. Por ejemplo, después de preparar o fabricar el sensor, el sensor puede acoplarse a un alojamiento o contenedor del cartucho. En algunos ejemplos, los sensores y los cartuchos pueden ser unidades desechables contenidas por sí mismas. Sin embargo, otros ejemplos pueden incluir un conjunto con partes
5 retirables que permiten al usuario acceder a un interior del sensor o cartucho para mantenimiento o sustitución de componentes o muestras. El sensor y el cartucho pueden acoplarse o engancharse de forma retirable a sistemas de bioensayo más grandes, tales como un sistema de secuenciación, que realiza reacciones controladas en los mismos.

10 Como se usa en el presente documento, cuando los términos "retirable" y "acoplado" (o "enganchado") se usan en conjunto para describir una relación entre el sensor (o cartucho) y un recipiente o interfaz de sistema de un sistema de bioensayo, el término se concibe para significar que una conexión entre el sensor (o cartucho) y el recipiente de sistema es fácilmente separable sin destruir
15 o dañar el recipiente de sistema y/o el sensor (o cartucho). Los componentes son fácilmente separables cuando los componentes pueden separarse entre sí sin un esfuerzo indebido o una cantidad significativa de tiempo dedicado a separar los componentes. Por ejemplo, el sensor (o cartucho) puede acoplarse o engancharse de manera retirable al recipiente de sistema de una manera
20 eléctrica de manera que los contactos de acoplamiento del sistema de bioensayo no se destruyen o dañan. El sensor (o cartucho) también puede acoplarse o engancharse de manera retirable al recipiente de sistema de una manera mecánica de manera que los elementos que sostienen el sensor (o cartucho) no se destruyen o dañan. El sensor (o cartucho) puede también acoplarse o
25 engancharse de manera retirable al recipiente de sistema de una manera fluida

de manera que los orificios del recipiente de sistema no se destruyen o dañan. El recipiente de sistema o un componente no se considera que se destruye o daña si, por ejemplo, solo se implica un simple ajuste al componente (por ejemplo, realineación) o una simple sustitución (por ejemplo, sustitución de una
5 boquilla).

Como se usa en el presente documento, los términos "comunicación fluida", "acoplado fluídicamente" y "conectado fluídicamente" se refieren a dos regiones espaciales que están conectadas entre sí de manera que un líquido o gas puede fluir entre las dos regiones espaciales. Por ejemplo, un canal
10 microfluídico puede estar en comunicación fluida con una cámara de reacción de manera que un fluido puede fluir libremente hacia la cámara de reacción desde el canal microfluídico. Las dos regiones espaciales pueden estar en comunicación fluida a través de una o más válvulas, restrictores u otros componentes fluídicos que se configuran para controlar o regular un flujo de
15 fluido a través de un sistema.

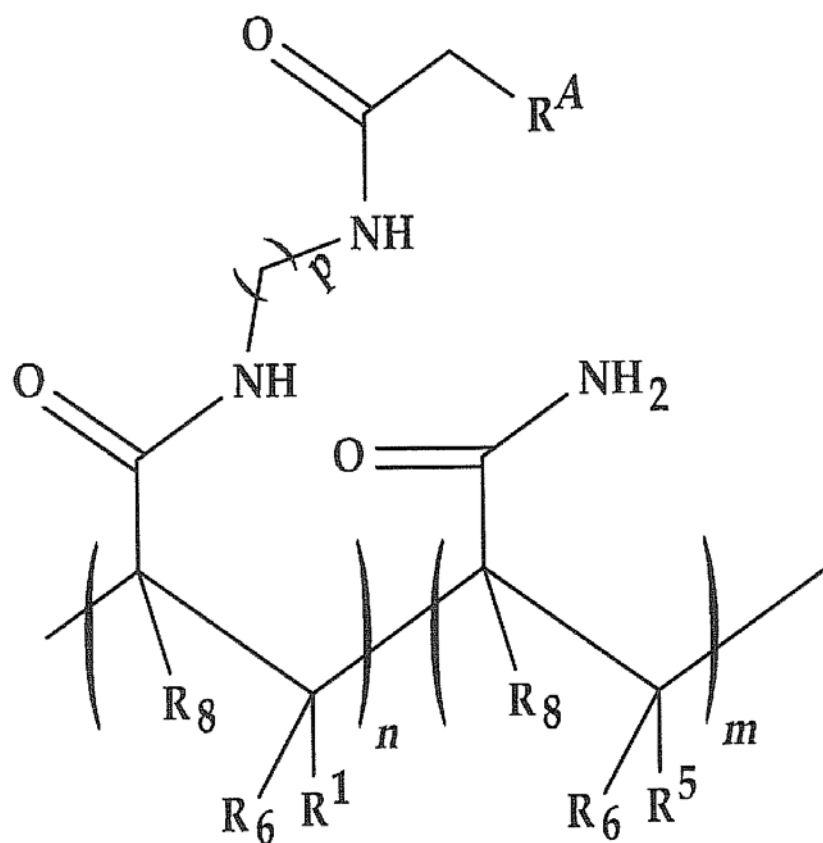
Como se usa en el presente documento, el término "inmovilizado," cuando se usa con respecto a una biomolécula o sustancia biológica o química, incluye al menos unir sustancialmente la biomolécula o sustancia biológica o química a un nivel molecular a una superficie. Por ejemplo, una biomolécula o sustancia
20 biológica o química pueden inmovilizarse a una superficie del material de soporte usando técnicas de adsorción que incluyen interacciones no covalentes (por ejemplo, fuerzas electroestáticas, de van der Waals, y deshidratación de intercaras hidrofóbicas) y técnicas de unión covalente en las que grupos funcionales o vinculantes facilitan la unión de las biomoléculas a la superficie. La
25 inmovilización de biomoléculas o sustancias biológicas y químicas a una

superficie de un material de sustrato puede basarse en las propiedades de la superficie de soporte, portando el medio líquido la biomolécula o sustancia biológica o química, y/o las propiedades de las biomoléculas o sustancias biológicas y químicas en sí mismas. En algunos casos, una superficie de soporte

5 puede funcionalizarse (por ejemplo, modificada química o físicamente) para facilitar la inmovilización de las biomoléculas (o sustancias biológicas y químicas) a la superficie de sustrato. La superficie de soporte puede primero modificarse para tener grupos funcionales unidos a la superficie. Los grupos funcionales puede entonces unirse a biomoléculas o sustancias biológicas y químicas para

10 inmovilizarlas sobre las mismas. Una sustancia pueden inmovilizarse a una superficie a través de un gel, por ejemplo, poli(N-(5-azidoacetamidilpentilo)acrilamida-coacrilamida (es decir, PAZAM, que puede ser lineal o ligeramente reticulado, y que puede tener un peso molecular que oscila entre de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 1500 kDa).

15 PAZAM, y otras formas del copolímero de acrilamida se representan generalmente por una unidad recurrente de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ es H u opcionalmente alquilo sustituido;

R^A es un azido/azida;

5 R⁵, R₆, y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo sustituido opcionalmente;

cada uno de los -(CH₂)_p pueden sustituirse opcionalmente;

p es un número entero en el intervalo de 1 a 50;

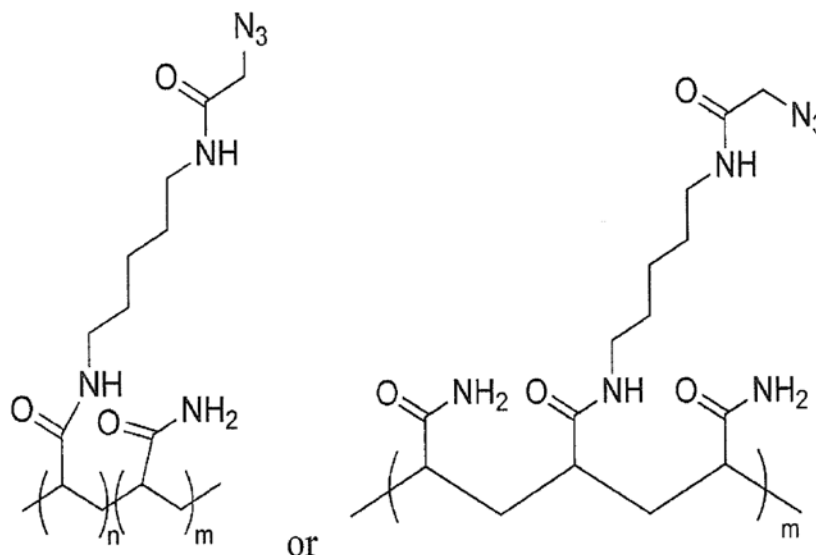
n es un número entero en el intervalo de 1 a 50,000; y

10 m es un número entero en el intervalo de 1 a 100,000.

Un experto habitual en la técnica reconocerá que la disposición de los elementos recurrentes “n” y “m” en la fórmula (I) son representativos, y las

subunidades monoméricas pueden presentarse en cualquier orden en la estructura del polímero (por ejemplo, aleatoriamente, en bloque, con patrones o una combinación de los mismos).

Ejemplos específicos de PAZAM están representados por:



5

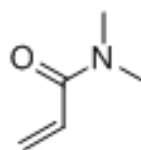
donde n es un número entero en el intervalo de 1-20,000, y m es un número entero en el intervalo de 1-100,000.

El peso molecular del PAZAM puede oscilar entre de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 1500 kDa o puede ser, en un ejemplo específico, de aproximadamente 312 kDa.

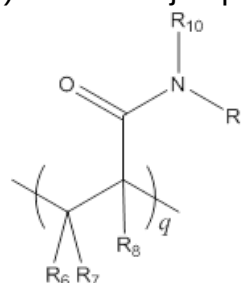
10

En algunos ejemplos, PAZAM es un polímero lineal. En algunos otros ejemplos, PAZAM es un polímero ligeramente reticulado.

En otros ejemplos, la molécula funcionalizada de azida puede ser una variación de la fórmula (I). En un ejemplo, la unidad de acrilamida puede



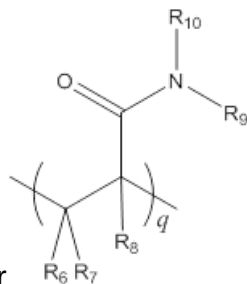
sustituirse con *N,N*-dimetilacrilamida (). En este ejemplo, la unidad



de acrilamida en la fórmula (I) puede sustituirse con , donde R_6 ,

R_7 , y R_8 son cada uno H, y R_9 y R_{10} son cada uno un grupo metilo (en lugar de H como es el caso con la acrilamida). En este ejemplo, q puede ser un número

5 entero en el intervalo de 1 a 100,000. En otro ejemplo, la *N,N*-dimetilacrilamida puede usarse además de la unidad de acrilamida. En este ejemplo, la fórmula (I)



puede incluir además de los elementos recurrentes “ n ” y “ m ”, donde R_6 , R_7 , y R_8 son cada uno H, y R_9 y R_{10} son cada uno un grupo metilo. En este ejemplo, q puede ser un número entero en el intervalo de 1 a 100,000.

10 En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse usando, mediante amplificación de exclusión cinética o amplificación de puente. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos en una superficie es la amplificación en círculo rodante (RCA). En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse usando uno o más

15 pares de imprimaciones. Por ejemplo, una de las imprimaciones puede estar en disolución y la otra imprimación puede estar inmovilizada en la superficie (por

ejemplo, adjunta en 5'). A modo de ejemplo, una molécula de ácido nucleico puede hibridarse a una de las imprimaciones en la superficie, seguido de la extensión de la imprimación inmovilizada para producir una primera copia de la imprimación del ácido nucleico. La imprimación en disolución entonces se hibrida
5 a la primera copia del ácido nucleico que puede extenderse usando la primera copia del ácido nucleico como una plantilla. En algunos ejemplos, después de que se produzca la copia del ácido nucleico, la molécula de ácido nucleico original puede hibridarse a una segunda imprimación inmovilizada en la superficie y puede extenderse al mismo tiempo o después de que se extienda la
10 imprimación en disolución. Las repetidas rondas de extensión (por ejemplo, amplificación) usando la imprimación inmovilizada y la imprimación en disolución proporcionan múltiples copias del ácido nucleico.

En ejemplos particulares, los protocolos de ensayo ejecutados por los sistemas y métodos descritos en el presente documento incluyen el uso de
15 nucleótidos naturales y también enzimas que pueden interactuar con los nucleótidos naturales. Los nucleótidos naturales incluyen una base heterocíclica que contiene nitrógeno, un azúcar y uno o más grupos fosfatos. Ejemplos de nucleótidos naturales incluyen, por ejemplo, ribonucleótidos o deoxiribonucleótidos. En un ribonucleótido, el azúcar es una ribosa, y en
20 deoxiribonucleótidos, el azúcar es una desoxirribosa, es decir un azúcar que carece de un grupo hidroxilo que está presente en la posición 2' en la ribosa. Los nucleótidos naturales pueden estar en forma de mono-, di- o trifosfato y la base heterocíclica (es decir, nucleobase) puede ser una base de purina o una base de pirimidina. Las bases de purina incluyen adenina (A) y guanina (G), y derivados
25 modificados o análogos de las mismas. Las bases de pirimidina incluyen citosina

(C), timina (T), y uracilo (U), y derivados modificados o análogos del mismo. El átomo C-1 de desoxirribosa está unido al N-1 de una pirimidina o N-9 de una purina. Debe entenderse además que también pueden usarse nucleótidos no naturales, nucleótidos modificados o análogos de los nucleótidos anteriormente mencionados.

En ejemplos que incluyen cámaras de reacción, artículos o sustancias sólidas (que incluyen sustancias semisólidas) pueden estar dispuestos dentro las cámaras de reacción. Cuando se dispone, el artículo o sólido puede estar físicamente sostenido o inmovilizado dentro de la cámara de reacción a través de un ajuste por interferencia, adhesión o atrapamiento. Artículos o sólidos de ejemplos que pueden estar dispuestos dentro de las cámaras de reacción incluyen cordones de polímero, gránulos, gel de agarosa, polvos, puntos cuánticos, u otros sólidos que pueden comprimirse y/o sostenerse dentro de la cámara de reacción. En algunos ejemplos, una superestructura de ácido nucleico, tal como una bola de ADN, puede disponerse en o hacia una cámara de reacción, por ejemplo, por unión a una superficie interior de la cámara de reacción o por residencia en un líquido dentro de la cámara de reacción. Una bola de ADN u otra superestructura de ácido nucleico pueden preformarse y entonces disponerse en o hacia la cámara de reacción. Alternativamente, una bola de ADN puede sintetizarse *in situ* en la cámara de reacción. Como un ejemplo, una bola de ADN puede sintetizarse por amplificación en círculo rodante para producir un concatenador de una secuencia particular de ácido nucleico y el concatenador puede tratarse con condiciones que forman una bola relativamente compacta. Una sustancia que se sostiene o dispone en una cámara de reacción puede estar en un estado sólido, líquido o gaseoso.

Las figuras 1 a 3 ilustran diagramas de bloques funcionales, y debe entenderse que los bloques funcionales no son necesariamente indicativos de la división entre circuitería de hardware. Por tanto, por ejemplo, uno o más de los bloques funcionales (por ejemplo, procesadores o memorias) puede implementarse en una sola pieza de hardware (por ejemplo, un procesador de señal de propósito general o memoria de acceso aleatorio, disco duro, y similares). De manera similar, los programas pueden ser programas independientes, pueden estar incorporados como subrutinas en un sistema operativo, pueden ser funciones en un paquete de software instalado, y similares.

A través de toda la discusión de todas las figuras, debe entenderse que los diversos ejemplos no se limitan a las disposiciones e instrumentalidad mostradas.

La figura 1 es un diagrama de bloques de un ejemplo de un sistema de bioensayo para un análisis biológico o químico. El término "bioensayo" no pretende ser limitativo ya que el sistema 100 de bioensayo puede hacerse funcionar para obtener cualquier información o datos que se refiere a al menos a una de una sustancia biológica o química. En algunas realizaciones, el sistema 100 de bioensayo es un puesto de trabajo que puede ser similar a un dispositivo de espacio de trabajo en parte superior u ordenador de mesa. Por ejemplo, la mayoría (o la totalidad) de los sistemas y componentes para realizar las reacciones designadas pueden estar dentro de un alojamiento 116 común.

En ejemplos particulares, el sistema 100 de bioensayo es un sistema de secuenciación de ácido nucleico (o secuenciador) que puede realizar varias aplicaciones, que incluye secuenciación *de novo*, resecuenciación de genomas enteros o regiones genómicas diana, y metagenómicas. El secuenciador también

puede usarse para análisis de ADN o ARN. En algunos ejemplos, el sistema 100 de bioensayo también puede configurarse para generar reacciones en sitios de reacción en un sensor 10, 10', 10''. Por ejemplo, el sistema 100 de bioensayo puede recibir y dirigir una muestra al sensor 10, 10', 10'', donde se generan
5 grupos unidos a superficie de ácidos nucleicos amplificados de manera clónica derivados de la muestra.

El sistema 100 de bioensayo puede incluir un recipiente 102 o interfaz de sistema que puede interactuar con el sensor 10 (mostrado en las figuras 6 y 7), 10' (mostrado en las figuras 8 y 9) o 10'' (mostrado en la figura 12) para realizar
10 reacciones designadas dentro el sensor 10, 10', 10''. En la siguiente descripción con respecto a la figura 1, el sensor 10, 10', 10'' se carga en el recipiente 102 de sistema. Sin embargo, se entiende que un cartucho permanente o reemplazable que incluye el sensor 10, 10', 10'' puede insertarse en el recipiente 102 de sistema. Como se describe en el presente documento, el cartucho puede incluir,
15 entre otras cosas, componentes de control fluídico y almacenamiento fluídico.

El sistema 100 de bioensayo puede realizar un gran número de reacciones paralelas dentro del sensor 10, 10', 10''. El sensor 10, 10', 10'' incluye uno o más sitios de reacción en las que pueden producirse reacciones designadas. Los sitios de reacción pueden incluir componente(s) reactivo(s) inmovilizado(s) a una
20 superficie sólida del sensor 10, 10', 10'' o inmovilizados a cordones (u otro sustratos móviles) que están localizados dentro de las cámaras de reacción del sensor correspondiente 10, 10', 10''. Los sitios de reacción pueden incluir, por ejemplo, grupos de ácidos nucleicos amplificados de manera clónica. El sensor 10, 10', 10'' puede incluir un dispositivo de obtención de imágenes de estado
25 sólido (por ejemplo, un dispositivo de generación de imágenes CMOS) y una

celda de flujo montada en la misma. La celda de flujo puede incluir uno o más canales de flujo que reciben una disolución del sistema 100 de bioensayo y dirigen la disolución hacia los sitios de reacción. En algunos ejemplos, el sensor 10, 10', 10'' puede estar configurado para enganchar un elemento térmico para transferir energía térmica dentro o fuera del canal de flujo.

El sistema 100 de bioensayo puede incluir varios componentes, conjuntos y sistemas (o subsistemas) que interactúan entre sí para realizar ejemplos del método divulgado en el presente documento. Por ejemplo, el sistema 100 de bioensayo incluye un controlador 104 de sistema que puede comunicarse con los varios componentes, conjuntos y subsistemas del sistema 100 de bioensayo y también con el sensor 10, 10', 10''.

En algunos de los ejemplos divulgados en el presente documento, el controlador 104 de sistema se conecta a la circuitería del dispositivo de detección del sensor de modo que puede operar tanto una operación de protección como una operación de detección del sensor 10, 10', 10''. Para un ejemplo que usa el sensor 10, 10', el controlador 104 de sistema puede programarse para aplicar de manera selectiva una polarización a través de un electrodo de reactivo y una capa metálica incrustada del sensor 10, 10' para la protección anódica o catódica de la capa metálica incrustada, y puede también programarse para controlar componentes ópticos y/o eléctricos del sensor 10, 10' para realizar la operación de detección.

En otros ejemplos divulgados en el presente documento, el sistema 100 de bioensayo puede incluir dos controladores 104 y 104' de sistema de modo que la operación de protección es ortogonal a la operación de detección. En un ejemplo que usa el sensor 10 o 10', uno de los controladores 104 de sistema

puede programarse para aplicar la polarización eléctrica previamente mencionada para proporcionar protección anódica o catódica de la capa metálica incrustada, y el otro de los controladores 104' de sistema puede programarse para operar los componentes ópticos y/o eléctricos implicados en la operación de detección. En otro ejemplo usando el sensor 10 o 10', uno de los controladores 104 de sistema puede programarse para aplicar una polarización eléctrica reducida (por ejemplo, comparada con la polarización aplicada para lograr una protección catódica) para proporcionar una protección semipasiva de la capa metálica incrustada, y el otro de los controladores 104' de sistema puede programarse para operar los componentes ópticos y/o eléctricos implicados en la operación de detección. Con una protección semipasiva, se aplica una polarización eléctrica que no equivalen a protección anódica o catódica, sino más bien es un potencial reducido que resulta en una cierta reducción de la corrosión. En aún otro ejemplo que usa el sensor 10'', uno de los controladores 104 de sistema puede programarse para conectar a tierra la capa metálica incrustada para proporcionar protección pasiva de la capa metálica incrustada, y el otro de los controladores 104' de sistema puede programarse para operar los componentes ópticos y eléctricos implicados en la operación de detección.

En algunos de los ejemplos divulgados en el presente documento que usan el sensor 10, 10', el módulo 134 de protección establece una desviación de polarización eléctrica desplazadas del reactivo (en contacto con el electrodo de reactivo) a la capa metálica incrustada (que va a protegerse por medio de protección anódica o catódica).

Otros componentes, conjuntos y subsistemas del sistema 100 de bioensayo pueden incluir un sistema 106 de control fluídico para controlar el flujo

de fluido a través de toda una red de fluido del sistema 100 de bioensayo y el sensor 10, 10', 10"; un sistema 108 de almacenamiento de fluido alberga todos los fluidos (por ejemplo, gas o líquidos) que pueden usarse por el sistema 100 de bioensayo; un sistema 110 de control de temperatura que puede regular la temperatura del fluido en la red de fluido, el sistema 108 de almacenamiento de fluido, y/o el sensor 10, 10', 10"; y un sistema 112 de iluminación para iluminar el sensor 10, 10', 10". Si un cartucho que tiene el sensor 10, 10', 10" se carga en el recipiente 102 de sistema, el cartucho también puede incluir componentes de control fluídico y de almacenamiento fluídico.

El sistema 100 de bioensayo también puede incluir una interfaz 114 de usuario que interactúa con un usuario. Por ejemplo, la interfaz 114 de usuario puede incluir una pantalla 113 para visualizar información para o solicitar información del usuario, y un dispositivo 115 de entrada de usuario para recibir entradas de usuario. En algunos ejemplos, la pantalla 113 y el dispositivo 115 de entrada de usuario pueden ser el mismo dispositivo. Por ejemplo, la interfaz 114 de usuario puede incluir una pantalla sensible al tacto para detectar la presencia de un toque del individuo y también para identificar una ubicación del toque en la pantalla. Sin embargo, otros dispositivos 115 de entrada de usuario pueden utilizarse, como un ratón, panel táctil, teclado, panel de teclas, escáner de mano, sistema de reconocimiento de voz, sistema de reconocimiento de movimiento, y/o similares.

El sistema 100 de bioensayo puede comunicarse con varios componentes, que incluyen el sensor 10, 10', 10", para realizar las reacciones designadas. El sistema 100 de bioensayo también puede configurarse para analizar los datos obtenidos desde el sensor 10, 10', 10" para proporcionar a un

usuario la información deseada.

El/los controlador(es) 104, 104' de sistema puede(n) incluir cualquier sistema basado en procesador o basado en microprocesador, que incluye sistemas que usan microcontroladores, computadoras de conjunto de 5 instrucciones reducidas (RISC), circuitos integrados de aplicación específica (ASIC), matriz de puertas programables de campo (FPGA), circuitos lógicos, y cualquier otro circuito o procesador que pueda ejecutar las funciones descritas en el presente documento. Aunque se han proporcionado diversos ejemplos, debe entenderse que estos no se pretende que limiten de ninguna manera la 10 definición y/o el significado de "controlador del sistema". En un ejemplo, el controlador 104 de sistema ejecuta un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos para la aplicación de manera selectiva una polarización que resulta en protección semipasiva, catódica o anódica de la capa metálica incrustada del sensor 10, 15 10'. En otro ejemplo, el controlador 104 de sistema ejecuta un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos con el fin de conectar a tierra la capa metálica incrustada del sensor 10'' que resulta en protección pasiva de la capa metálica incrustada. En un ejemplo, el/los controlador(es) 104 o 104' de sistema ejecuta un conjunto 20 de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos con el fin de al menos obtener y analizar datos de detección. Los elementos de almacenamiento pueden estar en la forma de fuentes de información o memoria física dentro del sistema 100 de bioensayo.

El conjunto de instrucciones puede incluir varias instrucciones que 25 instruyen al sistema 100 de bioensayo o sensor 10, 10', 10'' para realizar

operaciones específicas, de manera que los métodos y procesos de los varios ejemplos descritos en el presente documento. El conjunto de instrucciones puede estar en la forma de un programa de software, que puede formar parte de un medio o medios tangible, no transitorio, legible por computadora. Los términos

5 "software" y "firmware" son intercambiables, y se refieren a cualquier algoritmo y/o programa informático almacenado en la memoria para ser ejecutado por un ordenador. Los ejemplos de la memoria incluyen memoria RAM, memoria ROM, memoria EPROM, memoria EEPROM y memoria RAM no volátil (NVRAM).

El software puede estar en varias formas, tales como software de sistema

10 o software de aplicación. Además, el software puede estar en la forma de una colección de programas separados o un módulo de programa dentro de un programa mayor o una porción de un módulo de programa. El software también puede incluir programación en la forma de programación orientada a objetos. Después de obtener la detección de datos, la detección de datos puede ser

15 procesada automáticamente por el sistema 100 de bioensayo, procesada en respuesta a las entradas del usuario o procesada en respuesta a una solicitud realizada por otra máquina de procesamiento (por ejemplo, una solicitud remota a través de un enlace de comunicación).

Aunque no se muestre en la figura 1, debe entenderse que el/los

20 controlador(es) 104, 104' de sistema puede(n) estar conectado(s) al sensor 10, 10', 10'' y los otros componentes del sistema 100 de bioensayo a través de los enlaces de comunicación. El/los controlador(es) 104, 104' de sistema también puede(n) estar conectado comunicativamente a sistemas o servidores remotos externos. Los enlaces de comunicación pueden ser cableados o inalámbricos.

25 El/los controlador(es) 104, 104' de sistema puede recibir entradas o instrucciones

de usuario, desde la interfaz 114 de usuario y el dispositivo 115 de entrada de usuario.

El sistema 106 de control fluídico incluye una red de fluido, y puede emplearse para dirigir el flujo de una manera más fluida a través de la red de fluido. La red de fluido puede estar en comunicación con el sensor 10, 10', 10'' y el sistema 108 de almacenamiento de fluido. Por ejemplo, los fluidos seleccionados pueden extraerse del sistema 108 de almacenamiento de fluido y dirigidos al sensor 10, 10', 10'' de una manera controlada o los fluidos pueden extraerse del sensor 10, 10', 10'' y dirigirse hacia, por ejemplo, un depósito de desecho en el sistema 108 de almacenamiento de fluido. Aunque no se muestra, el sistema 106 de control fluídico puede incluir sensores de flujo que detectan una tasa de flujo o presión de los fluidos dentro de la red de fluido. Los sensores de flujo pueden comunicarse con el/los controlador(es) 104, 104' de sistema.

El sistema 110 de control de temperatura puede emplearse para regular la temperatura de fluidos en diferentes regiones de la red de fluido, el sistema 108 de almacenamiento de fluido y/o el sensor 10, 10', 10''. Por ejemplo, el sistema 110 de control de temperatura puede incluir un termociclador que interactúa con el sensor 10, 10', 10'' y controla la temperatura del fluido que fluye a lo largo de los sitios de reacción en el sensor 10, 10', 10''. El sistema 110 de control de temperatura puede también regular la temperatura de elementos sólidos o componentes del sistema 100 de bioensayo o el sensor 10, 10', 10''. Aunque no se muestra, el sistema 110 de control de temperatura puede incluir sensores para detectar la temperatura del fluido y/u otros componentes. Estos sensores también pueden comunicarse con el/los controlador(es) 104, 104' de sistema.

El sistema 108 de almacenamiento de fluido está en comunicación fluida con el sensor 10, 10', 10'', y puede almacenar varios componentes de reacción o reactivos que usan para llevar a cabo las reacciones designadas en/al/los sitio(s) de reacción del sensor 10, 10', 10''. El sistema 108 de almacenamiento de fluido también puede almacenar fluidos para lavar o limpiar la red de fluido y el sensor 10, 10', 10'' y para diluir los reactivos. Por ejemplo, el sistema 108 de almacenamiento de fluido puede incluir varios depósitos para almacenar muestras, reactivos, enzimas, otras biomoléculas, disoluciones de tampón, acuosas, disoluciones no polares y similares. Además, el sistema 108 de almacenamiento de fluido también puede incluir depósitos de desecho para recibir productos de desecho del sensor 10, 10', 10''.

En los ejemplos que incluyen un cartucho, el cartucho puede incluir uno o más de un sistema de almacenamiento de fluido, un sistema de control fluídico o un sistema de control de temperatura. Por consiguiente, uno o más de los componentes expuestos el presente documento se relaciona con los sistemas 108, 106, 110 pueden estar contenidos dentro de un alojamiento de cartucho. Por ejemplo, un cartucho puede tener varios depósitos para almacenar muestras, reactivos, enzimas, otras biomoléculas, disoluciones de tampón, acuosas y disoluciones no polares, desecho y similares. Como tal, en algunos ejemplos, uno o más de un sistema de almacenamiento de fluido, un sistema de control fluídico o un sistema de control de temperatura se puede engancharse de manera retirable con el sistema 100 de bioensayo a través del cartucho.

El sistema 112 de iluminación puede incluir una fuente de luz (por ejemplo, uno o más LED) y una pluralidad de componentes ópticos para iluminar el sensor 10, 10', 10''. Ejemplos de fuentes de luz pueden incluir láseres, lámparas de arco,

LED o diodos láser. Los componentes ópticos pueden ser, por ejemplo, reflectores, dicróicos, divisores de haz, colimadores, lentes, filtros, cuñas, prismas, espejos, detectores y similares. En ejemplos que usan un sistema de iluminación, el sistema 112 de iluminación puede colocarse de manera operativa
5 para dirigir una luz de excitación a sitio(s) de reacción del sensor 10, 10', 10''. Como un ejemplo, fluoróforos pueden excitarse por luz de longitudes de onda verde, y como tal, la longitud de onda de la luz de excitación puede ser aproximadamente 532 nm.

El recipiente de sistema o interfaz 102 puede engancharse con el sensor
10 10, 10', 10'' en al menos una de una manera mecánica, eléctrica y fluídica. El recipiente 102 de sistema puede sostener el sensor 10, 10', 10'' en una orientación deseada para facilitar el flujo de fluido a través del sensor 10, 10', 10''. El recipiente 102 de sistema también puede incluir contactos eléctricos que pueden enganchar el sensor 10, 10', 10'', de modo que el sistema 100 de
15 bioensayo puede comunicarse con el sensor 10, 10', 10'' y/o proporcionar potencia al sensor 10, 10', 10''. Además, el recipiente 102 de sistema puede incluir orificios fluídicos (por ejemplo, boquillas) que pueden enganchar el sensor 10, 10', 10''. En algunos ejemplos, el sensor 10, 10', 10'' está acoplado de manera retirable al recipiente 102 de sistema de una manera mecánica, de una
20 manera eléctrica y también de una manera fluídica.

Además, el sistema 100 de bioensayo puede comunicarse remotamente con otros sistemas o redes o con otros sistemas 100 de bioensayo. Los datos de detección obtenidos por el/los sistema(s) 100 de bioensayo puede(n) almacenarse en una base de datos remota.

25 La figura 2 es un diagrama de bloques de un ejemplo del controlador 104

de sistema. En un ejemplo, el controlador 104, 104' de sistema incluye uno o más procesadores u otros módulos de hardware que puede comunicarse con otro. Cada uno de los procesadores o módulos de hardware puede ejecutar un algoritmo (por ejemplo, instrucciones almacenadas en un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio y/o transitorio tangible) o subalgoritmos para realizar procesos/operaciones particulares. El controlador 104, 104' de sistema se ilustra conceptualmente como una colección de módulos de hardware, y puede implementarse utilizando cualquier combinación de placas de hardware dedicados, procesadores, etc. Alternativamente, el controlador 104, 104' de sistema puede implementarse utilizando un ordenador personal existente (PC) con un solo procesador o múltiples procesadores, con las operaciones funcionales distribuidas entre los procesadores. Como opción adicional, los módulos de hardware que se describen a continuación se pueden implementar utilizando una configuración híbrida en la que se realizan utilizando hardware dedicado, mientras que las funciones modulares restantes se realizan utilizando un PC existente o similar. En otros ejemplos, en lugar de módulos de hardware, los módulos divulgados en el presente documento pueden también implementarse como módulos de software dentro de una unidad de procesamiento.

20 Durante la operación, un enlace 118 de comunicación puede transmitir información (por ejemplo, instrucciones) a o recibir información (por ejemplo, datos) del sensor 10, 10', 10'' (figura 1) y/o los subsistemas 106, 108, 110 (figura 1). Un enlace 120 de comunicación puede recibir la entrada de usuario de la interfaz 114 de usuario (figura 1) y transmitir datos o información a la interfaz 114 de usuario. Los datos del sensor 10, 10', 10'' o subsistemas 106, 108, 110

pueden procesarse por el controlador 104, 104' de sistema en tiempo real durante una operación de protección y/o una de detección. Además, alternativamente, los datos pueden almacenarse temporalmente en un sistema de memoria durante una operación de protección y/o una operación de detección, y
5 procesarse más lentamente que en tiempo real o en una operación fuera de línea.

Como se muestra en la figura 2, el controlador 104, 104' de sistema, puede incluir una pluralidad de módulos 122-138 que se comunican con un módulo 140 de control principal. El módulo 140 de control principal puede
10 comunicarse con la interfaz 114 de usuario (figura 1). Aunque los módulos 122-138 se muestran que se comunican directamente con el módulo 140 de control principal, los módulos 122-138 también pueden comunicarse directamente con respecto a otro, la interfaz 114 de usuario, y el sensor 10, 10', 10''. Además, los módulos 122-138 pueden comunicarse con el módulo 140 de control principal a
15 través de los otros módulos (no mostrados).

La pluralidad de módulos 122-138 incluye, en un ejemplo, los módulos 122, 124, 126, 128 de sistema que se comunican respectivamente con los subsistemas 106, 108, 110 y 112. El módulo 122 de control fluídico puede comunicarse con el sistema 106 de control fluídico para controlar las válvulas y
20 los sensores de flujo de la red de fluido para controlar el flujo de uno o más fluidos a través de la red de fluido. El módulo 124 de almacenamiento de fluido puede notificar al usuario cuando los fluidos están bajos o cuando el depósito de desechos se encuentra cerca de su capacidad. El módulo 124 de almacenamiento de fluido también puede comunicarse con el módulo 126 de
25 control de temperatura de modo que el fluido puede almacenarse a una

temperatura deseada. El módulo 128 de iluminación puede comunicarse con el sistema 112 de iluminación para iluminar el/los sitio(s) de reacción en momentos designados durante un protocolo, por ejemplo, después de las reacciones designadas (por ejemplo, eventos de aglutinamiento) que han ocurrido.

5 La pluralidad de módulos 122-138 también puede incluir un módulo 130 de dispositivo que se comunica con el sensor 10, 10', 10'' y un módulo 132 de identificación que determina la información de identificación relacionada con el sensor 10, 10', 10''. El módulo 130 de dispositivo puede, por ejemplo, comunicarse con el recipiente 102 de sistema para confirmar que el sensor 10,
10 10', 10'' ha establecido una conexión eléctrica y fluídica con el sistema 100 de bioensayo. El módulo 132 de identificación puede recibir señales que identifican el sensor 10, 10', 10''. El módulo 132 de identificación puede utilizar la identidad del sensor 10, 10', 10'' para proporcionar otra información al usuario. Por ejemplo, el módulo 135 de identificación puede determinar y entonces visualizar
15 un número de lote, una fecha de fabricación, un protocolo que se recomienda que se ejecute con el sensor 10, 10', 10''.

 La pluralidad de módulos 122-142 también puede incluir un módulo 134 de protección, un módulo 136 de operación de detección y un módulo 138 de análisis.

20 En algunos ejemplos, el módulo 134 de protección se comunica eléctricamente con un electrodo de reactivo y una capa metálica incrustada del sensor 10, 10'. En algunos de los ejemplos divulgados en el presente documento, el módulo 134 de protección establece una desviación de polarización eléctrica del relativo (en contacto con el electrodo de reactivo).a la capa metálica
25 incrustada (que va a protegerse por medio de protección anódica o catódica). En

otras palabras, el reactivo está polarizado en relación con la capa metálica incrustada que va a protegerse contra la corrosión. El módulo 134 de protección puede incluir un potenciómetro que establece, altera, y elimina la desviación de polarización, ya sea controlando el voltaje o la corriente. En algunos ejemplos, el

5 módulo 134 de protección puede transmitir de manera selectiva señales que generan la polarización eléctrica en el reactivo entre el electrodo de reactivo (causando que funcione como un ánodo) y la capa metálica incrustada (causando que funcione como un cátodo). Esto proporciona protección catódica a la capa metálica incrustada.

10 En otros ejemplos, el módulo 134 de protección puede transmitir de manera selectiva señales que generan la polarización eléctrica en el reactivo entre el electrodo de reactivo (causando que funcione como un cátodo) y la capa metálica incrustada (causando que funcione como un ánodo). Esto ofrece protección anódica a la capa metálica incrustada. La polarización eléctrica que

15 se aplica, y por tanto la protección (es decir, catódica o anódica) que resulta, depende del reactivo usado, el pH y el metal que se está protegiendo. El módulo 134 de protección también puede recibir señales del electrodo de reactivo y la capa metálica incrustada que le permiten alterar adecuadamente la polarización eléctrica en respuesta a las señales. Por ejemplo, una capa metálica incrustada

20 puede ser un componente de funcionamiento de la línea AVcc (analógica Vcc) de CMOS (es decir, voltaje de suministro para el suministro de la lectura de sensor óptico), y el módulo 134 de protección puede monitorizar fluctuaciones en la línea AVcc de modo que puede ajustar la polarización eléctrica para tener en cuenta estas fluctuaciones. En algunos ejemplos, el módulo 134 de protección

25 también puede medir la polaridad de la corriente entre el electrodo de reactivo y

la capa metálica incrustada, y puede ajustar la corriente basándose en esta medida. En los ejemplos divulgados en el presente documento, corrientes positivas pueden ser anódicas (es decir, oxidación en la capa metálica incrustada) y corriente negativa puede ser catódica (es decir, reducción en la
5 capa metálica incrustada). Dependiendo de la polaridad de corriente medida, la polarización puede ajustarse llevando la corriente hacia una polaridad de interés (es decir, de modo que, la capa metálica incrustada funciona como un cátodo cuando se desee protección catódica y como un ánodo cuando se desee protección anódica).

10 El módulo 134 de protección puede de manera selectiva aplicar la polarización eléctrica. En algunos ejemplos, la polarización eléctrica puede aplicarse de manera continua. Cuando el voltaje se aplica de manera continua y la capa de pasivación está intacta (y por tanto, el electrodo de reactivo no está en contacto con la capa metálica incrustada), un potencial de circuito abierto de
15 la capa metálica incrustada puede usarse como una línea de referencia para detectar si se produce una conexión a través del reactivo. Cuando se produce un cambio en el potencial de circuito abierto, esto indica que el reactivo ha sufrido fugas a través de, por ejemplo, una grieta en la capa de pasivación. En este ejemplo, la polarización eléctrica puede ajustarse para proteger la capa metálica
20 incrustada desde el reactivo a través de o bien la protección catódica o bien la protección anódica. En otros ejemplos, la polarización eléctrica puede encenderse y apagarse. Por ejemplo, si se conoce que una reacción de reactivo específica es menos reactiva en un estado abierto que está en un estado polarizado, entonces la polarización eléctrica se puede apagar durante estas
25 reacciones particulares en una operación de detección. Cuando la polarización

eléctrica no se aplica, sin embargo, la circuitería de protección no está en funcionamiento, y por tanto no se puede detectar una rotura, grieta, etc. en la capa 24 de pasivación, hasta que la polarización eléctrica se vuelve a encender.

En un ejemplo, la protección catódica puede lograrse mediante un reactivo
5 de secuenciación de ADN y una polarización aplicada que oscila entre de aproximadamente 300 mV a aproximadamente 800 mV.

En algunos ejemplos, el módulo 134 de protección se comunica eléctricamente con el electrodo de reactivo y la capa metálica incrustada del sensor 10, 10', por lo que la polarización eléctrica aplicada es tan baja que el
10 reactivo está efectivamente en un estado semipasivo. Esta polarización eléctrica no es equivalente a la protección anódica o catódica, pero sí reduce la corrosión. Este método puede realizarse sin el uso de un conmutador mecánico, y efectivamente intenta llevar efectivamente la capa metálica incrustada a conexión a tierra.

En aún algunos otros ejemplos, el módulo 134 se comunica eléctricamente con la capa metálica incrustada del sensor 10 (que, en este ejemplo puede no incluir el electrodo de reactivo) o 10'', por lo que la capa metálica incrustada está conectada a tierra. Conectar a tierra la capa metálica incrustada puede proporcionar protección pasiva a la capa metálica incrustada.
15 Cuando el electrodo de reactivo no está incluido (por ejemplo, como se muestra en sensores 10'), el reactivo no tiene un voltaje de referencia explícito. En estos ejemplos, la capa metálica está vinculada directamente a tierra (es decir, 0 voltios) y el módulo 134 de protección no incluye un potencióstato. Como tal, en algunos ejemplos, el módulo 134 de protección puede ser un circuito de control
20 sin potencióstato.
25

El módulo 136 de detección/reacción se comunica con el módulo 140 de control principal para controlar la operación de los subsistemas 106, 108 y 110 cuando se realizan protocolos predeterminados (por ejemplo, protocolos de ensayos). El módulo 136 de operación de reacción/detección puede incluir submódulos, tales como los módulos 142, 144 de protocolo, que incluyen conjuntos de instrucciones para instruir al sistema 100 de bioensayo a realizar operaciones específicas de acuerdo con protocolos predeterminados para diferentes procesos, operaciones de detección, etc.

Como se muestra en la figura 2, uno de los módulos 142, 144 de protocolo puede ser un módulo 142 de secuenciación por síntesis (SBS) que puede emitir varias instrucciones para realizar procesos de secuenciación por síntesis. En SBS, la extensión de un ácido nucleico a lo largo de una plantilla de ácido nucleico se monitoriza para determinar la secuencia de nucleótidos en la plantilla. El proceso químico subyacente puede ser polimerización (por ejemplo, catalizada por una enzima polimerasa) o ligación (por ejemplo, catalizada por una enzima ligasa). En un proceso particular de SBS basado en la polimerasa, los nucleótidos marcados con fluorescencia se agregan a una imprimación (extendiéndolo de ese modo la imprimación) en una plantilla dependiente tal como la detección del orden y el tipo de nucleótidos agregados a la imprimación pueden usarse para determinar la secuencia de la plantilla. Por ejemplo, para iniciar un ciclo de SBS, las instrucciones se pueden entregar para distribuir uno o más nucleótidos etiquetados, polimerasa de ADN, etc., en/a través de una celda de flujo del sensor 10, 10', 10'' que aloja una matriz de plantillas de ácido nucleico. Las plantillas de ácido nucleico pueden ubicarse en los sitios de reacción correspondientes. Los sitios de reacción donde la extensión de la

imprimación hace que un nucleótido etiquetado se incorpore, pueda detectarse a través de un evento de obtención de imagen.

Durante un evento de obtención de imagen, el sistema 112 de iluminación puede proporcionar una luz de excitación a los sitios de reacción. En algunos
5 ejemplos, los nucleótidos pueden incluir además una propiedad de terminación reversible de que termina además la extensión de imprimación una vez que un nucleótido se ha añadido a una imprimación. Por ejemplo, un análogo de nucleótido que tiene un resto de terminador reversible puede agregarse a una imprimación de manera que la extensión posterior no puede producirse hasta
10 que se entrega un agente de desbloqueo para eliminar el resto. Por tanto, para ejemplos que usan terminación reversible, un comando puede ser enviado al sistema 106 de control fluídico para distribuir un reactivo de desbloqueo a la celda de flujo del sensor 10, 10', 10'' (antes o después de que ocurra la detección). Una o más instrucciones pueden darse al sistema 106 de control
15 fluídico para efectuar lavado(s) entre las diversas etapas de distribución. El ciclo puede entonces repetirse n veces para extender la imprimación por n nucleótidos, detectando de ese modo una secuencia de longitud n.

Para la etapa de distribución de nucleótido de un ciclo de SBS, ya sea de un solo tipo de nucleótido puede distribuirse de una vez, o múltiples tipos de
20 nucleótido diferentes (por ejemplo, A, C, T y G juntos) pueden ser distribuidos. Para una configuración de distribución de nucleótido en la que solo está presente un único tipo de nucleótido a la vez, los nucleótidos diferentes no tienen etiquetas distintas, ya que pueden distinguirse basándose en la separación temporal inherente a la distribución individualizada. Por consiguiente, un método de
25 secuenciación o aparato puede usar detección de color único. Por ejemplo, una

fuelle de excitación solo necesita proporcionar excitación en una sola longitud de onda o en un solo intervalo de longitudes de onda. Para una configuración de distribución de nucleótidos donde la distribución resulta en múltiples nucleótidos diferentes que están presentes en la celda de flujo en un momento, sitios que
5 incorporan diferentes tipos de nucleótidos pueden basarse en etiquetas fluorescentes diferentes que se adjuntan a los tipos de nucleótidos respectivos en la mezcla. Por ejemplo, cuatro diferentes nucleótidos pueden ser usados, cada uno que tiene uno de cuatro fluoróforos diferentes. En un ejemplo, los cuatro diferentes fluoróforos pueden distinguirse usando excitación en cuatro
10 diferentes regiones del espectro. Por ejemplo, cuatro diferentes fuentes de radiación de excitación pueden usarse. Alternativamente, menos de cuatro fuentes diferentes de excitación pueden usarse, pero la filtración óptica de la radiación de excitación de una sola fuente puede usarse para producir diferentes intervalos de excitación de la radiación en la celda de flujo.

15 En otros ejemplos, menos de cuatro colores diferentes pueden detectarse en una mezcla que tiene cuatro nucleótidos diferentes. Por ejemplo, los pares de nucleótidos pueden detectarse en la misma longitud de onda, pero se distinguen basándose en la diferencia en intensidad para un miembro del par comparada con el otro o basándose en un cambio a un miembro del par (por ejemplo, una
20 modificación química, modificación fotoquímica o modificación física) que hace que aparezcan o desaparezcan señales evidentes comparadas con la señal detectada para el otro miembro del par. Como un segundo ejemplo, tres de cuatro diferentes tipos de nucleótidos pueden ser detectables en condiciones particulares mientras que un cuarto tipo de nucleótidos carece de una etiqueta
25 que es detectable en esas condiciones. En un ejemplo relacionado con SBS del

segundo ejemplo, la incorporación de los tres primeros tipos de nucleótidos en un ácido nucleico pueden determinarse basándose en la presencia de sus señales respectivas, y la incorporación del cuarto tipo de nucleótido en el ácido nucleico se puede determinar basándose en la ausencia de cualquier señal.

5 Como un tercer ejemplo, un tipo de nucleótido puede detectarse en dos imágenes diferentes o en dos canales diferentes (por ejemplo, una mezcla de dos especies que tienen la misma base pero diferentes etiquetas pueden usarse o una sola especie que tiene dos etiquetas puede usarse o una sola especie que tiene una etiqueta que se detecta en ambos canales pueden usarse), mientras
10 que otros tipos de nucleótidos son detectados en ningún momento más que en las imágenes o canales. En este tercer ejemplo, la comparación de las dos imágenes o dos canales sirve para distinguir los diferentes tipos de nucleótidos.

También como se muestra en la figura 2, otro de los módulos 142, 144 de protocolo puede ser un módulo 144 de preparación de muestra (módulo de
15 preparación) que emite las instrucciones al sistema 106 de control fluídico y el sistema 110 de control de temperatura para amplificar un producto dentro del sensor 10, 10', 10''. Por ejemplo, el módulo 144 de preparación puede emitir instrucciones al sistema 106 de control fluídico para distribuir componentes de amplificación a cámaras de reacción dentro del sensor 10, 10', 10''. Debe
20 entenderse que en algunos ejemplos, los sitios de reacción ya pueden contener algunos componentes para amplificación, como la plantilla de ADN y/o imprimaciones. Después de distribuir los componentes de amplificación a las cámaras de reacción, el módulo 144 de preparación puede dar instrucciones al sistema 110 de control de temperatura para someter a ciclo a través de diferentes
25 etapas de temperatura según protocolos de amplificación conocidos. En algunas

ocasiones, la amplificación y/o incorporación de nucleótido se realiza de forma isotérmica.

El módulo 142 SBS puede emitir instrucciones para realizar PCR donde se forman grupos de amplicones de clonación en áreas localizadas dentro de un canal de una celda de flujo. Después de generar los amplicones a través del puente de PCR, los amplicones pueden ser "linealizados" para hacer una plantilla de monocatenaria de ADN o sstDNA, y una imprimación de secuenciación puede hibridarse con una secuencia universal que flanquea una región de interés. Por ejemplo, un método de secuenciación por síntesis basadas en terminador reversible puede usarse como se establece anteriormente o como sigue. Cada ciclo de secuenciación puede extender un sstDNA por una sola base, que puede cumplirse por ejemplo usando una polimerasa de ADN modificada y una mezcla de cuatro tipos de nucleótidos. Los diferentes tipos de nucleótidos pueden tener etiquetas fluorescentes únicas, y cada nucleótido puede tener además un terminador reversible que permite que solo una incorporación de base única ocurra en cada ciclo. Después de que se añade una única base al sstADN, la luz de excitación puede ser incidente a los sitios de reacción y las emisiones fluorescentes pueden detectarse. Después de la detección, la etiqueta fluorescente y el terminador puede escindirse químicamente del sstADN. Otro ciclo de secuenciación similar puede seguir. En tal protocolo de secuenciación, el módulo 142 de SBS puede instruir al sistema 106 de control fluídico para dirigir un flujo de reactivo y disoluciones de enzima a través del sensor 10, 10', 10".

En algunos ejemplos, los módulos 144, 142 de preparación y SBS pueden funcionar en un solo protocolo de ensayo donde, por ejemplo, ácido nucleico de plantilla se amplifica y posteriormente se secuencia dentro del mismo cartucho.

El sistema 100 de bioensayo también permite al usuario reconfigurar un protocolo, tal como un protocolo de ensayo. Por ejemplo, el sistema 100 de bioensayo puede ofrecer opciones para el usuario a través de la interfaz 114 de usuario para modificar el protocolo determinado. Por ejemplo, si se determina
5 que el sensor 10, 10', 10'' se usa para amplificación, el sistema 100 de bioensayo puede solicitar una temperatura para el ciclo de recocido. Además, el sistema 100 de bioensayo puede emitir advertencias a un usuario si un usuario ha proporcionado entradas de usuario que generalmente no son aceptables para el protocolo seleccionado.

10 El controlador 104, 104' de sistema también incluye un módulo 138 de análisis. El módulo 138 de análisis recibe y analiza los datos de señal (por ejemplo, datos de imagen) del sensor 10, 10', 10''. La señal de datos puede ser almacenada para su posterior análisis o puede ser transmitida a la interfaz 114 de usuario para visualizar la información deseada al usuario. En algunos
15 ejemplos, los datos de señal puede ser procesada por el dispositivo de generación de imágenes de estado sólido (por ejemplo, sensor de imagen CMOS del sensor 10, 10', 10'') antes de que el módulo 138 de análisis reciba los datos de señal.

La figura 3 es un diagrama de bloques de un ejemplo de un puesto 200
20 de trabajo para análisis biológico o químico. El puesto 200 de trabajo puede tener elementos, sistemas y conjuntos similares como el sistema 100 de bioensayo descrito anteriormente. Por ejemplo, el puesto 200 de trabajo puede tener un sistema de control fluídico, tal como el sistema 106 de control fluídico (figura 1), que está acoplado fluídicamente a un sensor (o cartucho) 10, 10', 10'' a través
25 de una red 202 de fluido. La red 202 de fluido puede incluir un cartucho 204 de

reactivo, un bloque 206 de válvula, una bomba 208 principal, un eliminador 210 de burbujas, una válvula 212 de tres vías, un restrictor 214 de flujo, un sistema 216 de eliminación de desechos y una bomba 218 de purga. La mayoría de los componentes o todos los componentes descritos anteriormente pueden colocarse dentro de un alojamiento de puesto de trabajo común (no mostrado).

Aunque no se muestra, el puesto 200 de trabajo también puede incluir un sistema de iluminación, tal como el sistema 112 de iluminación, el cual es capaz de proporcionar una luz de excitación a los sitios de reacción del sensor 10, 10', 10''.

Un flujo de fluido se indica con flechas a lo largo de la red 202 de fluido. Por ejemplo, disoluciones de reactivo se pueden retirar del cartucho 204 de reactivo y fluir a través del bloque 206 de válvula. El bloque 206 de válvula puede facilitar la creación de un volumen cero muerto del fluido que fluye al sensor/cartucho 10, 10', 10'' desde el cartucho 204 de reactivo. El bloque 206 de válvula puede seleccionarse o permitir que uno o más líquidos dentro del cartucho 204 de reactivo fluya a través de la red 202 de fluido. Por ejemplo, el bloque 206 de válvula puede incluir válvulas de solenoide que tienen una disposición compacta. Cada válvula de solenoide puede controlar el flujo de un fluido desde una sola bolsa de depósito. En algunos ejemplos, el bloque 206 de válvula puede permitir que dos o más líquidos fluyan en la red 202 de fluido al mismo tiempo, de ese modo mezclando dos o más líquidos diferentes.

Después de dejar el bloque 206 de válvula, el fluido puede fluir a través de la bomba 208 principal y al eliminador 210 de burbujas. El eliminador 210 de burbujas puede eliminar los gases no deseados que hayan entrado o se hayan generado dentro de la red 202 de fluido. Desde el eliminador 210 de burbujas, el

fluido puede fluir a la válvula 212 de tres vías donde el fluido se dirige o bien al sensor 10, 10', 10'' o bien se desvía al sistema 216 de eliminación de desechos. El flujo del fluido dentro del sensor 10, 10', 10'' puede ser al menos controlado parcialmente por el restrictor 214 de flujo localizado aguas abajo del sensor 10, 10', 10''. Además, el restrictor 214 de flujo y la bomba 208 principal pueden coordinarse entre sí para controlar el flujo de fluido a través de los sitios de reacción y/o controlar la presión dentro de la red 202 de fluido. Fluido puede fluir a través del sensor 10, 10', 10'' y en el sistema 252 de eliminación de desecho. En algunos ejemplos, el fluido puede fluir a través de la bomba 218 de purga y en, por ejemplo, una bolsa de depósito de desecho dentro del cartucho 204 de reactivo.

Como se muestra en la figura 3, el puesto 200 de trabajo puede incluir un sistema de control de temperatura, tal como el sistema 110 de control de temperatura (figura 1), que puede regular o controlar un entorno térmico de los diferentes componentes y subsistemas del puesto 200 de trabajo. El sistema 110 de control de temperatura puede incluir un enfriador 220 de reactivo que puede controlar la temperatura de varios fluidos usados por el puesto 200 de trabajo, y un termociclador 222 que puede controlar la temperatura del sensor 10, 10', 10''. El termociclador 222 puede incluir un elemento térmico (no mostrado) que interactúa con el sensor 10, 10', 10''.

Además, el puesto 200 de trabajo puede incluir un controlador de sistema o placa 224 de SBS que puede tener elementos similares como el controlador 104, 104' de sistema descrito anteriormente. La placa 224 de SBS puede comunicarse con los diversos componentes y subsistemas del puesto 200 de trabajo así como el sensor 10, 10', 10''. Además, la placa 224 de SBS puede

comunicarse con sistemas remotos para, por ejemplo, almacenar datos o recibir instrucciones de los sistemas remotos.

La placa 224 de SBS incluye el módulo 134 de protección. En algunos ejemplos, el módulo 134 de protección puede estar conectado eléctricamente al electrodo de reactivo y la capa metálica incrustada del sensor 10, 10', y también a la válvula 212 de 3 vías. El módulo 134 de protección puede sincronizarse con la bomba 208 principal, por lo que la polarización eléctrica se aplica de manera continua o de manera selectiva cuando el reactivo se transporta al sensor 10, 10'. En otros ejemplos, el módulo 134 de protección puede estar conectado eléctricamente a la capa metálica incrustada del sensor 10'', y también a la válvula 212 de 3 vías. El módulo 134 de protección puede sincronizarse con la bomba 208 principal, por lo que la capa incrustada se conecta a tierra de manera continua o de manera selectiva cuando el reactivo se transporta al sensor 10''.

El puesto 200 de trabajo también puede incluir una interfaz 226 de usuario de pantalla táctil que está acoplada de manera operativa a la placa 224 de SBS a través de un ordenador 228 de una sola placa (SBC). El puesto 200 de trabajo también puede incluir uno o más orificios y/o unidades de comunicación de datos accesibles al usuario. Por ejemplo, un puesto 200 de trabajo puede incluir uno o más elementos de interconexión en serie universal (USB) para periféricos de computadora, tales como una unidad de memoria rápida o de salto, una unidad de memoria rápida compacta (CF) y/o un disco 230 duro para almacenamiento de datos de usuario además de otro software.

Debe entenderse que los componentes del puesto 200 de trabajo no interferirán con la función del módulo 134 de protección y la circuitería de protección asociada. Por ejemplo, el estado eléctrico del cartucho 204 de

reactivo y otros componentes que portan el reactivo al sensor 10, 10', 10'' puede ser no conductor para no interferir con la conductividad del reactivo y/o la circuitería de protección del sensor 10, 10', 10''.

La figura 4 es una vista en perspectiva en corte de un puesto 300 de trabajo y un cartucho 302 que puede incluir uno o más sensores (no mostrados en esta figura) como se describe en el presente documento. El puesto 300 de trabajo puede incluir componentes similares como se describe anteriormente con respecto al sistema 100 de bioensayo y el puesto 200 de trabajo y puede operar de una manera similar. Por ejemplo, el puesto 300 de trabajo puede incluir un alojamiento 304 de puesto de trabajo y un recipiente 306 de sistema que está configurado para recibir y enganchar el cartucho 302. El recipiente 306 de sistema puede enganchar al menos uno de eléctricamente o fluídicamente el cartucho 302. El alojamiento 304 de puesto de trabajo puede sostener, por ejemplo, un controlador de sistema, un sistema de almacenamiento de fluido, un sistema de control fluídico, y un sistema de control de temperatura como se describe anteriormente.

En la figura 4, el puesto 300 de trabajo no incluye una interfaz o pantalla de usuario que se acopla al alojamiento 304 de puesto de trabajo. Sin embargo, una interfaz de usuario puede acoplarse comunicativamente al alojamiento 304 (y los componentes/sistemas en el mismo) a través de un enlace de comunicación. Por tanto, la interfaz de usuario y el puesto 300 de trabajo pueden ubicarse remotamente uno con respecto a otro. Entre sí, la interfaz de usuario y el puesto 300 de trabajo (o una pluralidad de puestos de trabajo) pueden constituir un sistema de bioensayo.

Como se muestra, el cartucho 302 incluye un alojamiento 308 de cartucho

que tiene al menos un orificio 310 que proporciona acceso a un interior del alojamiento 308 de cartucho. Por ejemplo, una disolución que está configurada para utilizarse en el cartucho 302 durante las reacciones controladas puede insertarse a través del orificio 310 por un usuario o por el puesto 300 de trabajo.

- 5 El recipiente 306 de sistema y el cartucho 302 pueden dimensionarse y formarse en relación entre sí de manera que el cartucho 302 puede insertarse en una cavidad de recipiente (no mostrada) del recipiente 306 de sistema.

La figura 5 ilustra varios elementos de un ejemplo de cartucho 302 mostrado en la figura 4. Como se muestra en la figura 5, el cartucho 302 puede
10 incluir un conjunto 320 de muestra, y el recipiente 306 de sistema puede incluir un conjunto 322 de luz. La etapa 346 mostrada en la figura 5 representa la relación espacial entre el primer y el segundo subconjuntos 320 y 322 cuando están separados entre sí. La etapa 348 mostrada en la figura 5 ilustra el primer y el segundo subconjuntos 320 y 322 se unen entre sí. El alojamiento 308 de
15 cartucho (figura 4) puede encerrar el primer y el segundo subconjuntos 320 y 322.

En el ejemplo ilustrado, el primer subconjunto 320 incluye una base 326 y un cuerpo 324 de componente de reacción que está montado en la base 326. Aunque no se muestra, uno o más sensores 10, 10', 10'' se pueden montar en la
20 base 326 en un rebaje 328 que está definido, al menos en parte, por el cuerpo 324 de componente de reacción y la base 326. Por ejemplo, al menos cuatro sensores 10, 10', 10'' pueden estar montado en la base 326. En algunos ejemplos, la base 326 es una placa de circuito impreso que tiene circuitería que permite la comunicación entre los diferentes componentes del cartucho 302 y el
25 puesto 300 de trabajo (figura 4). Por ejemplo, el cuerpo 324 de componente de

reacción puede incluir una válvula 330 rotatoria y depósitos 332 de reactivo que están acoplados fluídicamente a la válvula 330 rotatoria. El cuerpo 324 de componente de reacción también puede incluir depósitos 334 adicionales.

El segundo subconjunto 322 incluye un conjunto 336 de luz que incluye una pluralidad de canales 338 de dirección de luz. Cada canal 338 de dirección de luz está acoplado ópticamente a una fuente de luz (no mostrada), como un diodo emisor de luz (LED). La(s) fuente(s) de luz están posicionadas para proporcionar una luz de excitación que está dirigida por los canales 338 de dirección de luz en los sensores 10, 10', 10''. En ejemplos alternativos, el cartucho 302 puede no incluir una(s) fuente(s) de luz. En este ejemplo, la(s) fuente(s) de luz puede(n) ubicarse en el puesto 300 de trabajo. Cuando se inserta el cartucho 302 en el recipiente 306 de sistema (figura 4), el cartucho 302 puede alinearse con la(s) fuente(s) de luz para que el/los sensor(es) 10 del cartucho 302 pueda iluminarse.

Como se muestra en la figura 5, el segundo subconjunto 322 también incluye una bomba 340 de cartucho que está acoplada fluídicamente a los orificios 342 y 344. Cuando el primer y el segundo subconjuntos 320 y 322 se unen entre sí, el orificio 342 está acoplado a la válvula 330 rotatoria y el orificio 344 está acoplado a los otros depósitos 334. La bomba 340 de cartucho puede activarse para dirigir los componentes de reacción de los depósitos 332 y/o 334 a los sensores 10, 10', 10'' según un protocolo designado.

Debe entenderse que cualquier ejemplo del sistema 100 de bioensayo y estaciones 200, 300 de trabajo en este documento pueden incorporar cualquier ejemplo del sensor 10, 10', 10'' en el presente documento. Las figuras 6 y 7 ilustran las secciones transversales de partes de un ejemplo del sensor 10, las

figuras 8 y 9 ilustran las secciones transversales de partes de un ejemplo del sensor 10', la figura 12 ilustra una sección transversal de una parte de un ejemplo del sensor 10''.

Cada uno de los sensores 10, 10', 10'' mostrados en las figuras 6 a 9, y
5 12 incluye una celda 12 de flujo acoplada directa o indirectamente a (es decir, en contacto con) un ejemplo de un dispositivo 14, 14' de detección. En los ejemplos ilustrados, la celda 12 de flujo puede fijarse directamente a, y por tanto estar en contacto físico con, el dispositivo 14 o 14' de detección a través de uno o más mecanismos de fijación (por ejemplo, adhesivo, enlace, elementos de sujeción y
10 similares). Debe entenderse que la celda 12 de flujo puede acoplarse de manera retirable al dispositivo 14 o 14' de detección.

Los dispositivos 14, 14' de detección divulgados en el presente documento son dispositivos CMOS que incluyen una pluralidad de capas 16, 16' apiladas, que incluye, por ejemplo, capa(s) de silicio, capa(s) dieléctrica(s),
15 capa(s) metálica(s) dieléctrica(s), capa(s) metálica(s), etc.). Las capas 16, 16' apiladas conforman la circuitería de dispositivo, que incluye circuitería de protección y circuitería de detección. La circuitería de protección y la circuitería de detección pueden estar conectadas eléctricamente entre sí (como se muestra en las figuras 6 y 7), por lo que la operación de protección y la operación de
20 detección son parte integral una de otra. Alternativamente, la circuitería de protección y la circuitería de detección pueden estar aisladas o desconectadas eléctricamente entre sí (como se muestra en las figuras 8, 9 y 12), por lo que la operación de detección son ortogonales entre sí. Las varias capas 16, 16' apiladas de dispositivo 14, 14' de detección se describen además con referencia
25 a las figuras 7 y 9, respectivamente.

Los dispositivos 14, 14' de detección también incluyen componentes ópticos, tales como sensor(es) 18 óptico(s) y guía(s) 20 de onda óptica. En cada ejemplo de los dispositivos 14, 14' de detección mostrados, los componentes ópticos están dispuestos de manera que cada sensor 18 óptico al menos se
5 alinea sustancialmente con, y por tanto está asociado de manera operativa con, una sola guía 20 de onda óptica y un solo sitio 22 de reacción de la celda 12 de flujo. Sin embargo, en otros ejemplos, un solo sensor 18 óptico puede recibir fotones a través de más de una guía 20 de onda óptica y/o desde más de un sitio 22 de reacción. En estos otros ejemplos, el único sensor 18 óptico está asociado
10 de manera operativa con más de una guía 20 de onda óptica y/o más de un sitio 22 de reacción.

Como se usa en el presente documento, un solo sensor 18 óptico puede ser un sensor de luz que incluye un píxel o más de un píxel. Como un ejemplo, cada sensor 18 óptico puede tener un área de detección que es menos de
15 aproximadamente $50\ \mu\text{m}^2$. Como otro ejemplo, el área de detección puede ser menos de aproximadamente $10\ \mu\text{m}^2$. Como aún otro ejemplo, el área de detección puede ser menos de aproximadamente $2\ \mu\text{m}^2$. En el ejemplo anterior, el sensor 18 óptico puede constituir un único píxel. Un ruido promedio de lectura de cada píxel del sensor 18 óptico puede ser, por ejemplo, menos de
20 aproximadamente 150 electrones. En otros ejemplos, el ruido de lectura puede ser menos de aproximadamente 5 electrones. La resolución del/de los sensor(es) 18 óptico(s) puede ser mayor de aproximadamente 0,5 megapíxeles (Mpíxeles). En otros ejemplos, la resolución puede ser mayor de aproximadamente 5 Mpíxeles o mayor de aproximadamente 10 Mpíxeles.

25 También como se usa en el presente documento, puede ser una única

guía 20 de onda óptica puede ser una guía de luz que incluye material de filtro curado que i) filtra la luz 36 de excitación (propagación desde un exterior del sensor 10 en el canal 32 de flujo), y ii) permite las emisiones de luz (no mostradas, resultantes de reacciones en el sitio 22 de reacción) para propagar
5 las mismas a través de la totalidad hacia correspondiente(s) sensor(es) 18 óptico(s). En un ejemplo, la guía 20 de onda óptica puede ser, por ejemplo, un filtro de absorción orgánico. Como un ejemplo específico, el filtro de absorción orgánica puede filtrar luz 36 de excitación de aproximadamente 532 nm de longitud de onda y permitir emisiones de luz de aproximadamente 570 nm o más
10 longitudes de onda. La guía de onda óptica puede formarse en primer lugar formando una cavidad de guía en la capa dieléctrica D, y entonces relleno la cavidad de guía con un material de filtro adecuado.

La guía 20 de onda óptica puede configurarse en relación con un material circundante (por ejemplo, el material dieléctrico D) del dispositivo 14, 14' de
15 detección para formar una estructura de guía de luz. Por ejemplo, la guía 20 de onda óptica puede tener un índice de refracción de aproximadamente 2,0, de modo que las emisiones de luz se reflejan sustancialmente en una interfaz entre la guía 20 de onda óptica y el material dieléctrico circundante. En ciertos ejemplos, la guía 20 de onda óptica se selecciona de manera que la densidad
20 óptica (OD) o la absorbancia de la luz 36 de excitación es al menos de aproximadamente 4 OD. Más específicamente, el material de filtro puede seleccionarse y la guía 20 de onda óptica puede dimensionarse para lograr al menos 4 OD. En otros ejemplos, la guía 20 de onda óptica puede configurarse para lograr al menos aproximadamente 5 OD o al menos aproximadamente 6
25 OD.

La celda 12 de flujo de los sensores 10, 10', 10'' incluye una capa 24 de pasivación que tiene superficies 26, 28 opuestas (también denominadas en el presente documento como primera superficie 26 opuesta y segunda superficie 28 opuesta). La parte inferior de la capa 24 de pasivación está en contacto con la primera capa 34 metálica incrustada del dispositivo 14, 14' de detección y también con una región 21 de entrada de la guía 20 de onda óptica. El contacto entre la capa 24 de pasivación y la primera capa 34 metálica incrustada puede estar en contacto directo (como se muestra en las figuras 8, 9 y 12) o puede estar en contacto indirecto a través de una capa 46 de blindaje (como se muestra en las figuras 6 y 7). En un ejemplo, una porción de la segunda superficie 28 opuesta está en contacto con la capa más alta (por ejemplo, capa 34 metálica incrustado) del dispositivo 14, 14' de detección.

La capa 24 de pasivación puede proporcionar un nivel de protección contra la corrosión para una capa 34 metálica incrustada del dispositivo 14, 14' de detección que se encuentra más cerca de la superficie 28 opuesta. La capa 24 de pasivación puede incluir un material que es transparente a las emisiones de luz resultantes de las reacciones en el sitio 22 de reacción (por ejemplo, luz visible), y que es al menos inicialmente resistente al entorno fluídico y la humedad que puede introducirse en o estar presente en el canal 32 de flujo. Un material resistente al menos inicialmente actúa como una barrera de ataque químico contra reactivos de alto pH (por ejemplo, pH que oscila de 8 a 14) y como una barrera contra la humedad. Ejemplos de materiales adecuados para la capa 24 de pasivación incluyen silicio nitruro (Si_3N_4), óxido de silicio (SiO_2), pentóxido de tantalio (TaO_5), óxido de hafnio (HfO_2), boro dopado con silicio p+ o similares. El grosor de la capa 24 de pasivación puede variar dependiendo, en

parte, de las dimensiones del sensor 10, 10', 10''. En un ejemplo, el grosor de la capa 24 de pasivación varía entre de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm.

La celda 12 de flujo también incluye una tapa 30 que está conectada de
5 manera operativa a la capa 24 de pasivación para definir parcialmente el canal 32 de flujo entre la capa 24 de pasivación (y el/los sitio(s) 22 de reacción en la misma o sobre la misma) y la tapa 30. La tapa 30 puede ser de cualquier material que sea transparente a la luz 26 de excitación que se dirige hacia el/los sitio(s) 22 de reacción. Como ejemplos, la tapa 30 puede incluir vidrio (por ejemplo,
10 borosilicato, sílice fundida, etc.), plástico, etc. Un ejemplo comercialmente disponible de un vidrio de borosilicato adecuado es D 263®, disponible a partir de Schott North America Inc. Ejemplos comercialmente disponibles de materiales plásticos adecuados, concretamente polímeros de cicloolefina, son los productos ZEONOR® disponibles a partir de Zeon Chemicals L.P.

15 La tapa 30 puede estar físicamente conectada a la capa 24 de pasivación a través de la(s) pared(es) 38 lateral(es). La(s) pared(es) 38 lateral(es) está(n) acoplada(s) a la superficie 26 opuesta de la capa 24 de pasivación, y se extiende(n) entre la superficie 26 y una superficie 40 interior de la tapa 30. En algunos ejemplos, la(s) pared(es) 38 lateral(es) y la tapa 30 puede(n) formarse
20 de manera integral de manera que 38, 30 son una pieza continua de material (por ejemplo, vidrio o plástico). En otros ejemplos, la(s) pared(es) 38 lateral(es) y la tapa 30 pueden ser componentes separados que están acoplados entre sí. En estos otros ejemplos, la(s) pared(es) 38 lateral(es) pueden ser del mismo material que o un material diferente al de la tapa 30. En algunos de estos otros
25 ejemplos, al menos una de las paredes 38 laterales incluyen un material de

electrodo (ver, por ejemplo, las figuras 10C y 10F). En otros ejemplos, la(s) pared(es) 38 lateral(es) incluye(n) una capa adhesiva curable que une la tapa 30 con la superficie 26 opuesta.

En un ejemplo, la tapa 30 puede ser un bloque sustancialmente rectangular que tiene una superficie 42 exterior al menos sustancialmente plana y una superficie 40 interior al menos sustancialmente plana que define una porción del canal 32 de flujo. El bloque puede montarse en la(s) pared(es) 38 lateral(es). Alternativamente, el bloque puede atacarse químicamente para definir la tapa 30 y la(s) pared(es) 38 lateral(es). Por ejemplo, un rebaje puede atacarse químicamente en el bloque transparente. Cuando el bloque atacado químicamente se monta a la capa 24 de pasivación, el rebaje puede convertirse en el canal 32 de flujo.

La tapa 30 puede incluir orificios 48, 50 de entrada y salida que están configurados para enganchar de manera fluida otros orificios (no mostrados) para dirigir el/los fluido(s) en el canal 32 de flujo (por ejemplo, desde el cartucho 204 de reactivo u otro componente de sistema 108 de almacenamiento de fluido) y fuera del canal 32 de flujo (por ejemplo, al sistema 216 de eliminación de desechos). Por ejemplo, los otros orificios pueden ser del cartucho 302 (figura 4) o del puesto 300 de trabajo (figura 4).

La celda 12 de flujo tiene un tamaño y una forma de manera que el canal 32 de flujo existe entre la tapa 30 y la superficie 26 opuesta de la capa 24 de pasivación. El canal 32 de flujo puede dimensionarse y formarse para dirigir un fluido a lo largo del/los sitio(s) 22 de reacción. La altura del canal 32 de flujo (es decir, de la superficie 26 a la superficie 40) y otras dimensiones del canal 32 de flujo puede configurarse para mantener un flujo sustancialmente uniforme de

fluido a lo largo del/los sitio(s) 22 de reacción. Las dimensiones del canal 32 de flujo también pueden configurarse para controlar la formación de burbujas. En un ejemplo, la altura del canal 32 de flujo puede oscilar entre de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 400 μm . En otro ejemplo, la altura del canal 32 de flujo puede oscilar entre de aproximadamente 80 μm a aproximadamente 200 μm . Debe entenderse que la altura del canal 32 de flujo puede variar, y puede ser la mayor cuando el sitio 22 de reacción se ubica en una cámara 44 de reacción que está definida en la superficie 26 de la capa 24 de pasivación. En estos ejemplos, la cámara 44 de reacción aumenta la altura del canal 32 de flujo en esta área particular.

En los ejemplos mostrados en las figuras 6-9 y 12, el/los sitio(s) 22 de reacción está/están ubicado(s) en la superficie 26 opuesta de la capa 24 de pasivación. Más específicamente, cada sitio 22 de reacción es una región localizada en la superficie 26 donde puede producirse una reacción designada. La región localizada en la superficie 26 puede funcionalizarse, es decir, modificarse química o físicamente de una manera adecuada para realizar o participar en la reacción/reacciones designada(s). En un ejemplo (no mostrado), el sitio 22 de reacción se puede formar en la superficie 26 opuesta, la cual es al menos sustancialmente plana. En otro ejemplo (como se muestra en las figuras 6-9, y 12), el sitio 22 de reacción puede formarse en la superficie 26 opuesta, la cual es parte de una cámara 44 de reacción de lado abierto que se define en la capa 24 de pasivación. La cámara 44 de reacción de lado abierto puede definirse, por ejemplo, por una indentación o un cambio en profundidad a lo largo de la superficie 26 opuesta. Cada una de las cámaras 44 de reacción de lado abierto puede incluir un único sitio 22 de reacción o sitios 22 de reacciones

múltiples.

Como se muestra en las figuras 6, 8 y 12, los sitios 22 de reacción pueden distribuirse en un patrón a lo largo de la superficie 26 opuesta. Por ejemplo, los sitios 22 de reacción pueden ubicarse en filas y columnas a lo largo de la superficie 26 opuesta de una manera similar a una micromatriz. Sin embargo, se
5 entiende que varios patrones de sitios 22 de reacción pueden usarse.

En un ejemplo, el sitio 22 de reacción está al menos sustancialmente alineada con la región 21 de entrada de una única guía 20 de onda de óptica. Como tal, emisiones de luz en la reacción 22 pueden realizarse en la región 21 de entrada, a través de la guía 20 de onda, y a un sensor 18 óptico asociado. En
10 otros ejemplos, un sitio 22 de reacción puede alinearse con varias regiones 21 de entrada de varias guías 20 de onda ópticas. En otros ejemplos, varios sitios 22 de reacción pueden alinearse con una región 21 de entrada de un guía 20 de onda óptica.

En los ejemplos divulgados en el presente documento, los sitios 22 de reacción pueden incluir sustancias biológicas o químicas que emiten señales ópticas (por ejemplo, luz). Por ejemplo, las fuentes biológicas o químicas de los sitios 22 de reacción pueden generar emisiones de luz en respuesta a la luz 36 de excitación. En ejemplos particulares, los sitios 22 de reacción incluyen grupos
15 o colonias de biomoléculas (por ejemplo, oligonucleótidos) que están inmovilizados en la superficie 26 opuesta.

Como se mencionó anteriormente, la capa 24 de pasivación es, al mismo tiempo, resistente al entorno y la humedad que pueden estar presentes en el canal 32 de flujo. Sin embargo, se ha encontrado que a lo largo del tiempo y con
25 el uso de sensor, la capa 24 de pasivación puede debilitarse en presencia de

reactivos de pH alto (por ejemplo, pH que oscila de 8 a 14) y/o humedad y puede ser más susceptible al ataque químico, grietas, etc. Los sensores de ejemplo 10, 10', 10'' divulgados en el presente documento incluyen la circuitería de protección (además de la capa 24 de pasivación) para proporcionar otro nivel de protección de corrosión. En algunos ejemplos, la circuitería de protección incluye un electrodo 52 de reactivo y la capa 34 metálica incrustada del dispositivo 14, 14' de detección. Debe entenderse que la capa 34 metálica incrustada es la capa metálica del dispositivo 14, 14' de detección CMOS que está debajo de la capa 24 de pasivación. En algunos ejemplos, esta capa 34 debe estar dotada de protección anódica o catódica. En otros ejemplos, esta capa 34 debe estar dotada de protección semipasiva. En aún otros ejemplos, la circuitería de protección incluye la capa 34 metálica incrustada del dispositivo 14' de detección, con o sin el electrodo 52 de reactivo. En estos aún otros ejemplos, la capa 34 metálica incrustada está aislada eléctricamente de la circuitería de detección y es un electrodo variable en el dispositivo 14' de detección que se configura para proporcionar protección pasiva.

En los sensores 10, 10' (las figuras 6-9), el electrodo 52 de reactivo puede colocarse en cualquier lugar en el canal 32 de flujo de manera que estará en contacto (por ejemplo, contacto físico y eléctrico) con un reactivo que se introduce en el canal 32 de flujo. El electrodo 52 de reactivo puede ser un componente separado de cualquier componente que define el canal 32 de flujo, puede fijarse a la tapa 30, puede fijarse a la pared 38 lateral o puede formar la pared 38 lateral. Varias configuraciones del electrodo 52 de reactivo se muestran y se describen en las figuras 10A a 10H. Las dimensiones del electrodo 52 de reactivo dependerán de cómo se integre en el canal 32 de flujo.

El electrodo 52 de reactivo puede ser cualquier material de electrodo adecuado, tal como oro (Au), plata (Ag), cloruro de plata (AgCl), platino (Pt), etc.

En cualquier caso, los sensores 10, 10', 10'' se proporcionan en el presente documento, la capa 34 metálica incrustada puede ser cualquier metal CMOS adecuado, tal como aluminio (Al), cloruro de aluminio (AlCu), tungsteno (W), níquel (Ni) o cobre (Cu).

En los ejemplos 10, 10', el electrodo 52 de reactivo se conecta eléctricamente a la capa 34 metálica incrustada del dispositivo 14, 14' de detección a través del controlador 104, 104'. En un ejemplo, el electrodo 52 de reactivo y la capa 34 metálica incrustada están conectados eléctricamente a través del módulo 134 de protección (que puede incluir un potencióstato) del controlador 104, 104'. Como se describe anteriormente, el módulo 134 de protección puede utilizarse para establecer una polarización eléctrica entre el electrodo 52 de reactivo y la capa 34 metálica incrustada, y que está desplazadas del reactivo (en el canal 32 de flujo y en contacto con el electrodo 52 de reactivo) a la capa 34 metálica incrustada.

Refiriéndonos ahora a la figura 7, se representa una porción del sensor 10. En este ejemplo del sensor 10, el dispositivo 14 de detección incluye la pluralidad de capas 16 apiladas. Más específicamente, la figura 7 muestra un único sensor 18 óptico, una única guía 20 de onda de óptica para dirigir emisiones de luz hacia el sensor 18 óptico, y circuitería de detección y protección 54 integrada para aplicar de manera selectiva la polarización eléctrica a la capa 34 metálica incrustada (para proporcionar protección anódica o catódica al mismo) y también para transmitir señales basándose en las emisiones de luz (por ejemplo, fotones) detectadas por el sensor 18 óptico.

En este ejemplo, la capa 34 metálica incrustada es una parte de funcionamiento de la línea de AVcc de CMOS, y a través de la circuitería 54, también está conectada eléctricamente al sensor 18 óptico. Por tanto, la capa 34 metálica incrustada participa en la operación de detección. En este ejemplo, la

5 capa 34 metálica incrustada está también conectada al electrodo 52 de reactivo a través del controlador 104, 104'. Por tanto, la capa 34 metálica incrustada también participa en la operación de protección anódica o catódica. En este ejemplo entonces, el único controlador 104, 104' puede realizar tanto la función de protección como la función de detección.

10 Debe entenderse que los otros sensores 18 ópticos del sensor 10 (figura 6) y los componentes asociados pueden configurarse de manera idéntica o similar. También debe entenderse, sin embargo, que el dispositivo 14 de detección pueden no fabricarse de manera idéntica o uniforme a través de su totalidad. En su lugar, uno o más sensores 18 ópticos y/o componentes

15 asociados pueden fabricarse de manera diferente o tener relaciones diferentes entre sí.

La circuitería 54 de protección y detección integrada pueden incluir elementos conductores interconectados (por ejemplo, conductores, trazas, vías, interconexiones, etc.) que pueden conducir corriente eléctrica. La circuitería 54

20 puede configurarse para aplicar de manera selectiva la polarización eléctrica y transmitir las señales de datos que se basan en fotones detectados. La circuitería 54 también puede configurarse para la amplificación de señal, digitalización, almacenamiento, y/o procesamiento. La circuitería 54 puede recopilar y analizar las emisiones de luz detectadas y generar señales de datos para comunicar los

25 datos de detección al sistema 100 de bioensayo (figura 1). La circuitería 54

también puede realizar el procesamiento de señales analógicas y/o digitales en el dispositivo 14 de detección.

El dispositivo 14 de detección se puede fabricar mediante el uso de procesos de fabricación de circuito integrado, tales como procesos usados para
5 fabricar semiconductores de óxido metálico complementarios (CMOS).

El dispositivo 14 de detección puede incluir capas 56-66, que incluyen una base de sensor/capa 56 (por ejemplo, una capa u oblea de silicio). La base 56 de sensor puede incluir el sensor 18 óptico. Cuando el dispositivo 14 de detección esté completamente formado, el sensor 18 óptico puede estar
10 eléctricamente acoplado a la circuitería 54 a través de las puertas, transistores, etc.

Como se usa en el presente documento, el término "capa" no se limita a un solo cuerpo continuo de material a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, la base de sensor/capa 56 puede incluir varias subcapas que son
15 materiales diferentes y/o pueden incluir recubrimientos, adhesivos y similares. Además, puede modificarse una o más de las capas (o subcapas)(por ejemplo, por ataque químico, depositarse con material, etc.) para proporcionar las características descritas en el presente documento.

Las capas 16 de dispositivo también incluyen una pluralidad de capas 58-
20 66 de metal dieléctricas. Cada una de estas capas 58-66 incluye elementos metálicos (por ejemplo, M1-M5, que pueden ser, por ejemplo, W (tungsteno), Cu (cobre), Al (aluminio) o cualquier otro material conductor CMOS adecuado) y material dieléctrico D (por ejemplo, SiO₂). Varios elementos metálicos M1-M5 y materiales dieléctricos D pueden usarse, de manera que son adecuados para la
25 fabricación de circuitos integrados.

En el ejemplo mostrado en la figura 7, cada una de la pluralidad de capas 58-66 de metal dieléctricas incluye ambos elementos metálicos M1, M2, M3, M4, M5 y material dieléctrico D. En cada una de las capas 58-66, los elementos metálicos M1, M2, M3, M4, M5 están interconectados y están incrustados dentro del material dieléctrico D. En algunas de las capas 58, 60, 62 de metal dieléctricas, se incluyen elementos metálicos M2', M3', M4' adicionales. Algunos de estos elementos M2' y M3' pueden usarse para direccionar píxeles individuales a través de un selector de fila y columna. Los voltajes en estos elementos M2' y M3' pueden variar y conmutar entre de aproximadamente -1,4 V y a aproximadamente 4,4 V, dependiendo de que píxel esté leyendo el sensor 10.

La configuración de los elementos metálicos M1, M2, M3, M4, M5 y la capa dieléctrica D en las figuras 6 y 7 es ilustrativa de la protección integrada y la circuitería 54 de detección, y debe entenderse que otros ejemplos pueden incluir menos o capas adicionales y/o pueden tener diferentes configuraciones de los elementos metálicos M1-M5.

En el ejemplo mostrado en la figura 7, el dispositivo 14 de detección también incluye la capa 46 de blindaje en contacto con al menos una porción de la segunda superficie 28 opuesta de la capa 24 de pasivación. La capa de blindaje 36 tiene una abertura 70 al menos parcialmente adyacente a la región 21 de entrada de la guía 20 de onda óptica. Esta abertura 70 permite que el sitio 22 de reacción (y al menos algunas de las emisiones de luz de los mismos) se conecte ópticamente a la guía 20 de onda. Aunque se muestra una única abertura 70, debe entenderse que la capa 46 de blindaje puede tener una abertura 70 al menos parcialmente adyacente a la región 21 de entrada de cada

guía 20 de onda óptica en el dispositivo 14 de detección. La capa 46 de blindaje puede extenderse de manera continua entre aberturas 70 adyacentes.

Como se ilustra en la figura 7, la capa 46 de blindaje puede depositarse directamente a lo largo de la capa 34 de metal incrustada.

- 5 La capa 46 de blindaje puede incluir cualquier material que puede bloquear, reflejar, y/o atenuar las señales de luz que se están propagando a través del canal 32 de flujo. Las señales de luz pueden ser la luz 36 de excitación y/o las emisiones de luz del/los sitio(s) 22 de reacción. Como ejemplo, la capa 46 de blindaje puede ser de tungsteno (W).
- 10 Haciendo referencia ahora a la figura 9, se representa una porción del sensor 10'. En este ejemplo del sensor 10', el dispositivo 14' de detección incluye la pluralidad de capas 16' apiladas. Más específicamente, la figura 9 muestra un solo sensor 18 óptico, una única guía 20 de onda óptica para dirigir emisiones de luz hacia el sensor 18 óptico, y circuitería 72 de protección separada y
- 15 circuitería 74 de detección. La circuitería 72 de protección aplica de manera selectiva la polarización eléctrica para proporcionar protección anódica o catódica a la capa 34 metálica incrustada. La circuitería 74 de detección transmite señales basadas en las emisiones de luz (por ejemplo, fotones) detectados por el sensor 18 óptico. Los dos conjuntos de circuitería 72, 74 están
- 20 separados por un hueco 76 eléctricamente aislante. Más específicamente, la capa 34 metálica incrustada que recibe protección anódica o catódica está separada del dispositivo de circuitería 74 de detección (que se conecta eléctricamente al sensor 18 óptico) por el hueco 76. Este hueco 76 aislante eléctricamente hace que la aplicación de la polarización eléctrica sea ortogonal
- 25 a la operación de detección.

En este ejemplo, el electrodo 52 de reactivo se conecta eléctricamente a la circuitería 72 de protección, y en particular a la capa 34 metálica incrustada, a través del controlador 104. Este ejemplo del sensor 10' también incluye un segundo controlador 104', que es externo a la circuitería de CMOS, y se conecta eléctricamente al/los componente(s) de entrada de la circuitería 74 de detección. Como se muestra, el segundo controlador 104' se conecta a los voltajes de entrada del sensor CMOS, de manera que la capa metálica incrustada más alta de la circuitería 74 de detección. En el ejemplo mostrado, el segundo controlador 104' se conecta a la parte superior del elemento metálico M3. En este ejemplo, el controlador 104 puede realizar la función de protección (es decir, aplica de manera selectiva la polarización que hace que el electrodo 52 de reactivo sea un ánodo y la capa 34 metálica incrustada en un cátodo), y el controlador 104' puede realizar la función de detección.

Debe entenderse que los otros sensores 18 ópticos del sensor 10' (figura 8) y los componentes asociados pueden configurarse de manera idéntica o similar. También debe entenderse, sin embargo, que el dispositivo 14' de detección no puede fabricarse de manera idéntica o uniforme a través de toda la totalidad. En su lugar, uno o más sensores 18 ópticos y/o componentes asociados pueden fabricarse de manera diferente o tener relaciones diferentes entre sí.

Cada una de la circuitería 72 de protección y la circuitería 74 de detección puede incluir elementos conductores interconectados (por ejemplo, conductores, trazas, vías, interconexiones, etc.) que pueden conducir corriente eléctrica. La circuitería 74 de protección puede configurarse para aplicar de manera selectiva la polarización eléctrica para proporcionar protección anódica o catódica a la

capa 34 metálica incrustada, y la circuitería de detección puede configurarse para transmitir señales de datos que se basan en fotones detectados. La circuitería 74 también puede configurarse para la amplificación de señal, digitalización, almacenamiento, y/o procesamiento. La circuitería 74 puede
5 recopilar y analizar las emisiones de luz detectadas y generar señales de datos para comunicar los datos de detección al sistema 100 de bioensayo (figura 1). La circuitería 74 también puede realizar el procesamiento de señales analógicas y/o digitales en el dispositivo 14 de detección.

El dispositivo 14' de detección se puede fabricar mediante el uso de
10 procesos de fabricación de circuitos integrados, tales como procesos usados para fabricar semiconductores de óxido metálico complementarios (CMOS).

Similar al dispositivo 14 de detección, el dispositivo 14' de detección también puede incluir varias capas metálicas dieléctricas, que incluyen M1-M5 (por ejemplo, W (tungsteno), Cu (cobre) o Al (aluminio)) y material dieléctrico D
15 (por ejemplo, SiO₂).

En el ejemplo mostrado en la figura 9, los elementos metálicos M1, M2, M3 de la circuitería 74 de detección están interconectados y están incrustados dentro del material dieléctrico D, y los elementos metálicos M4, M5 de la circuitería 72 de protección están interconectados e incrustados dentro del
20 material dieléctrico D. El hueco 76 aislante eléctricamente se llena con el material dieléctrico D. En algunas de las capas metálicas dieléctricas de la circuitería 74 de detección, también están incluidos elementos metálicos adicionales M2', M3' y M4'.

La configuración de los elementos metálicos M1-M5 y la capa dieléctrica
25 D en las figuras 8 y 9 es ilustrativa de la circuitería 72 de protección y circuitería

74 de detección separadas, y debe entenderse que otros ejemplos pueden incluir menos o capas adicionales y/o puede tener diferentes configuraciones de los elementos metálicos M1-M5.

Debe entenderse que el dispositivo 14, 14' de detección puede incluir
5 huecos aislantes eléctricamente adicionales entre los componentes eléctricos. Por ejemplo, el material dieléctrico D puede separar diferentes capas de voltaje del dispositivo 14, 14'.

Aunque no se muestra, la circuitería 54, 72 de protección puede ser un sistema de tres electrodos, que incluye el electrodo 52 de reactivo, la capa 34
10 metálica incrustada, y un electrodo de referencia (fabricado similar al electrodo 52 de reactivo). El electrodo de referencia puede estar conectado al controlador 104, 104' y se usaría para detectar la polarización eléctrica. Con la adición del electrodo de referencia, la detección y la aplicación de la polarización eléctrica puede ser más precisa.

15 Aunque tampoco se muestra, el módulo 134 de protección (en algunos ejemplos, el potencióstato) puede integrarse en la circuitería de CMOS. En estos ejemplos, el controlador 104, 104' puede estar conectado a los ajustes o entradas de voltaje internos apropiados de la circuitería.

Haciendo referencia ahora a la figura 12, se representa una porción del
20 sensor de ejemplo 10'' para protección pasiva. El sensor 10'' mostrado en la figura 12 es similar al sensor 10' mostrado en la figura 8 y descrito en referencia a las figuras 8 y 9, excepto porque el electrodo 52 de reactivo no está incluido. En este ejemplo, la circuitería 72 de protección conecta a tierra la capa 34 metálica incrustada, y la circuitería 74 de detección transmite señales basadas
25 en las emisiones de luz (por ejemplo, fotones) detectadas por el sensor 18 óptico.

Los dos conjuntos de circuitería 72, 74 están separados por el hueco 76 aislante eléctricamente. Más específicamente, la capa 34 metálica incrustada que está conectada a tierra (y por tanto recibe protección pasiva) está separada de la otra circuitería 74 de dispositivo (que se conecta eléctricamente al sensor 18 óptico) por el hueco 76. Este hueco 76 aislante eléctricamente hace que la conexión a tierra de una capa 34 metálica incrustada sea ortogonal a la operación de detección.

En un ejemplo, el sensor 10'' incluye la celda 12 de flujo, que incluye: la capa 24 de pasivación que tiene superficies 26, 28 opuestas y un sitio 22 de reacción en una primera de las superficies 26 opuestas; y una tapa 30 conectada de manera operativa a la capa 24 de pasivación para definir parcialmente un canal 43 de flujo entre la tapa 30 y el sitio 22 de reacción; un dispositivo 14' de detección en contacto con una segunda de las superficies 28 opuestas de la capa 24 de pasivación, el dispositivo 14' de detección que incluye la capa 34 metálica incrustada que es aislante eléctricamente de otra circuitería 74 de detección del dispositivo 14' de detección; y un controlador 104 para conectar a tierra la capa 34 metálica incrustada. En algunos ejemplos, el sensor 10'' incluye además un sensor 18 óptico conectado eléctricamente a la otra circuitería 74 de detección del dispositivo 14' de detección para transmitir señales de datos en respuesta a fotones detectados por el sensor 18 óptico; y el hueco 76 eléctricamente no conductor entre la capa 34 metálica incrustada y la otra circuitería 74 de detección. Este ejemplo también incluye un segundo controlador 104' que conecta eléctricamente el sensor 18 óptico a la otra circuitería 74 de detección.

En otro ejemplo, el sensor 10'' incluye el dispositivo 14' de detección, que

incluye: una guía 20 de onda óptica; un sensor 18 óptico asociado de manera operativa con la guía 20 de onda óptica; y circuitería 16' de dispositivo, que incluye: una primera capa 34 metálica incrustada; y una segunda capa metálica incrustada (parte de circuitería 74 de detección) conectada eléctricamente al sensor 18 óptico; en el que la primera capa 34 metálica incrustada está separada de la segunda capa metálica incrustada por un hueco 76 eléctricamente aislante; al menos una porción de una capa 24 de pasivación que esta en contacto con la primera capa 34 metálica incrustada y una región 21 de entrada de la guía 20 de onda óptica, al menos la porción de la capa 24 de pasivación que tiene un sitio 22 de reacción al menos parcialmente adyacente a la región 21 de entrada de la guía 20 de onda óptica; una tapa 30 conectada de manera operativa a la capa 24 de pasivación para definir parcialmente un canal 32 de flujo entre la tapa 30 y el sitio 32 de reacción; un primer controlador 104 conectado eléctricamente a la primera capa 34 metálica incrustada para conectar a tierra de manera selectiva la primera capa 34 metálica incrustada; y un segundo controlador 104' que conecta eléctricamente la segunda capa metálica incrustada al sensor 18 óptico para transmitir señales de datos en respuesta a fotones detectados por el sensor 18 óptico.

Como se menciona anteriormente en los ejemplos del sensor 10, 10', pueden usarse varias configuraciones del electrodo 52 de reactivo. Un ejemplo se muestra en las figuras 6-9, donde el electrodo 52 de reactivo se conecta a al menos una parte de la superficie 40 interior de la tapa 30. El electrodo 52 puede estar conectado a través de un adhesivo. Puede también usar otro mecanismo para unir, sujetar o conectar el electrodo 52 de reactivo.

Otras configuraciones del electrodo 52 de reactivo se muestran y se

describen en las figuras 10A a 10H. A través de toda la descripción, debe entenderse la protección integrada y la circuitería 54 de detección (y por tanto el dispositivo 14 de detección) o la circuitería 72 de protección y la circuitería 74 de detección separadas (y por tanto el dispositivo 14' de detección) puede utilizarse, y por tanto, no se muestran los varios elementos metálicos M y material dieléctrico D.

En la figura 10A, el electrodo 52 de reactivo incluye una capa que se conecta a una parte de la superficie 40 interior de la tapa 30, y también se dispone en al menos una porción de un orificio fluídico (es decir, orificio 48 de entrada u orificio 50 de salida) que está definido en la tapa 30. En este ejemplo, el electrodo 52 de reactivo se puede conectar eléctricamente al controlador 104, 104' o a otros componentes eléctricos de la protección integrada y la circuitería 54 de detección o la circuitería 72 de protección a través de un componente 78 conductor (por ejemplo, un adhesivo conductor, una traza conductora, un conector conductor, y/o similares, y/o combinaciones de los mismos). Las trazas conductoras, conectores, etc. pueden ser de metal o polímero conductor. En este ejemplo, el componente 78 conductor se extiende a través de una abertura en la capa 24 de pasivación y se conecta eléctricamente a otros componentes conductor, tales como un conector 80 o conductor metálico.

En la figura 10B, el electrodo 52 de reactivo incluye una capa que se conecta a una parte de la superficie 44 exterior de la tapa 30, y está también dispuesto en un orificio fluídico (es decir, orificio 48 de entrada u orificio 50 de salida) que está definido en la tapa 30. En este ejemplo, el electrodo 52 de reactivo se puede conectar eléctricamente al controlador 104, 104' a través de uno o más componentes conductores (no mostrados).

En la figura 10C, el electrodo 52 de reactivo incluye una capa que se conecta a una parte de la superficie 40 interior de la tapa 30, y que forma una pared 38 lateral del canal 32 de flujo. Como tal, el electrodo 52 es siempre una de las paredes 38 laterales. En este ejemplo, la porción de pared 38 lateral del electrodo 52 de reactivo se puede conectar eléctricamente al controlador 104, 104' a través de la otra parte del electrodo 52 de reactivo que se conecta a la parte de la superficie 40 interior de la tapa 30, y también a través del componente 78 conductor (colocado a través de una abertura en una capa 24 de pasivación). En el ejemplo mostrado en la figura 10C, el componente 78 conductor se conecta eléctricamente al conector o conductor metálico 80.

En la figura 10D, la tapa 30 incluye un elemento 82 que define una pared 38 lateral del canal 32 de flujo. El elemento 82 se forma integralmente con la tapa 30, y es un saliente que se extiende desde al menos la parte sustancialmente plana de la tapa 30. En este ejemplo, el electrodo 52 de reactivo incluye una capa que está dispuesta sobre el elemento 82. El electrodo 52 de reactivo se envuelve de manera conforme alrededor del elemento 82. La capa de electrodo 52 de reactivo también puede estar conectada a una parte de la superficie 40 interior de la tapa 30. En este ejemplo, la capa de electrodo 52 de reactivo se puede conectar eléctricamente al controlador 104, 104' o a otros componentes eléctricos de la protección integrada y la circuitería 54 de detección o la circuitería 72 de protección a través de un componente 78 conductor. En este ejemplo, el componente 78 conductor se extiende a través de una abertura en la capa 24 de pasivación y se conecta eléctricamente a un conector o conductor metálico 80.

La figura 10E es similar al ejemplo mostrado en las figuras 6-9, donde el electrodo 52 de reactivo está conectado a una parte de la superficie 40 interior

de la tapa 30. En este ejemplo, la capa de electrodo 52 de reactivo se puede conectar eléctricamente al controlador 104, 104' o a otros componentes eléctricos de la protección integrada y la circuitería 54 de detección o la circuitería 72 de protección a través de un componente 78 conductor. En este ejemplo, el
5 componente 78 conductor se extiende a través de una abertura en la capa 24 de pasivación y se conecta eléctricamente a un conector o conductor metálico 80.

La figura 10F es similar a la figura 10C, en la que el electrodo 52 de reactivo incluye una capa que se conecta a una porción de la superficie 40 interior de la tapa 30 y que forma una pared 38 lateral del canal 32 de flujo. En
10 este ejemplo, sin embargo, la porción de pared 38 lateral del electrodo 52 de reactivo se extiende a través de una abertura en la capa 24 de pasivación, y se conecta eléctricamente y de ese modo se conecta mecánicamente de manera directa al conector o conductor metálico 80, que se conecta eléctricamente al controlador 104, 104'.

En la figura 10G, la capa 24 de pasivación tiene el electrodo 52 de reactivo definido sobre la misma o incrustado en la misma. En el ejemplo mostrado, el electrodo 52 de reactivo está incrustado en la capa 24 de pasivación. La capa 24 de pasivación incluye una abertura (por ejemplo, apertura de teclado) definida en la misma (a través de todo su grosor completo), y el electrodo 52 de reactivo
15 define un pozo 84 que está anidado en la abertura de capa de pasivación. En este ejemplo, el electrodo 52 de reactivo se extiende a través de la capa en la capa 24 de pasivación y se conecta directamente y eléctricamente al conector o conductor metálico 80.
20

La figura 10G, el ejemplo mostrado en la figura 10H incluye una abertura
25 (por ejemplo, apertura del teclado) definida a través de la capa 24 de pasivación.

En este ejemplo, sin embargo, el electrodo 52 de reacción se expone a través de la abertura. En este ejemplo, el electrodo 52 de reacción se coloca debajo de la capa 24 de pasivación y se conecta directamente y eléctricamente al conector o conductor metálico 80. La abertura es una abertura de teclado, y aunque no se muestra, el electrodo 52 de reactivo es coplanar con la capa 34 metálica incrustada.

En un ejemplo del método dado a conocer en el presente documento, cualquier ejemplo del sensor 10, 10' puede usarse. Un ejemplo del método 400 se muestra en la figura 11. Como se muestra en el número de referencia 402 de la figura 11, el método 400 incluye introducir un reactivo a un canal de flujo de un sensor que incluye: una celda de flujo, que incluye: una capa de pasivación que tiene superficies opuestas y un sitio de reacción en una primera de las superficies opuestas; y una tapa conectada de manera operativa a la capa de pasivación para definir parcialmente el canal de flujo entre la tapa y el sitio de reacción; un dispositivo de detección en contacto con una segunda de las superficies opuestas de la capa de pasivación, incluyendo el dispositivo de detección una capa metálica incrustada; y un electrodo de reactivo conectado eléctricamente a la capa metálica incrustada y colocado para estar en contacto con el reactivo introducido en el canal de flujo. Como se muestra en el número de referencia 404, el método 400 también incluye realizar una operación de detección del sensor en respuesta a una reacción en el sitio de reacción que implica al menos un componente de reacción del reactivo. Como se muestra en el número de referencia 406, el método 400 también incluye la aplicación, durante la operación de detección, una polarización eléctrica hace que el electrodo de reactivo sea uno de un ánodo o un cátodo y la capa metálica

incrustada el otro del cátodo o el ánodo, de ese modo proporcionando protección catódica o protección anódica a la capa metálica incrustada.

Un reactivo se introduce en el canal 32 de flujo del sensor 10, 10' (número de referencia 402 de la figura 11). El reactivo puede ser acuoso (es decir, incluye
5 agua), y puede incluir sal(es), metal(es), imprimación/imprimaciones de ADN, tampón/tampones, componente(s) activo(s) o similares. En un ejemplo, el reactivo tiene un pH que oscila entre de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 10 y una conductividad que oscila entre de aproximadamente 45 mS / cm a aproximadamente 85 mS / cm.

10 El reactivo puede dirigirse para que fluyan a lo largo de los sitios 22 de reacción, donde tiene lugar una reacción entre al menos un componente del reactivo y un componente del sitio 22 de reacción. Por ejemplo, al menos uno de los reactivos puede incluir cuatro tipos de nucleótidos que tienen las mismas o diferentes etiquetas fluorescentes, donde los nucleótidos se aglutinan a
15 correspondientes oligonucleótidos ubicados en los sitios 22 de reacción.

El método incluye realizar una operación de detección del sensor 10, 10' en respuesta a la reacción/reacciones en el sitio 22 de reacción que implica al menos un componente de reacción del reactivo (número de referencia 404 de la figura 11). Como ejemplo, la operación de detección puede implicar la
20 iluminación de los sitios 22 de reacción usando una fuente de luz de excitación (por ejemplo, fuentes de luz de estado sólido, tales como diodos emisores de luz o LED). Las etiquetas fluorescentes excitadas proporcionan señales de emisión que pueden detectarse por los sensores 18 ópticos.

El método también incluye la aplicación de una polarización eléctrica
25 (durante la operación de detección) que hace que el electrodo 52 reactivo sea

un ánodo y que la capa 34 metálica incrustada sea un cátodo, de ese modo proporcionando protección anódica y catódica a la capa 34 metálica incrustada (referencia numeral 406 de la figura 11). La aplicación de la polarización se puede realizar usando la protección integrada y la circuitería 54 de detección o la circuitería 74 de protección separadas como se describió anteriormente.

La polarización se puede establecer según cualquier método adecuado que logrará la protección anódica o catódica deseada. En un ejemplo, la polarización máxima está por debajo del potencial de oxidación más bajo del reactivo más sensible. Por ejemplo, la polarización máxima puede limitarse al potencial de oxidación de agua para mitigar la formación de burbujas. La polarización máxima puede variar dependiendo del reactivo y la tolerancia del sensor 10, 10'.

La relación de polarización puede determinarse experimentalmente y luego sincronizarse entre los controles de fluidos y controlador de polarización eléctrica (por ejemplo, módulo 134 de protección) a través del sistema 100 de bioensayo, ya que los reactivos usados se conocen y controlan.

La polarización eléctrica puede ajustarse basándose en un pH del reactivo. Por ejemplo, puede usarse el diagrama de Pourbaix analítico (diagrama potencial/pH) para el metal relevante. La polarización utilizaría el diagrama de Pourbaix calculado previamente para mantener el potencial de pH medido en la fase estable o protegida del diagrama.

Otro ejemplo del método implica proporcionar protección de corrosión semipasiva. Cualquier ejemplo del sensor 10, 10' puede usarse en este método de protección contra la corrosión semipasiva. En este ejemplo, el método incluye introducir un reactivo y un canal 32 de flujo de un sensor 10, 10' que incluye: una

celda 12 de flujo, que incluye: una capa 24 de pasivación que tiene superficies 26, 28 opuestas y un sitio 22 de reacción en una primera de las superficies 26 opuestas; y una tapa 30 conectada de manera operativa a la capa 24 de pasivación para definir parcialmente el canal 32 de flujo entre la tapa 30 y el sitio 22 de reacción; un dispositivo 14, 14' de detección en contacto con una segunda de las superficies 28 opuestas de la capa 24 de pasivación, el dispositivo 14, 14' de detección que incluye una capa 34 metálica incrustada; y un electrodo 52 de reactivo conectado eléctricamente a la capa 34 metálica incrustada y colocada para estar en contacto con el reactivo introducido en el canal 32 de flujo. Este método de protección de corrosión semipasivo también puede incluir realizar una operación de detección del sensor 10, 10' en respuesta a una reacción en el sitio 22 de reacción que implica al menos algún componente de reacción del reactivo. Esta protección semipasiva de corrosión también incluye la aplicación, durante la operación de detección, una polarización eléctrica que hace que el electrodo 52 de reactivo y la capa 34 metálica incrustada en un estado semipasivo, de ese modo proporcionando la protección semipasiva a la capa 34 metálica incrustada. En un ejemplo, la polarización eléctrica para lograr una protección semipasiva es aproximadamente 300 μV .

Otro ejemplo del método también implica la protección de corrosión pasiva. Cualquier ejemplo del sensor 10'' puede ser usado en este método de ejemplo. En este ejemplo, el método incluye introducir un reactivo y un canal 32 de flujo de un sensor 10'' que incluye: una celda 12 de flujo, que incluye: una capa 24 de pasivación que tiene superficies 26, 28 opuestas y un sitio 22 de reacción en una primera de las superficies 26 opuestas; y una tapa 30 conectada de manera operativa a la capa 24 de pasivación para definir parcialmente el canal

32 de flujo entre la tapa 30 y el sitio 22 de reacción; y un dispositivo 14' de detección en contacto con una segunda de las superficies 28 opuestas de la capa 24 de pasivación, incluyendo el dispositivo 14' de detección una capa 34 metálica incrustada que es eléctricamente aislante de otra circuitería 74 de
5 detección del dispositivo de detección. Este método también realizar incluye una operación de detección del sensor 10'' en respuesta a una reacción en el sitio 22 de reacción que implica al menos algún componente de reacción del reactivo. El método también incluye conectar a tierra, durante la operación de detección, la capa 34 metálica incrustada, de ese modo proporcionando protección pasiva a
10 la capa 34 metálica incrustada. Este ejemplo del método puede o puede no utilizar el electrodo 52 de reactivo como se describe en el presente documento, y por tanto el reactivo (en ejemplos sin electrodo reactivo) no tiene un voltaje de referencia explícito.

Como se mencionó anteriormente, los ejemplos del método divulgado en
15 el presente documento pueden reducir la tasa de corrosión de las capas CMOS al menos varios órdenes de magnitud. El/los método(s) puede(n) reducir también la ocurrencia de defectos de corrosión de profundidad (es decir, capa(s) metálica(s) inferior(es) (por ejemplo, 2M, 3M) del CMOS que se atacan químicamente como un resultado de la exposición de reactivo a través de una
20 grieta física). En algunos casos, el método elimina la corrosión de profundidad (es decir, no hay casos de defectos de corrosión de profundidad cuando se aplica la polarizada de protección). En otros casos, el método reduce el porcentaje de defectos de corrosión de profundidad de por ejemplo, por encima del 80 % (sin la polarización de protección aplicada) del 0 % al 10 % (cuando se aplica la
25 polarización de protección). El/los método(s) también puede(n) reducir la tasa de

daño de corrosión. El daño de corrosión puede detectarse cuando un elemento característico se observa en imágenes de salida del sensor de imagen, donde el elemento característico previamente ha sido correlacionado con un defecto de corrosión. En algunos casos, el método de protección pasiva reduce la tasa de
5 daño de corrosión desde más del 70 % (sin protección pasiva aplicada) hasta aproximadamente del 15 % aproximadamente al 20 % (con protección pasiva aplicada). En otros casos, el método de protección anódica o catódica reduce la tasa de daño de corrosión del 70 % (sin protección anódica o catódica aplicada) a de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % (con protección
10 anódica o catódica aplicada).

Para ilustrar además la presente divulgación, se dan ejemplos en el presente documento. Deben entenderse que estos ejemplos se han proporcionado con fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la divulgación.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Este ejemplo utilizó una configuración de microbalanza de cristal de cuarzo (QCM) para ilustrar el efecto de protección pasiva y protección catódica dentro de una pequeña celda de flujo contenida. Muestras de tungsteno (W) y
20 aluminio (Al) fueron respectivamente depositadas en superficies QCM para simular los metales sensibles internos a los CMOS (es decir, ejemplos de la capa de metal incrustada superior). El grosor de las respectivas capas estaba bien controlado, y variaba de 100 nm a 400 nm. El QCM entonces estaba encerrado en una celda electroquímica con un electrodo de platino (es decir, el electrodo
25 de reactivo). El reactivo era un reactivo de secuenciación de ADN con un pH

superior a 8,5.

En el ejemplo de referencia, cada uno de los electrodos en el sistema 2 de electrodos estaba configurado para conectarse a tierra. En el ejemplo 1, se estableció una polarización entre el electrodo de platino y el electrodo QCM que era tan bajo (300 μ V) que los electrodos fueron considerados que estaban en el estado semipasivo. En el ejemplo 2 y los ejemplos comparativos 3-6, se configuró una polarización entre el electrodo de platino y el electrodo QCM a varios niveles de voltaje variantes que imitan lo que se puede aplicar durante una operación de secuenciación. Para cada ejemplo, el esquema de voltaje era diferente y se aplicó durante un (1) ciclo. los esquemas de voltaje se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

	Ejemplo de referencia	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Comp. Ejemplo 3	Comp. Ejemplo 4	Comp. Ejemplo 5	Comp. Ejemplo 6
Esquema de voltaje	Tierra real (0 V)	CERCA DE (300 μ V) (Protección semipasiva)	ENCENDIDO -0,3 V (Protección catódica)	Variaciones entre ENCENDIDO (2,5 V) y tierra (0 V)	Variaciones entre ENCENDIDO (2,5 V) a CERCA DE (300 μ V)	ENCENDIDO (1 V)	ENCENDIDO (2,5 V)

El grosor de las capas de tungsteno (W) y aluminio (Al) para la línea de referencia, cada ejemplo, y cada ejemplo comparativo se midió antes de que se aplicaran varios esquema de voltaje. Después de aplicar los esquemas de

voltaje, se hizo una medición directa de la tasa de corrosión midiendo otra vez el grosor de las capas de tungsteno (W) y aluminio (Al). Los resultados se muestran en la figura 13 como la pérdida en grosor (en nm) de las capas después de un ciclo. El ejemplo de referencia, el ejemplo 1, y el ejemplo 2 tenían cada uno una

5 tasa de corrosión reducida comparada con cada uno de los ejemplos comparativos. Cuando se aplicó la protección pasiva (ejemplo 1), la tasa de corrosión de las capas CMOS en los reactivos de secuenciación se redujo aproximadamente 600x (veces) en comparación con una tasa de corrosión típica cuando se aplica de manera continua una polarización operacional (comparar

10 ejemplo 1 con ejemplo comparativo 4). Cuando se aplicó la polarización de la protección catódica, la tasa de corrosión de las capas CMOS en reactivos de secuenciación se redujo aproximadamente 6,700x (veces) de la tasa de corrosión típica (comparar ejemplo 2 con ejemplo comparativo 4).

Ejemplo 2

15 En este ejemplo se usaron sensores de ejemplo y sensores de ejemplos comparativos. Tanto los sensores de ejemplo como los sensores de ejemplos comparativos incluían un CMOS estándar como el dispositivo de detección (por ejemplo, similar al dispositivo 14 de detección mostrado en la figura 6), con una capa de pasivación química depositada en la superficie superior de CMOS. Los

20 sensores de ejemplo incluían una tapa de vidrio que estaba unida a la capa de pasivación, y electrodos de reactivo que estaban unidos a una superficie interior de la tapa de vidrio. Los electrodos de reactivo también estaban conectados eléctricamente a una capa metálica superior de CMOS con un controlador de potencióstato externo. Los sensores de ejemplos comparativos incluían una tapa

25 de vidrio que estaba unida a la capa de pasivación, pero no incluía electrodos de

reactivo.

Los sensores de ejemplo y los sensores de ejemplos comparativos fueron probados en un paquete de prueba que interactúa con un instrumento de prueba. Tanto los sensores de ejemplo como los sensores de ejemplos comparativos
5 tenían la superficie de la capa de pasivación nanoindentada con una fuerza controlada de 35mN por lo que había una grieta física conocida en la capa de pasivación química. Se esperaba que tanto los sensores de ejemplo como de ejemplo comparativo mostraran defectos de corrosión de profundidad en la salida de sensor después de las pruebas químicas.

10 Las pruebas tanto para los sensores de ejemplo como de ejemplo comparativo implicaban exposición a reactivos de secuenciación del ADN. Los reactivos tenían un pH alto que oscilaba entre 8 y 10. La temperatura de los sensores se incrementó a 80 °C para acelerar la corrosión en las partes de CMOS y las partes de CMOS se ENCENDIERON activamente durante la prueba
15 entera de 30 minutos (es decir, todos los voltajes dentro de CMOS estaban activos y funcionando para capturar y transferir datos). Durante la prueba de 30 minutos, cada sensor de ejemplo también fue probado con a.) no se aplicó ninguna polarización entre los electrodos de reactivo y el CMOS y b.) polarización de protección de 300 mV – 400 mV se aplicó entre los electrodos
20 reactivo y el CMOS. La tabla 2 ilustra los resultados como el porcentaje de defectos de corrosión (es decir, (n.º de sensores que mostraron un defecto de corrosión de profundidad/n.º total de sensores probados)*100). Se observó un defecto de corrosión de profundidad cuando la(s) capa(s) metálica(s) inferior(es) (por ejemplo, 2M, 3M) de CMOS fueron atacadas químicamente como resultado
25 de la exposición de reactivo a través de la grieta física.

TABLA 2

	Sensores comparativos	Sensores de ejemplo a.) no se aplica polarización	Sensores de ejemplo b.) se aplica polarización de protección
Polarización de protección	N/A	N/A	300 mV – 400 mV
N.º total de sensores probados	15	6	13
N.º de sensores que muestran un defecto de corrosión de profundidad	13	5	0
% de defectos de corrosión	87 %	83 %	0 %

Incluso con una grieta física, los sensores de ejemplo que tienen la polarización de protección aplicada no mostraron defectos de corrosión de profundidad. Estos resultados demuestran que la protección catódica descrita en el presente documento protege el CMOS (es decir, dispositivo de detección) durante la operación funcional y la exposición a reactivos corrosivos.

Ejemplo 3

Se usaron en este ejemplo dos tipos de sensores de ejemplo y un tipo de sensor de ejemplo comparativo.

Los sensores de ejemplos comparativos (A) incluían un CMOS estándar como el dispositivo de detección, con una capa de pasivación química depositada en la superficie superior de CMOS y una tapa de vidrio unida a la capa de pasivación. Los sensores de ejemplos comparativos (A) no incluían un electrodo de reactivo.

Los primeros sensores de ejemplo (B) incluían un CMOS modificado con un electrodo variable aislado eléctricamente o una capa de metal incrustada superior (es decir, similar al dispositivo 14' de detección mostrado en la figura 8). Los primeros sensores de ejemplo (B) también incluían una capa de pasivación química depositada en la superficie superior de CMOS modificado y una tapa de vidrio unida a la capa de pasivación. Los primeros sensores de ejemplo (B) no incluían un electrodo de reactivo.

Similar a los primeros sensores de ejemplo (B), los segundos sensores de ejemplo (C) también incluían un CMOS modificado con un electrodo variable aislado eléctricamente o una capa de metal incrustada superior. Los segundos sensores de ejemplo (C) incluían una tapa de vidrio que estaba unida a la capa de pasivación, y un electrodo de reactivo que estaba unido a una superficie interior de la tapa de vidrio. El electrodo de reactivo también se conectó eléctricamente a una capa metálica superior de CMOS modificado con un controlador de potencióstato externo.

Las pruebas para el primer y segundo sensores de ejemplo (B) (C) y los sensores de ejemplo comparativo (A) implicaron la exposición de reactivos de secuenciación del ADN en un canal de flujo ensamblado de un instrumento de secuenciación. El instrumento de secuenciación bombeó los reactivos de secuenciación de ADN en el canal de flujo a medida que los respectivos sensores

(A), (B), (C) estaban capturando datos funcionalmente. Como tal, las partes de CMOS de los respectivos sensores (A), (B), (C) estuvieron activamente encendidas durante la prueba entera de 30 minutos (es decir, todos los voltajes en el interior de CMOS estaban activos y funcionando para capturar y transferir datos). Adicionalmente, el electrodo variable de los primeros sensores de ejemplo (B) se configuró para conectar a tierra (GND) para proporcionar protección pasiva; y el electrodo variable de los segundos sensores de ejemplo (C) se configuró para conectar a tierra (GND) mientras el electrodo de reactivo se configuró a 800 mV para proporcionar protección catódica.

La tabla 3 y la figura 14 ilustran los resultados como la tasa de daño de corrosión (es decir, $(n.^{\circ} \text{ de sensores que mostraron un daño de corrosión} / n.^{\circ} \text{ total de sensores probados}) \times 100$). El daño de corrosión se observó cuando un elemento característicos fue observado en las imágenes de salida del sensor de imagen. Los elementos característicos conocidos previamente y elementos de sensor de imagen caracterizados que han sido correlacionadas directamente a los defectos de corrosión.

TABLA 3

	N.º total de sensores probados	N.º de sensores que muestran daño de corrosión	Tasa de daño de corrosión
Sensores comparativos A	101	74	73 %
Primeros sensores de ejemplo B	38	7	18 %

(Protección pasiva)			
Segundos sensores de ejemplo C (Protección catódica)	10	1	10 %

5 Tanto los primeros sensores de ejemplo (B) (expuestos a protección pasiva) como los segundos sensores de ejemplo (C) (expuestos a protección catódica) mostraron una tasa de daño de corrosión significativamente mejorada cuando se comparó con los sensores de ejemplo comparativo. Estos resultados demuestran que tanto técnicas de protección pasiva como de protección catódica descritas en el presente documento protegen el CMOS (es decir, dispositivo de detección) durante una operación funcional.

10 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 la materia de objeto reivindicada que aparecen al final de esta divulgación se contemplan como una parte de la materia inventiva divulgada en el presente documento.

15 La referencia a través de toda la memoria descriptiva a “un ejemplo”, “otro ejemplo”, “un ejemplo”, y así sucesivamente, significa que un elemento particular (por ejemplo, característica, estructura, y/o elemento) descrito en conexión con el ejemplo está incluido en al menos un ejemplo descrito en el presente

documento, y puede o puede no estar presente en otros ejemplos. Además, debe entenderse que los elementos descritos para cualquier ejemplo pueden combinarse de cualquier manera adecuada en los varios ejemplos a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- 5 Debe entenderse que los intervalos proporcionados en el presente documento incluyen el intervalo establecido y cualquier valor o subintervalo dentro del intervalo establecido, como si el/los valor(es) o subintervalo(s) dentro del intervalo establecido se referirán explícitamente. Por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 400 μm , debe interpretarse no
- 10 solo para incluir los límites referidos explícitamente de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 400 μm , sino también para incluir valores individuales, tales como aproximadamente 58 μm , aproximadamente 125 μm , aproximadamente 285 μm , aproximadamente 375,5 μm , etc., y subintervalos, tales como entre de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 350 μm , entre de
- 15 aproximadamente 55 μm a aproximadamente 280 μm , etc. Además, cuando se utiliza(n) “aproximadamente” y/o “sustancialmente” para describir un valor, se entiende que es para abarcar variaciones menores (hasta +/- 10 %) del valor establecido.

- Aunque se han descrito en detalle varios ejemplos, debe entenderse que
- 20 los ejemplos divulgados pueden ser modificados. Por tanto, la descripción anterior debe considerarse no limitativa.