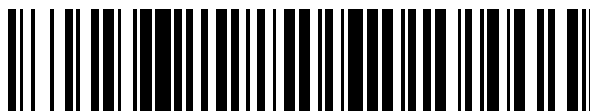


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 259**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

F04B 19/00 (2006.01)

F16K 99/00 (2006.01)

G01N 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2017 E 17195974 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3308860**

54 Título: **Conjunto de cartucho**

30 Prioridad:

14.10.2016 US 201662408631 P

08.12.2016 NL 2017959

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

19.07.2019

73 Titular/es:

ILLUMINA, INC. (50.0%)

5200 Illumina Way

San Diego, CA 92122, US y

ILLUMINA SINGAPORE PTE LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

LEMOINE, RICHARD;

OSMUS, JAMES;

LIN, SZ-CHIN y

ANG, BENG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 720 259 T3

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

DESCRIPCIÓN

Conjunto de cartucho

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad con respecto a la solicitud provisional de EE. UU. con el n.º de serie 62/408,631, presentada el 14 de octubre de 2016 y la solicitud holandesa con el n.º de serie 2017959, presentada el 8 de diciembre de 2016.

Antecedentes

10 Diversos protocolos usados para investigaciones biológicas o químicas incluyen la realización de una gran cantidad de reacciones controladas. Las reacciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con un protocolo predeterminado mediante sistemas automatizados que tengan, por ejemplo, elementos de fluidos, ópticos y electrónicos adecuados. Los sistemas pueden usarse, por ejemplo, para generar un producto biológico o químico para el uso posterior o para analizar una muestra para detectar determinadas propiedades/características de la muestra. Cuando se analiza una muestra en algunos casos, se puede suministrar un resto químico que incluya una etiqueta identificable (p. ej., etiqueta fluorescente) a una cámara donde se ubique la muestra, y unirse de manera selectiva con otro resto químico de la muestra. Estas reacciones químicas pueden observarse o confirmarse al excitar las etiquetas con radiación y detectar emisiones de luz de las etiquetas. Esas emisiones de luz también pueden proporcionarse mediante otros medios, tales como quimioluminiscencia.

20 Algunos sistemas conocidos usan un dispositivo de fluido, tal como una celda de flujo, que incluye un canal de flujo (p. ej., cámara interior) definido por una o más superficies interiores de la celda de flujo. Las reacciones pueden llevarse a cabo a lo largo de las superficies interiores. Normalmente, la celda de flujo se posiciona cerca de un conjunto óptico que incluye un dispositivo para obtener imágenes de la muestra dentro del canal de flujo. El conjunto óptico puede incluir una lente objetivo y/o un dispositivo de obtención de imágenes de estado sólido (p. ej., CCD o CMOS). En algunos casos, no se usa una lente objetivo y el dispositivo de obtención de imágenes de estado sólido se posiciona en adyacencia inmediata con respecto a la celda de flujo para la obtención de imágenes del canal de flujo.

25 Antes de la obtención de imágenes del canal de flujo, puede ser necesario realizar una cantidad de reacciones con la muestra. Por ejemplo, en una técnica de secuenciación mediante síntesis (SBS, por sus siglas en inglés), una o más superficies del canal de flujo tienen matrices de agrupaciones de ácidos nucleicos (p. ej., amplicones de clonación) que se forman a través de la PCR de puente. Después de generar las agrupaciones, los ácidos nucleicos se «linealizan» para proporcionar ADN monocatenario (sstDNA). Para completar un ciclo de secuenciación, se hace fluir una cantidad de componentes de reacción dentro del canal de flujo de acuerdo con un cronograma predeterminado. Por ejemplo, cada ciclo de secuenciación incluye hacer fluir uno o más nucleótidos (p. ej., A, T, G, C) dentro del canal de flujo para extender el sstDNA en una sola base. Un terminador reversible unido a los nucleótidos puede garantizar que el sstDNA únicamente incorpore un solo nucleótido por ciclo. Cada nucleótido tiene una etiqueta fluorescente particular que emite un color cuando se excita (p. ej., rojo, verde, azul, y similares) que se usa para detectar el nucleótido correspondiente. Con los nucleótidos recién incorporados, se obtiene una imagen de numerosas agrupaciones en cuatro canales (es decir, una para cada etiqueta fluorescente). Después de la obtención de imágenes, se hace fluir otro componente de reacción dentro del canal de flujo para escindir químicamente la etiqueta fluorescente y el terminador reversible del sstDNA. El sstDNA se encuentra listo entonces para otro ciclo. Por consiguiente, se proporciona una cantidad de diferentes componentes de reacción al canal de flujo para cada ciclo. Una sola sesión de secuenciación puede incluir numerosos ciclos, tales como 100, 300 o más.

45 Los fluidos que incluyen los componentes de reacción se mantienen normalmente en un dispositivo de almacenamiento (p. ej., bandeja o cartucho) en el que se almacenan diferentes fluidos en diferentes depósitos. Debido a la cantidad de componentes de reacción y la gran cantidad de ciclos, el volumen total de fluido que se usa durante una sesión puede ser bastante grande. De hecho, para algunas aplicaciones, no es práctico suministrar el volumen total de componentes de reacción en un solo cartucho. Para esas aplicaciones, puede ser necesario usar un sistema más grande, múltiples sistemas, o realizar numerosas sesiones con un solo sistema. Estas soluciones pueden ser costosas, inconvenientes o no razonables en algunas circunstancias.

50 En el documento WO 2015/138648, las realizaciones descritas hacen referencia a cartuchos microfluídicos para detectar una reacción biológica. En algunas realizaciones, los cartuchos microfluídicos se configuran para realizar operaciones de secuenciación en una muestra de ácidos nucleicos. En un aspecto, un cartucho microfluídico incluye una pila de capas de fluidos que definen canales y válvulas para procesar la muestra de ácidos nucleicos que se haya de secuenciar, y un biosensor CMOS sólido integrado en la holgura. El biosensor tiene un área activa configurada para detectar señales de reacciones biológicas, en donde sustancialmente toda el área activa se encuentra disponible para el suministro de reactivos y la iluminación durante la operación. En otro aspecto, un cartucho microfluídico incluye: 55 (a) una celda de flujo que incluye un área de sitio de reacción que abarca uno o más sitios de reacción, (b) canales de fluidos para suministrar reactivos a y/o remover reactivos del área del sitio de reacción; (c) un biosensor con un área activa configurada para detectar señales de reacciones biológicas en el área del sitio de reacción. El área del sitio de reacción se encuentra cercana al área activa del biosensor y el área del sitio de reacción abarca sustancialmente toda

el área activa del biosensor. En algunas realizaciones, los canales de fluidos no se superponen sustancialmente con el área activa del biosensor.

Definiciones

5 En caso de que una o más de las bibliografías citadas y materiales similares difieran o presenten contradicciones con respecto a la presente solicitud, lo cual incluye, de modo no taxativo, los términos definidos, el uso de término, las técnicas descritas, o similares, prevalecerá la presente solicitud.

Como se usan en la presente memoria, los términos que siguen tienen los significados indicados.

10 Los ejemplos que se describen en la presente memoria incluyen diversos sistemas, métodos, conjuntos y aparatos usados para detectar reacciones deseadas en una muestra para el análisis biológico o químico. En algunos ejemplos, las reacciones deseadas proporcionan señales ópticas detectadas por un conjunto óptico. Las señales ópticas pueden ser emisiones de luz de etiquetas o pueden ser luz de transmisión que haya sido reflejada o refractada por la muestra. Por ejemplo, se pueden usar ejemplos para realizar o facilitar la realización de un protocolo de secuenciación en el que se secuencian sstDNA en una celda de flujo. En ejemplos particulares, los ejemplos que se describen en la presente memoria también pueden constituir un protocolo de ampliación para generar una muestra de interés para la
15 secuenciación.

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

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

30 Diversos ejemplos incluyen proporcionar un componente de reacción a una muestra. Como se usa en la presente memoria, un «componente de reacción» o «reactivo» incluye cualquier sustancia que puede usarse para obtener una reacción deseada. Por ejemplo, los componentes de reacción incluyen reactivos, enzimas, muestras, otras biomoléculas y soluciones amortiguadoras. Normalmente, los componentes de reacción se suministran a un sitio de reacción (p. ej., área donde se ubica la muestra) en una solución o se inmovilizan dentro de un sitio de reacción. Los componentes de reacción pueden interactuar directa o indirectamente con la sustancia de interés.

35 En ejemplos particulares, las reacciones deseadas son detectadas ópticamente a través de un conjunto óptico. El conjunto óptico puede incluir un tren óptico de componentes ópticos que cooperen entre sí para dirigir las señales ópticas a un dispositivo de obtención de imágenes (p. ej., CCD, CMOS o tubos fotomultiplicadores). Sin embargo, en ejemplos alternativos, la región de la muestra puede posicionarse en adyacencia inmediata a un detector de actividad que detecte las reacciones deseadas sin el uso de un tren óptico. El detector de actividad puede ser capaz de detectar instancias, propiedades, calidades o características predeterminadas dentro de un volumen o área predefinidos. Por
40 ejemplo, un detector de actividad puede ser capaz de capturar una imagen del volumen o área predefinidos. Un detector de actividad puede ser capaz de detectar una concentración de iones dentro de un volumen predefinido de una solución o a lo largo de un área predefinida. Los ejemplos de detectores de actividad incluyen dispositivos cargados-acoplados (CCD, por sus siglas en inglés) (p. ej., cámaras de CCD); tubos fotomultiplicadores (PMT, por sus siglas en inglés); dispositivos o detectores de caracterización molecular, tales como aquellos usados con nanoporos; disposiciones de microcircuitos, tales como aquellas que se describen en la patente de EE. UU, n.º 7,595,883, y sensores fabricados con CMOS con transistores de efecto de campo (FET, por sus siglas en inglés), lo cual incluye transistores de efecto de campo químicamente sensibles (chemFET), transistores de efecto de campo con sensibilidad iónica (ISFET, por sus siglas en inglés) y/o transistores de efecto de campo metal-óxido-semiconductor (MOSFET, por sus siglas en inglés).

55 Como se usan en la presente memoria, las expresiones «elemento de iluminación» y «componentes ópticos» incluyen diversos elementos que afectan la propagación de señales ópticas. Por ejemplo, los componentes ópticos pueden redirigir, filtrar, dar forma, ampliar y/o concentrar las señales ópticas. Las señales ópticas que pueden verse afectadas incluyen las señales ópticas en una posición anterior con respecto a la muestra y las señales ópticas en una posición

posterior con respecto a la muestra. En un sistema de detección por fluorescencia, los componentes anteriores incluyen aquellos que dirigen la radiación de excitación hacia la muestra y los componentes posteriores incluyen aquellos que alejan la radiación de emisión de la muestra. Los componentes ópticos pueden ser, por ejemplo, reflectores, dicróicos, divisores de haces, colimadores, lentes, filtros, cuñas, prismas, espejos, detectores, y similares. Los componentes ópticos también incluyen filtros paso banda, cuñas ópticas y dispositivos ópticos similares a aquellos que se describen en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, la expresión «señales ópticas» o «señales de luz» incluye energía electromagnética capaz de ser detectada. La expresión incluye emisiones de luz de sustancias biológicas o químicas etiquetadas y también incluye luz transmitida refractada o reflejada por sustancias ópticas. Las señales ópticas o de luz, incluida la radiación de excitación que incide sobre la muestra y las emisiones de luz proporcionadas por la muestra, pueden tener uno o más patrones espectrales. Por ejemplo, más de un tipo de etiqueta puede excitarse en una sesión de obtención de imágenes. En esos casos, los diferentes tipos de etiquetas pueden excitarse mediante una fuente de luz de excitación común o pueden excitarse mediante fuentes de luz de excitación diferentes en diferentes momentos o al mismo tiempo. Cada tipo de etiqueta puede emitir señales ópticas con un patrón espectral diferente del patrón espectral de otras etiquetas. Por ejemplo, los patrones espectrales pueden tener diferentes espectros de emisión. Las emisiones de luz pueden filtrarse para detectar por separado las señales ópticas de otros espectros de emisión.

El elemento de iluminación y/o los componentes ópticos pueden tener posiciones fijas en el conjunto óptico o pueden ser móviles de manera selectiva. Como se usa en la presente memoria, cuando se usa la expresión «de manera selectiva» junto con «móvil» y términos similares, la expresión significa que la posición del componente óptico puede cambiarse de manera deseada. Al menos una de las ubicaciones y la orientación del componente óptico puede cambiarse. Por ejemplo, en ejemplos particulares, un espejo rotativo se mueve de manera selectiva para facilitar el enfoque de un sistema de obtención de imágenes óptico.

Las operaciones de análisis (a las que también se hace referencia como «sesiones de obtención de imágenes») incluyen un período de tiempo en el que se obtienen imágenes de al menos una parte de la muestra. Una muestra puede experimentar o someterse a múltiples sesiones de obtención de imágenes. Por ejemplo, una muestra puede someterse a dos sesiones de obtención de imágenes diferentes en donde cada sesión de obtención de imágenes intenta detectar señales ópticas de una o más etiquetas diferentes. Como ejemplo específico, un primer escaneo a lo largo de al menos una parte de una muestra de ácidos nucleicos puede detectar etiquetas asociadas a los nucleótidos A y C y un segundo escaneo a lo largo de al menos una parte de la muestra puede detectar etiquetas asociadas a los nucleótidos G y T. En los ejemplos de secuenciación, se pueden producir sesiones separadas en ciclos separados de un protocolo de secuenciación. Cada ciclo puede incluir una o más sesiones de obtención de imágenes. En otros ejemplos, la detección de señales ópticas en diferentes sesiones de obtención de imágenes puede incluir el escaneo de diferentes muestras. Diferentes muestras pueden ser del mismo tipo (p. ej., dos chips de micromatriz) o de diferentes tipos (p. ej., una celda de flujo y un chip de micromatriz).

Durante una operación de análisis, se observan señales ópticas proporcionadas por la muestra. Diversos tipos de obtención de imágenes pueden usarse con ejemplos que se describen en la presente memoria. Por ejemplo, los ejemplos que se describen en la presente memoria pueden utilizar un procedimiento de «paso y disparo» en el que se obtienen imágenes de regiones de un área de la muestra de manera individual. Los ejemplos también pueden configurarse para realizar una obtención de imágenes por epifluorescencia y/o una obtención de imágenes total-interna-por reflectancia-por fluorescencia (TIRF, por sus siglas en inglés). En otros ejemplos, el dispositivo de obtención de imágenes de la muestra es un sistema de escaneo de integración de retraso de tiempo (TDI, por sus siglas en inglés). Además, las sesiones de obtención de imágenes pueden incluir el «escaneo en línea» de una o más muestras de forma tal que se escanee una región focal lineal de luz a través de la/s muestra/s. Algunos métodos de escaneo en línea se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 7,329,860 y la pub. de pat. de EE. UU. n.º 2009/0272914. Las sesiones de obtención de imágenes también pueden incluir mover una región focal puntual de luz en un patrón reticular a través de la/s muestra/s. En ejemplos alternativos, las sesiones de obtención de imágenes pueden incluir detectar emisiones de luz que se generen, sin iluminación, y completamente en función de las propiedades de emisión de una etiqueta dentro de la muestra (p. ej., un componente radiactivo o quimioluminiscente en la muestra). En ejemplos alternativos, las celdas de flujo pueden montarse en un dispositivo de obtención de imágenes (p. ej., CCD o CMOS) que detecte las reacciones deseadas.

Como se usa en la presente memoria, el término «muestra» o «muestra de interés» incluye diversos materiales o sustancias de interés que experimentan una sesión de obtención de imágenes donde se observan señales ópticas del material o la sustancia. En ejemplos particulares, una muestra puede incluir sustancias biológicas o químicas de interés y, opcionalmente, un sustrato óptico o una estructura de apoyo que sostenga las sustancias biológicas o químicas. De esa manera, una muestra puede o no incluir un sustrato óptico o una estructura de apoyo. Como se usa en la presente memoria, la expresión «sustancias biológicas o químicas» puede incluir una variedad de sustancias biológicas o químicas adecuadas para someterse a una obtención de imágenes o examinación con los sistemas ópticos que se describen en la presente memoria. Por ejemplo, las sustancias biológicas o químicas incluyen biomoléculas, tales como nucleósidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, proteínas, enzimas, polipéptidos, anticuerpos, antígenos, ligandos, receptores, polisacáridos, carbohidratos, polifosfatos, nanoporos, organelos, capas lipídicas, células, tejidos, organismos y compuesto/s químico/s biológicamente activo/s tales como análogos o miméticos de las

especies mencionadas anteriormente. Otras sustancias químicas incluyen etiquetas que pueden usarse para la identificación, ejemplos de las cuales incluyen etiquetas fluorescentes y otras que se indicarán en mayor detalle más adelante.

5 Diferentes tipos de muestras pueden incluir diferentes sustratos ópticos o estructuras de apoyo que afecten la luz
 incidente de diferentes maneras. En ejemplos particulares, las muestras que hayan de detectarse pueden unirse a una
 o más superficies de un sustrato o una estructura de apoyo. Por ejemplo, las celdas de flujo pueden incluir uno o más
 canales de flujo. En las celdas de flujo, los canales de flujo pueden estar separados del entorno circundante por las
 10 capas superior e inferior de la celda de flujo. Por lo tanto, las señales ópticas que han de detectarse se proyectan
 desde el interior de la estructura de apoyo y pueden transmitirse a través de múltiples capas de material con diferentes
 índices de refracción. Por ejemplo, cuando se detectan señales ópticas de una superficie inferior interna de un canal
 de flujo y cuando se detectan señales ópticas desde encima del canal de flujo, las señales ópticas que se desea
 detectar pueden propagarse a través de un fluido con un índice de refracción, a través de una o más capas de las
 celdas de flujo con diferentes índices de refracción, y a través del entorno ambiente con un índice de refracción
 diferente.

15 Los sistemas y métodos que se indican en la presente memoria pueden usarse para detectar la presencia de una
 molécula diana particular en una muestra puesta en contacto con la micromatriz. Esto puede determinarse, por
 ejemplo, en función de la unión de la analito diana etiquetado con una sonda particular de la micromatriz o debido a
 una modificación dependiente de la diana de una sonda particular para incorporar, remover o alterar una etiqueta en
 la ubicación de la sonda. Cualquiera de varios ensayos puede usarse para identificar o caracterizar dianas mediante
 20 el uso de una micromatriz como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de solicitudes de patentes de EE. UU.
 n.º 2003/0108867; 2003/0108900; 2003/0170684; 2003/0207295; o 2005/0181394.

Además, los sistemas ópticos que se describen en la presente memoria pueden construirse para que incluyan diversos
 componentes y conjuntos como se describe en la solicitud PCT n.º PCT/US07/07991, titulada «System and Devices
 25 for Sequence by Synthesis Analysis», presentada el 30 de marzo de 2007 y/o para que incluyan diversos componentes
 y conjuntos como se describe en la publicación internacional n.º WO 2009/042862, titulada «Fluorescence Excitation
 and Detection System and Method», presentada el 26 de septiembre de 2008. En ejemplos particulares, los sistemas
 ópticos pueden incluir diversos componentes y conjuntos como se describe en la patente de EE. UU. n.º 7,329,860 y
 WO 2009/137435. Los sistemas ópticos también pueden incluir diversos componentes y conjuntos como se describe
 en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/638,770, presentada el 15 de diciembre de 2009.

30 En ejemplos particulares, se pueden usar métodos y sistemas ópticos que se describen en la presente memoria para
 la secuenciación de ácidos nucleicos. Por ejemplo, los protocolos de secuenciación mediante síntesis (SBS) son
 particularmente aplicables. En la SBS, se usan múltiples nucleótidos modificados con etiquetas fluorescentes para
 secuenciar múltiples agrupaciones de ADN amplificado (posiblemente millones de agrupaciones) presentes sobre la
 superficie de un sustrato óptico (p. ej., una superficie que define al menos parcialmente un canal en una celda de flujo).
 35 Las celdas de flujo pueden contener muestras de ácidos nucleicos para la secuenciación donde las celdas de flujo se
 ubican dentro de los contenedores de celdas de flujo adecuados. Las muestras para la secuenciación pueden adoptar
 la forma de moléculas de ácidos nucleicos individuales que se separan entre sí de manera de que sean poblaciones
 amplificadas y resolubles de manera individual de moléculas de ácidos nucleicos en forma de agrupaciones u otros
 40 elementos, o esferas que se unen a una o más moléculas de ácido nucleico. Por consiguiente, la secuenciación puede
 llevarse a cabo en una matriz tal como aquellas que se indicaron anteriormente en la presente. Los ácidos nucleicos
 pueden prepararse de forma tal que comprendan un cebador de oligonucleótido adyacente a una secuencia diana
 desconocida. Para iniciar el primer ciclo de secuenciación de SBS, se puede hacer fluir uno o más nucleótidos con
 45 etiquetas diferentes, y ADN polimerasa, etc., hacia el interior/a través de la celda de flujo mediante un subsistema de
 flujo de fluido (que no se muestra). Se puede añadir un solo tipo de nucleótido a la vez, o los nucleótidos usados en el
 procedimiento de secuenciación pueden diseñarse especialmente para que posean una propiedad de terminación
 reversible, lo cual permite que cada ciclo de la reacción de secuenciación se produzca en simultáneo en presencia de
 varios tipos de nucleótidos etiquetados (p. ej., A, C, T, G). Los nucleótidos pueden incluir restos de etiquetas
 50 detectables tales como fluoróforos. Cuando los cuatro nucleótidos se mezclan entre sí, la polimerasa es capaz de
 seleccionar la base correcta a incorporar y cada secuencia se extiende una sola base. Los nucleótidos no incorporados
 pueden quitarse mediante lavado al hacer fluir una solución de lavado a través de la celda de flujo. Uno o más láseres
 pueden excitar los ácidos nucleicos e inducir fluorescencia. La fluorescencia emitida por los ácidos nucleicos se basa
 en los fluoróforos de la base incorporada, y diferentes fluoróforos pueden emitir longitudes de onda diferentes de luz
 de emisión. Se puede añadir un reactivo de desbloqueo a la celda de flujo para remover grupos terminadores
 55 reversibles de las cadenas de ADN que se extendieron y detectaron. El reactivo de desbloqueo puede quitarse luego
 mediante lavado al hacer fluir una solución de lavado a través de la celda de flujo. Luego, la celda de flujo está lista
 para un ciclo adicional de secuenciación comenzando con la introducción de un nucleótido etiquetado como se indicó
 anteriormente. Las etapas fluidica y de detección pueden repetirse varias veces para completar una instancia de
 secuenciación. Se describen ejemplos de métodos de secuenciación, por ejemplo, en Bentley et ál., Nature 456:53-
 59 (2008), en los documentos WO 04/018497; US 7,057,026; WO 91/06678; WO 07/123744; US 7,329,492; US
 60 7,211,414; US 7,315,019; US 7,405,281, y US 2008/0108082.

En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes de la secuenciación o
 durante esta. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la amplificación mediante una amplificación de puente para formar

agrupaciones de ácidos nucleicos sobre una superficie. Se describen métodos de amplificación de puente útiles, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 5,641,658; la publ. de patente de EE. UU. n.º 2002/0055100; la patente de EE. UU. n.º 7,115,400; la publ. de patente de EE. UU. n.º 2004/0096853; la publ. de patente de EE. UU. n.º 2004/0002090; la publ. de patente de EE. UU. n.º 2007/0128624; y la publ. de patente de EE. UU. n.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos sobre una superficie es la amplificación en círculo rodante (RCA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, como se describe en Lizardi et ál., *Nat. Genet.* 19:225-232 (1998) y US 2007/0099208 A1. También se puede usar la PCR de emulsión en las esferas, por ejemplo, como se describe en Dressman et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 100:8817-8822 (2003), el documento WO 05/010145, o las publ. de patentes de EE. UU. n.º 2005/0130173 o 2005/0064460.

Otras técnicas de secuenciación que son aplicables para el uso de los métodos y sistemas que se indican en la presente memoria son la pirosecuenciación, la secuenciación de nanoporos y la secuenciación mediante ligación. Se describen ejemplos de técnicas y muestras de pirosecuenciación que son particularmente útiles en US 6,210,891; US 6,258,568; US 6,274,320 y Ronaghi, *Genome Research* 11:3-11 (2001). Se describen técnicas y muestras de nanoporos que también son útiles en Deamer et ál., *Acc. Chem. Res.* 35:817-825 (2002); Li et ál., *Nat. Mater.* 2:611-615 (2003); Soni et ál., *Clin Chem.* 53:1996-2001 (2007) Healy et ál., *Nanomed.* 2:459-481 (2007) y Cockroft et ál., *J. Am. Chem. Soc.* 130:818-820; y US 7,001,792. En particular, estos métodos utilizan etapas repetidas de suministro de reactivos. Un instrumento o método que se indica en la presente memoria puede configurarse con depósitos, válvulas, líneas de fluidos y otros componentes de fluidos junto con sistemas de control para aquellos componentes con el fin de introducir reactivos y detectar señales ópticas de acuerdo con un protocolo deseado como aquellos que se indican en las referencias citadas anteriormente. Se puede usar cualquiera de una variedad de muestras en estos sistemas tales como sustratos con esferas generadas mediante PCR de emulsión, sustratos con guías de onda de modo cero, sustratos con detectores de CMOS integrados, sustratos con nanoporos biológicos en bicapas lipídicas, sustratos de estado sólido con nanoporos sintéticos, y otros conocidos en la técnica. Esas muestras se describen en el contexto de diversas técnicas de secuenciación en las referencias citadas anteriormente y de manera adicional en los documentos US 2005/0042648; US 2005/0079510; US 2005/0130173; y WO 05/010145.

Los ejemplos de etiquetas que pueden detectarse de acuerdo con diversos ejemplos, por ejemplo, cuando se encuentran presentes sobre o dentro de una estructura de apoyo incluyen, de modo no taxativo, un cromóforo; luminóforo; fluoróforo; nanopartículas codificadas ópticamente; partículas codificadas con una rejilla de difracción; una etiqueta electroquimioluminiscente tal como Ru(bpy)₃²⁺; o un resto que pueda detectarse en función de una característica óptica. Los fluoróforos que pueden ser útiles incluyen, por ejemplo, complejos de lantanida fluorescentes, incluidos aquellos de Europio y Terbio, fluoresceína, rodamina, tetrametilrodamina, eosina, eritrosina, coumarina, metil-coumarinas, pireno, verde malaquita, Cy3, Cy5, estilbeno, amarillo lúcido, azul cascada TM, rojo Texas, tintes alexa, ficoeritina, bodipy, y otros conocidos en la técnica tales como aquellos que se describen en Haugland, *Molecular Probes Handbook*, (Eugene, OR) 6.ª edición; *The Synthesgen catalog* (Houston, TX.), Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2.ª ed., Plenum Press New York (1999), o WO 98/59066. En algunos ejemplos, un par de etiquetas puede ser excitable mediante una primera longitud de onda de excitación y otro par de etiquetas puede ser excitable mediante una segunda longitud de onda de excitación.

Si bien se proporcionan ejemplos con respecto a la detección de muestras que incluyen sustancias biológicas o químicas sostenidas por un sustrato óptico, se comprenderá que se pueden obtener imágenes de otras muestras mediante los ejemplos que se describen en la presente memoria. Otros ejemplos de muestras incluyen, de modo no taxativo, especímenes biológicos tales como células o tejidos, chips electrónicos tales como los que se usan en procesadores informáticos, y similares. Los ejemplos de algunas de las aplicaciones incluyen microscopía, escáneres satelitales, reprografía de alta resolución, adquisición de imágenes por fluorescencia, análisis y secuenciación de ácidos nucleicos, secuenciación de ADN, secuenciación mediante síntesis, obtención de imágenes de micromatrices, obtención de imágenes de micropartículas codificadas holográficamente y similares.

Compendio

De acuerdo con los ejemplos en la presente memoria, se proporciona un conjunto de cartucho para el uso con un instrumento de análisis de fluidos. El conjunto de cartucho comprende un alojamiento, que incluye una cámara de celda de flujo para recibir una celda de flujo, y una placa de pocillos con pocillos de líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos. La placa de pocillos incluye una estación de válvula, una estación de bomba y una estación de análisis de fluidos. La placa de pocillos incluye canales asociados a los pocillos, la estación de válvula, la estación de bomba y la estación de análisis de fluidos. Se proporciona un conjunto de bomba sobre la placa de pocillos en la estación de bomba. El conjunto de bomba controla el flujo de fluido a través de los canales entre la estación de bomba y la estación de análisis de fluidos. Se posiciona un conjunto de bomba rotativo sobre la placa de pocillos en la estación de válvula. El conjunto de válvula rotativo incluye un eje de rotor y una válvula de rotor posicionada para rotar alrededor de un eje de rotación y para acoplar de manera selectiva los pocillos a la estación de bomba. El eje de rotor tiene un extremo distal expuesto a través del alojamiento. El eje de rotor incluye una configuración de doble ranura en su extremo distal. La configuración de doble ranura tiene un primer y segundo conjunto de ranuras. El primer conjunto de ranuras forma una interfaz de accionamiento y el segundo conjunto de ranuras forma una interfaz de codificación de posición. La interfaz de codificación de posición es utilizada por el conjunto de accionamiento de válvula para rastrear una posición del eje de rotor.

Opcionalmente, el primer conjunto de ranuras representa ranuras exteriores que se extienden alrededor del exterior del extremo distal, en donde los lados laterales de las ranuras adyacentes se encuentran separados por un primer espacio predeterminado entre ranura y ranura. El espacio entre ranura y ranura corresponde a un patrón de ranuras en un eje de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula. El segundo conjunto de ranuras puede representar ranuras interiores formadas alrededor del interior de una cavidad proporcionada en el extremo distal del eje de rotor. Las ranuras interiores pueden tener lados laterales en ángulo de forma tal que los lados laterales adyacentes formen un ángulo no paralelo predeterminado entre sí. Los lados laterales adyacentes pueden unirse en una parte inferior para formar compartimientos para recibir ranuras de acoplamiento en un eje de accionamiento del conjunto de accionamiento de válvula.

Opcionalmente, la válvula de rotor puede montarse en un extremo proximal del eje de rotor a través de una brida de acoplamiento. La brida de acoplamiento puede permitir una cantidad predeterminada de movimiento de inclinación entre la válvula de rotor y el eje de rotor. La válvula de rotor puede incluir una base de rotor con una o más salientes posicionadas alrededor de un eje proximal del eje de rotor. La brida de acoplamiento puede mantenerse entre las salientes y el extremo proximal del eje de rotor. La válvula de rotor puede incluir una cara de acoplamiento de la placa de pocillos con un puerto central y un puerto radial. La válvula de rotor puede incluir un canal orientado para extenderse en una dirección radial hacia afuera desde el puerto central hasta el puerto radial.

Opcionalmente, el puerto central puede alinearse para que corresponda con un eje de rotación del eje de rotor y alinearse con un puerto de alimentación central en la placa de pocillos. La válvula de rotor puede rotar alrededor del eje de rotación para alinear el puerto radial con un puerto de pocillo correspondiente. La válvula rotativa puede incluir una cara de acoplamiento de la placa de pocillos formada con un anillo de interfaz sobre ella. El anillo de interfaz puede extenderse alrededor de un perímetro de la cara de acoplamiento de la placa de pocillos. El conjunto de cartucho puede comprender además una tapa de la válvula que incluya una cavidad interior para recibir de manera rotativa la válvula rotativa. La tapa de válvula puede incluir uno o más brazos de enganche para fijar la tapa de la válvula a los pocillos y hacia abajo contra la placa de pocillos. Un elemento de desviación puede encontrarse dentro de la cavidad interior y puede aplicar una fuerza de desviación contra la válvula rotativa para mantener una interfaz sellada entre los puertos en la válvula rotativa y los puertos en la placa de pocillos.

Opcionalmente, el conjunto de bomba puede incluir un émbolo con un extremo de accionamiento y una superficie de desviación ubicada en extremos opuestos del émbolo. El extremo de accionamiento y la superficie de desviación pueden exponerse en las superficies superior e inferior del alojamiento de forma tal que las fuerzas de desviación y accionamiento unidireccionales correspondientes se apliquen allí en conexión con el movimiento del émbolo en un movimiento de oscilación. El émbolo puede tener un brazo de accionamiento y un brazo de émbolo unidos entre sí a través de un segmento de puente en forma de U y pueden formarse juntos en una estructura monolítica. Los brazos de accionamiento y de émbolo pueden recibirse dentro de postes de apoyo ubicados en la placa de pocillos. El émbolo puede comprender un brazo de émbolo y un elemento de émbolo moldeados juntos a partir de materiales diferentes. El elemento de émbolo puede formarse en un extremo frontal del brazo de émbolo. El elemento de émbolo puede moverse dentro del poste de apoyo correspondiente para formar estados de presión alta y baja en la estación de bombeo.

Opcionalmente, la estación de bomba puede incluir un segmento de canal dividido funcionalmente en un segmento de preparación, un segmento de descarga y un segmento de trabajo de bomba, todos los cuales se forman de manera continua entre sí para soportar el flujo de fluido en cualquier dirección. La estación de bomba puede incluir un área de trabajo intercalada entre un par de válvulas de pinza ubicadas en una posición anterior y posterior con respecto al área de trabajo. El conjunto de bomba puede comprender un émbolo alineado con el área de trabajo. El émbolo puede tener un movimiento de oscilación con respecto al área de trabajo para introducir estados de presión alta y baja. El conjunto de bomba puede comprender además pernos de presión alineados con las válvulas de pinza. Los pernos de presión pueden moverse de manera alternada para abrir y cerrar las válvulas de pinza. Se puede proporcionar una unidad perforadora en el alojamiento, posicionada cerca de los pocillos. La unidad perforadora puede incluir un elemento perforador. La unidad perforadora puede moverse hasta una posición de perforación donde el elemento perforador perfora una cubierta para el pocillo correspondiente.

Opcionalmente, el alojamiento puede incluir una cubierta con una abertura de acceso perforadora que proporcione a un instrumento acceso a un extremo superior de la unidad perforadora. La unidad perforadora puede incluir una estructura con forma tubular cónica con una plataforma inferior, un segmento intermedio y una brida superior, en donde al menos una de las plataformas inferiores o la brida superior incluya elementos perforadores distribuidos de manera predeterminada. Los elementos perforadores pueden disponerse para alinearse con los pocillos en la placa de pocillos. Una unidad perforadora puede tener una plataforma que se ajuste sobre el eje de rotor. La plataforma puede incluir elementos de indexación que se acoplen con elementos de acoplamiento sobre el conjunto de válvula rotativo para ubicar la unidad perforadora en una orientación de rotación predeterminada con respecto al eje de rotor con el fin de alinear elementos perforadores con pocillos correspondientes.

Opcionalmente, la placa de pocillos puede incluir puertos de transición de pocillos dispuestos en un patrón predeterminado correspondiente al conjunto de válvula rotativo. La placa de pocillos puede incluir puertos de descarga de pocillos alineados con los pocillos correspondientes. La placa de pocillos puede incluir canales de descarga de pocillos que se extiendan entre puertos de descarga de pocillos correspondientes y puertos de transición de pocillos.

5 La placa de pocillos puede incluir una base con superficies superior e inferior, al menos una de las cuales incluya los canales. Los canales pueden incluir canales de lados abiertos. La base puede unirse a una capa de apoyo para cerrar los canales de lados abiertos. La placa de pocillos puede incluir una ventana de interfaz óptica, proporcionada dentro de la estación de análisis óptico. Un lado superior de la placa de pocillos puede incluir un elemento de límite de inserción para acoplar un elemento de iluminación en un instrumento. El elemento de límite de inserción puede representar una o más salientes que se proporcionen alrededor de la ventana de interfaz óptica. Las salientes pueden definir una tolerancia Z entre un elemento de iluminación y la ventana de interfaz óptica.

10 De acuerdo con los ejemplos en la presente memoria, se proporciona un sistema de fluidos que comprende un conjunto de cartucho que tiene un alojamiento que incluye una cámara de iluminación y una placa de pocillos. La placa de pocillos se mantiene dentro del alojamiento y tiene pocillos de líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos. La placa de pocillos incluye una estación de análisis de fluidos alineada con la cámara de iluminación. La placa de pocillos incluye una ventana de interfaz y puertos de interfaz ubicados en la estación de análisis de fluidos. Un cartucho de celda de flujo tiene una estructura que contiene un circuito de análisis en él. La estructura incluye una ventana de celda de flujo alineada con el circuito de análisis. La estructura incluye puertos de celda de flujo en acoplamiento de fluidos con un área activa en el circuito de análisis. El alojamiento incluye una cámara de celda de flujo para recibir el cartucho de celda de flujo. La cámara de celda de flujo para posicionar el cartucho de celda de flujo en la estación de análisis de fluidos con la ventana de celda de flujo y los puertos alineados con la ventana de interfaz y los puertos correspondientes, respectivamente.

20 Opcionalmente, la cámara de celda de flujo puede incluir rieles laterales y un tope final, al menos uno de los cuales tiene un límite de extremo para posicionar el cartucho de celda de flujo, cuando se encuentra en una posición de carga completa, en un punto de dato predeterminado de forma tal que la ventana de celda de flujo y los puertos se alineen con la ventana de interfaz y los puertos correspondientes, respectivamente. La cámara de celda de flujo puede incluir un brazo de desviación que pueda orientarse para extenderse a lo largo de al menos uno de los rieles laterales. El brazo de desviación puede extenderse hacia adentro hacia la cámara de celda de flujo y para aplicar una fuerza de desviación lateral sobre el cartucho de celda de flujo para mantener el cartucho de celda de flujo en el punto de dato predeterminado. El brazo de desviación puede incluir un elemento de enganche posicionado para el ajuste con una muesca proporcionada en un lado lateral del cartucho de celda de flujo. El elemento de enganche puede mantener el cartucho de celda de flujo en un punto de dato X en relación con un sistema de coordenadas XYZ (como se describe en la presente memoria).

30 Opcionalmente, el cartucho de celda de flujo puede incluir estructuras superior e inferior. La estructura superior puede incluir la ventana de celda de flujo y puertos. La estructura superior puede incluir una saliente que se extienda hacia arriba desde la estructura superior una altura predeterminada para definir un punto de dato Z en relación con un sistema de coordenadas XYZ. El cartucho de celda de flujo puede incluir juntas formadas de manera monolítica por un material elastomérico. La placa de pocillos puede incluir una estación de válvula, una estación de bomba y canales de interfaz. Los canales de interfaz pueden proporcionar una primera vía de fluidos entre la estación de válvula y uno de los puertos de interfaz y una segunda vía de fluidos entre la estación de bomba y uno de los puertos de interfaz. La cámara de iluminación puede orientarse para extenderse a lo largo de un eje de iluminación que puede extenderse a través de la ventana de interfaz, la ventana de celda de flujo y el área activa dentro del circuito de análisis.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1A ilustra una vista en perspectiva superior frontal de un conjunto de cartucho formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 1B ilustra una vista en perspectiva inferior del conjunto de cartucho de la Figura 1A de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

45 La Figura 1C ilustra una vista en perspectiva frontal de componentes internos dentro del conjunto de cartucho de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 1D ilustra una vista en perspectiva superior de una bandeja de desperdicios que se monta debajo de la placa de pocillos y forma parte del alojamiento del conjunto de cartucho de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

La Figura 1E ilustra una vista en perspectiva frontal de una parte del conjunto de cartucho y un cartucho de celda de flujo alineado con la cámara de celda de flujo de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

50 La Figura 1F ilustra una vista en planta inferior de la cámara de celda de flujo con un cartucho de celda de flujo insertado en ella de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 2A ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de válvula rotativo formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

55 La Figura 2B ilustra una vista en perspectiva ampliada del extremo distal del eje de rotor de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

La Figura 2C ilustra una vista de corte lateral del conjunto de válvula rotativo que incluye el eje de válvula de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

La Figura 2D ilustra una vista en perspectiva superior de la válvula de rotor formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

5 La Figura 2E ilustra una vista en planta inferior de la válvula de rotor formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 2F ilustra una vista en perspectiva lateral del eje de rotor y la válvula de rotor con la tapa de rotor removida de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

10 La Figura 3A ilustra una vista en perspectiva inferior de la unidad perforadora formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 3B ilustra una vista superior de una parte de la unidad perforadora cuando se instala sobre el conjunto de válvula rotativo de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 3C ilustra el conjunto de válvula rotativo con la unidad perforadora removida para ilustrar mejor el eje de válvula de acuerdo con un ejemplo en la presente.

15 La Figura 4A ilustra una vista inferior de una parte del conjunto de cartucho para ilustrar la cámara de iluminación en más detalle de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

La Figura 4B ilustra una vista de corte lateral modelo a través de las diversas estructuras proporcionadas en la estación de análisis de fluidos una vez que se inserta un cartucho de celda de flujo y se inserta un elemento de iluminación en la cámara de iluminación de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

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

La Figura 5B ilustra canales de flujo proporcionados sobre la superficie trasera de la base de la placa de pocillos de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

25 La Figura 5C ilustra una vista en planta inferior de una parte de la base para proporcionar una vista más detallada de la estación de análisis de fluidos sobre la superficie trasera de la placa de pocillos de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

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

30 La Figura 5E ilustra una parte ampliada de la superficie inferior de la base cerca de la estación de válvula de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

La Figura 6A ilustra una vista en planta superior de la estación de bomba sobre la placa de pocillos de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

35 La Figura 6B ilustra una vista lateral de un émbolo proporcionado dentro de la bomba de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 6C ilustra una vista lateral ampliada del elemento de émbolo tal como se monta en el brazo de émbolo de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 6D ilustra una vista de corte lateral de la estación de bomba para ilustrar mejor la operación de bombeo de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

40 La Figura 6E ilustra una vista en perspectiva lateral ampliada de una parte del émbolo insertada en el poste de apoyo de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 6F ilustra una vista en perspectiva del eje de apoyo para recibir el brazo de émbolo de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

45 La Figura 7 ilustra un diagrama de bloques de una parte de un instrumento de fluidos utilizado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

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

La Figura 9A ilustra una vista en perspectiva superior de un cartucho de celda de flujo formado de acuerdo con un

ejemplo en la presente memoria.

La Figura 9B ilustra una vista ampliada de una parte de la estructura superior para ilustrar mejor una interfaz de fluidos óptica (O-F) con respecto al cartucho de celda de flujo de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

5 La Figura 9C ilustra una vista en perspectiva inferior del cartucho de celda de flujo de la Figura 9A de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria.

La Figura 9D ilustra una vista superior de una parte de una placa de circuitos impresa proporcionada dentro del cartucho de celda de flujo formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

La Figura 9E ilustra una vista inferior de la placa de circuitos impresa de la Figura 9D formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria.

10 **Descripción detallada**

Vista general del conjunto de cartucho

15 La Figura 1A ilustra una vista en perspectiva superior frontal de un conjunto de cartucho 100 formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. A modo de ejemplo, el conjunto de cartucho 100 puede representar un conjunto de cartucho de SBS. El conjunto de cartucho 100 incluye un alojamiento que se ha de insertarse en un instrumento microfluídico. Si bien los ejemplos en la presente memoria se describen en conexión con sistemas, instrumentos y cartuchos microfluídicos, opcionalmente se pueden implementar ejemplos con sistemas de fluidos que puedan no considerarse sistemas, instrumentos, cartuchos, etc., «micro» fluídicos. El alojamiento incluye una base 101 y una cubierta 102. La cubierta 102 incluye una superficie de acoplamiento del instrumento 104 que incluye aberturas para exponer componentes internos que se acoplan con múltiples componentes del instrumento que se describirán más adelante en mayor detalle. Durante la operación, el conjunto de cartucho 100 se posiciona cerca de un instrumento que se acopla física, óptica y eléctricamente al conjunto de cartucho 100 en conexión con la realización de una operación de fluidos. El conjunto de cartucho 100 incluye una cara frontal 106 que incluye una cámara de celda de flujo 108 para recibir una celda de flujo en conexión con la realización de una operación de fluidos.

25 De acuerdo con los ejemplos en la presente memoria, el conjunto de cartucho 100 incluye diversos subconjuntos que incluyen un conjunto de válvula rotativo 200 (que se describirá más adelante en mayor detalle en conexión con las Figuras 2A-2D), una unidad perforadora 300 (que se describirá más adelante en mayor detalle en conexión con las Figuras 3A-3D), una cámara de iluminación 400 (que se describirá más adelante en mayor detalle en conexión con la Figura 4) y un conjunto de bomba de jeringa 500 (que se describirá más adelante en mayor detalle en conexión con las Figuras 6A-6C).

30 La cubierta 102 incluye un pocillo de eje 116 que expone un eje de válvula dentro del conjunto de válvula rotativo 200. La cubierta 102 también incluye aberturas de acceso perforadoras 122 que proporcionan al instrumento acceso a un extremo superior de la unidad perforadora 300 en conexión con las operaciones que se describen en la presente memoria. Durante la operación, un eje de accionamiento en el instrumento se acopla físicamente al eje de válvula del conjunto de válvula rotativo 200 para controlar el movimiento del conjunto de válvula rotativo 200. La cubierta 102 incluye aberturas de acceso perforadoras 122 que proporcionan a uno o más ejes perforadores en el instrumento acceso a un extremo superior de la unidad perforadora 300 en conexión con una operación de perforación de lámina de pocillo. A modo de ejemplo, se pueden proporcionar múltiples aberturas de acceso perforadoras 122 de manera distribuida a través de un extremo superior de la unidad perforadora 300 con el fin de mantener el movimiento plano de la unidad perforadora 300 cuando se activa. Un pocillo de muestras 124 se proporciona cerca de la cara frontal 106. El pocillo de muestras 124 ha de recibir una cantidad de interés de muestra que ha de ser analizada por el instrumento. Un elemento de calentamiento 125 puede proporcionarse cerca del pocillo de muestras 124 para ajustar la temperatura de las muestras entrantes según se desee (p. ej., para un precalentamiento). Una abertura de acceso a la bomba 123 se proporciona en la superficie superior 104 de la cubierta 102. La abertura de acceso a la bomba 123 ha de permitir que un elemento de desviación dentro del instrumento se acople con una superficie de acoplamiento de resorte 542 sobre un émbolo del conjunto de bomba 500. Por ejemplo, el elemento de desviación puede ser un resorte de onda de metal, un resorte elastomérico u otra estructura que proporcione una cara uniforme.

35 La Figura 1B ilustra una vista en perspectiva inferior del conjunto de cartucho 100 de la Figura 1A. En la Figura 1B, se proporciona un cartucho de celda de flujo 900 dentro de la cámara de celda de flujo 108. El conjunto de cartucho 100 incluye una superficie inferior 110 con un área de acceso al cartucho de celda de flujo 112 que expone partes de interés en el cartucho de celda de flujo 900, tales como una matriz de almohadillas de contacto eléctrico 950 y una abertura 944, para recibir un elemento calentador. La superficie inferior 110 también incluye un par de aberturas de pernos de presión 114 y una abertura de accionamiento de bomba 116. Las aberturas de pernos de presión 114 exponen pernos de presión dentro de la bomba 500. Como se explica en la presente memoria, los pernos de presión se acoplan a ejes de accionamiento de la válvula dentro del instrumento para abrir y cerrar válvulas de pinza correspondientes en conexión con el control del flujo de fluidos. La abertura de accionamiento de bomba 116 expone un extremo proximal 548 de un eje de válvula 546 dentro de la bomba 500. Como se explica en la presente memoria, el eje de válvula 546 se acopla a un eje de accionamiento de bomba dentro del instrumento para introducir una acción de bombeo en conexión con el control del flujo de fluidos. La superficie inferior 110 también incluye una abertura 118

para exponer un puerto de descarga de desperdicios perforable 120 que se utiliza para drenar fluidos usados de un recipiente de desperdicios dentro del conjunto de cartucho 100.

La Figura 1C ilustra una vista en perspectiva frontal de componentes internos dentro del conjunto de cartucho 100 de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. Como se muestra en la Figura 1C, el conjunto de cartucho 100 incluye un conjunto de válvula rotativo 200 montado de manera rotativa sobre una placa de pocillos 150 en una estación de operación de válvula. Un conjunto de bomba de jeringa 500 se monta sobre la placa de pocillos 150 en una estación de bombeo. La placa de pocillos 150 incluye una base 152 (p. ej., un plato generalmente plano) con múltiples pocillos de reactivos 154, 156 formados con la base 152 y que se extienden hacia arriba desde esta. Los pocillos de reactivos 154, 156 se proporcionan en diversas posiciones que rodean al menos parcialmente el conjunto de válvula rotativo 200. Los pocillos de reactivos han de recibir cantidades deseadas de líquidos. Opcionalmente, los pocillos 154, 156 pueden incluir muestras y otros líquidos. Como se explica en la presente memoria, el conjunto de válvula rotativo 200 acopla de manera selectiva los pocillos de reactivos 154, 156 (a los que se hace referencia generalmente como «pocillos de líquidos») a la estación de análisis de fluidos 170.

Los pocillos de reactivos 154, 156 pueden estar formados por diferentes áreas de corte transversal y tener diferentes alturas que se extiendan sobre la base 152 para definir diferentes volúmenes de pocillos para recibir una cantidad deseada de líquido para el reactivo correspondiente. Opcionalmente, se puede utilizar uno o más de los pocillos 154, 156 como pocillos de solución de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria. Los pocillos 154, 156 incluyen extremos de relleno 158, 160 abiertos para recibir una cantidad deseada de líquido durante una operación de relleno. Una vez que la cantidad deseada de líquido se añade a los pocillos 154, 156, los extremos de relleno 158, 160 se cubren con una lámina u otra cubierta de sellado para formar un volumen hermético dentro de cada uno de los pocillos 154, 156. Si bien no es visible en la Figura 1C, los pocillos 154, 156 incluyen uno o más puertos de descarga proporcionados en el fondo de los mismos. Durante la operación, la cubierta se perfora para permitir que ingrese aire en uno o más de los volúmenes de pocillos, lo cual permite que el líquido fluya libremente (p. ej., a través de gravedad o bajo presión) a través de los puertos de descarga hacia la estación de análisis de fluidos 170 bajo el control de la válvula rotativa 200 y el conjunto de bomba 500.

La Figura 1D ilustra una vista en perspectiva superior de una bandeja de desperdicios 130 que se monta debajo de la placa de pocillos 150 y forma parte del alojamiento del conjunto de cartucho 100. La bandeja de desperdicios incluye un volumen de recolección de desperdicios 131 que abarca un área debajo de una parte relativamente grande de la placa de pocillos 150. A modo de ejemplo, la bandeja de desperdicios 130 se ubica debajo del conjunto de válvula rotativo 200 y al menos una parte de los pocillos 154, 156. La bandeja de desperdicios 130 incluye una protuberancia 132 que se extiende alrededor de un perímetro de la misma y se sella a una superficie de acoplamiento (p. ej., sobre la superficie inferior de la placa de pocillos 150). La protuberancia 132 puede incluir orificios de ventilación 133 en las esquinas de la misma que se comuniquen con aberturas a través de la placa de pocillos 150. Los orificios de ventilación 133 permiten que se descargue aire desde el volumen 131 a medida que ingresan desperdicios líquidos en el volumen 131. Los orificios de ventilación 133 se posicionan encima del área en la que se mantiene el líquido para prevenir fugas. Los orificios de ventilación 133 se distribuyen para permitir que el conjunto de cartucho 100 se incline ligeramente durante la operación de forma tal que al menos uno de los orificios de ventilación 133 siempre podrá usarse como una entrada de aire. Los orificios de ventilación 133 permiten que el tamaño de la bandeja de desperdicios 130 se limite ya que se permite que los desperdicios líquidos salpiquen hacia arriba hasta la superficie de los orificios de ventilación 133 sin fugas. Los orificios de ventilación 133 pueden estar formados por un material poroso, tal como polipropileno, polietileno o politetrafluoroetileno expandido.

La bandeja de desperdicios 130 también incluye una región de embudo 134 y un tubo de descarga 135. La región de embudo 134 termina en un área de saliente 136 que se comunica con una abertura al tubo 135. El extremo inferior del tubo 135 se cierra inicialmente con una cubierta. Para vaciar la bandeja de desperdicios 130, la cubierta 136 puede perforarse y el conjunto de cartucho 100 (incluida la bandeja de desperdicios 130) inclinarse con la región de embudo 134 en el punto más bajo de este. Los desperdicios líquidos fluyen a través de la región de embudo 134 sobre el área de saliente 136 y fuera del tubo 135.

Cámara de celda de flujo

La Figura 1E ilustra una vista en perspectiva frontal de una parte del conjunto de cartucho 100 y un cartucho de celda de flujo 900 alineado con la cámara de celda de flujo 108. La cámara de celda de flujo 108 incluye un elemento de llave 109 que puede tener la forma de un canal y proporcionarse en la superficie inferior de la cámara de celda de flujo 108. El elemento de llave 109 tiene una forma y dimensiones tales para recibir un elemento de llave correspondiente (p. ej., el separador 914 de la Figura 9C) en una parte inferior del cartucho de celda de flujo 900 para garantizar que el cartucho de celda de flujo 900 se cargue en la dirección y orientación correctas. La cámara de celda de flujo 108 incluye los rieles laterales 413 y las paredes superior e inferior 451 y 453. El cartucho 900 se inserta en una dirección de carga 9A.

La Figura 1F ilustra una vista en planta inferior de la cámara de celda de flujo 108 con un cartucho de celda de flujo 900 insertado en ella de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. El cartucho de celda de flujo 900 se inserta en la cámara de celda de flujo 108 hasta una posición completamente cargada en la Figura 1F. Como se describe en la presente memoria, en mayor detalle en conexión con las Figuras 9A-9E, el cartucho de celda de flujo 900 incluye

un extremo de carga 908 y bordes laterales 912. El extremo de carga 908 incluye un poste de referencia 923, mientras que al menos uno de los bordes laterales 912 incluye uno o más postes de referencia laterales 925. Un borde lateral opuesto 912 incluye una muesca 927. Un lado inferior del cartucho de celda de flujo 900 incluye aberturas para exponer un espacidor de calor 957 y las almohadillas de contacto 950.

5 La cámara de celda de flujo 108 incluye superficies superior e inferior, y rieles de los lados laterales 413 que se extienden en paralelo entre sí a lo largo de lados laterales opuestos de la cámara 108. Un tope final 417 se proporciona en la profundidad más interna de la cámara 108. Las superficies superior e inferior, los rieles de los lados laterales 413 y el tope final 417 se posicionan para orientar el cartucho de celda de flujo 900 hacia puntos de datos predeterminados (p. ej., puntos de referencia a los que se hace referencia como «punto de dato X», «punto de dato Y» y «punto de dato Z») en relación con un sistema de coordenadas (p. ej., un sistema de coordenadas XYZ). El tope final 417 incluye un limitador de extremo 414 proporcionado en una posición deseada a lo largo del tope final 417. El limitador de extremo 414 se alinea con un poste de referencia 923 proporcionado en el extremo de carga 908. Uno de los rieles laterales 413 incluye límites laterales 420 que se extienden hacia adentro hacia la cámara de celda de flujo 108. Los límites laterales 420 se alinean con el poste de referencia lateral 923. El riel lateral opuesto 413 incluye un brazo de desviación 422 que se orienta para extenderse a lo largo del riel lateral 413 y para aplicar una fuerza de desviación lateral en la dirección de la flecha 1E. El brazo de desviación 422 incluye un elemento de enganche 424 en su extremo distal. El elemento de enganche 424 tiene una forma tal que cabe en la muesca 927 en el borde lateral 912.

20 Durante una operación de carga, el extremo de carga 908 se inserta en la cámara de celda de flujo 108 hasta que el poste de referencia 923 colinda firmemente con un elemento de límite en la cámara de celda de flujo 108 para definir un límite de movimiento en la dirección de carga 9A. A medida que se inserta el cartucho de celda de flujo 900, el brazo de desviación 422 se desplaza a lo largo del borde lateral 912 que incluye la muesca 927 hasta que el elemento de enganche 424 cabe dentro de la muesca 927. El brazo de desviación 422 aplica una fuerza lateral en la dirección de la flecha 1E (también representa una fuerza de posicionamiento lateral) para desplazar el cartucho de celda de flujo 900 en la dirección lateral (correspondiente al eje Y) hasta que los postes de referencia laterales 923 se acoplan a los límites laterales 420. Los límites laterales de la cámara de celda de flujo 108 definen un límite de movimiento en la dirección Y lateral. El brazo de desviación mantiene el cartucho de celda de flujo 900 en la posición Y deseada (correspondiente a un punto de dato Y). El elemento de enganche 424 dentro de la muesca 927 en una posición predefinida para mantener el cartucho de celda de flujo 900 en la posición X deseada (correspondiente a un punto de dato X).

35 La cámara de celda de flujo 108 permite una disposición a presión para el cartucho de celda de flujo 900. Al permitir que el cartucho de celda de flujo 900 se inserte en el conjunto de cartucho 100 y se remueva de este, los ejemplos en la presente memoria permiten que el cartucho de celda de flujo se controle y transporte por separado con respecto a los reactivos y las muestras. Además, al separar el cartucho de celda de flujo 900 de los reactivos, los ejemplos en la presente memoria permiten separar los flujos de trabajo de fabricación. Además, los ejemplos en la presente memoria permiten que los cartuchos de celda de flujo se mezclen y coincidan con diversas combinaciones de reactivos, volúmenes de reactivos y tamaños de cartuchos de celdas de flujo. Por ejemplo, un protocolo puede utilizar volúmenes más grandes de determinados reactivos, mientras que otro protocolo utiliza una cantidad más grande de diferentes reactivos, pero en menores volúmenes. Los diversos criterios para la cantidad y el volumen de reactivos pueden ser cumplidos por diferentes conjuntos de cartucho, mientras que cualquiera de los conjuntos de cartucho que anteceden son capaces de utilizar el mismo cartucho de celda de flujo. Como ejemplo adicional, se puede utilizar el mismo tipo de conjunto de cartucho con diferentes protocolos que tengan diferentes requisitos dentro del circuito de análisis. Por ejemplo, un protocolo puede utilizar un circuito de análisis que tenga un espacio de utilización óptico grande, mientras que otro protocolo puede utilizar un circuito de análisis que tenga un espacio de utilización óptico más pequeño. Además, algunos protocolos pueden utilizar circuitos de análisis que tengan interconexiones y elementos electrónicos más complejos, en comparación con otros circuitos de análisis, mientras que cualquiera de los circuitos de análisis que anteceden puede plasmarse dentro de un cartucho de celda de flujo con una envoltura general común que quepa dentro del mismo conjunto de cartucho.

50 Los ejemplos que se describen en la presente memoria proporcionan una interfaz con una altura pequeña (p. ej., una altura minimizada) entre el circuito de análisis y la fuente de luz dentro del elemento de iluminación del instrumento.

Unidad perforadora

55 Se proporciona una unidad perforadora 300 en el alojamiento, posicionada cerca de los pocillos 154, 156. La unidad perforadora 300 se mueve hasta una posición de perforación donde elementos perforadores perforan una lámina o cubierta para el(los) pocillo(s) correspondiente(s) 154, 156. En el ejemplo de la Figura 3A, la unidad perforadora 300 se monta sobre el conjunto de válvula rotativo 200 y es controlada durante la operación por el instrumento para perforar uno o más de los pocillos 154, 156.

60 La Figura 3A ilustra una vista en perspectiva inferior de la unidad perforadora 300 formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La unidad perforadora 300 se ilustra con un recorte parcial para presentar mejor la estructura general en su interior. La unidad perforadora 300 incluye una estructura 306 con forma tubular cónica con una plataforma inferior 302, un segmento intermedio 308 y una brida superior 310. La plataforma 302, el segmento 308 y

la brida 310 se forman de manera monolítica. La plataforma inferior 302 incluye múltiples elementos perforadores 312 distribuidos de manera predeterminada alrededor de la plataforma 302. En el ejemplo de la Figura 3A, los elementos perforadores 312 se disponen en un patrón circular. La brida superior 310 también incluye elementos perforadores 314 proporcionados sobre una superficie inferior suya y que sobresalen en una dirección común con los elementos perforadores 312. Los elementos perforadores 314 se distribuyen alrededor de la brida superior 310 de manera predeterminada, tal como en un patrón circular.

Durante la operación, la unidad perforadora 300 es activada por un conjunto accionador perforador en el instrumento. Por ejemplo, con respecto a la Figura 1A, el instrumento puede extender uno o más ejes perforadores a través de los puertos de acceso perforadores 122 en la cubierta 102. Los ejes perforadores empujan hacia abajo en una dirección de perforación 318 para forzar la unidad perforadora 300 hacia abajo, mediante lo cual se accionan los elementos perforadores 312, 314 a través de la lámina/cubierta sobre los pocillos correspondientes 154, 156. Los ejes perforadores se distribuyen para aplicar de manera uniforme la fuerza perforadora a la unidad perforadora 300.

De acuerdo con al menos un ejemplo, los elementos perforadores 312, 314 se forman con un corte transversal en forma de X para facilitar la perforación de la lámina/cubierta y proporcionar ventilación a través de la lámina/cubierta. El corte transversal con forma de X permite que ingrese aire en el volumen de pocillo correspondiente incluso mientras los elementos perforadores 312, 314 se extienden a través de la lámina/las cubiertas.

En el ejemplo de la Figura 3A, la mayoría de los elementos perforadores 312, 314 tiene una longitud generalmente común. Sin embargo, opcionalmente, diversos de los elementos perforadores 312, 314 pueden ser más largos o más cortos, como se muestra con el elemento perforador 314A. Haciendo referencia en conjunto a las Figuras 1C y 3A, los elementos perforadores 312, 314 se posicionan para alinearse con los pocillos correspondientes 154, 156. En el ejemplo de las Figuras 1C y 3A, los elementos perforadores 312, 314 tienen generalmente una longitud común para perforar cada uno de los pocillos correspondientes 154, 156 al mismo tiempo cuando se activa el elemento perforador 300. Opcionalmente, la unidad perforadora 300 puede ser operada (por el conjunto accionador perforador) como un sistema perforador en múltiples etapas de forma tal que solamente una parte de los elementos perforadores 312, 314 perfore pocillos correspondientes 154, 156 durante una primera operación perforadora, mientras que una parte diferente de los elementos perforadores 312, 314 perfora pocillos correspondientes 154, 156 durante una segunda operación perforadora. Por ejemplo, los elementos perforadores 312 pueden tener una forma más larga que los elementos perforadores 314 de forma tal que los elementos perforadores 312 perforen láminas correspondientes durante la primera operación perforadora y los elementos perforadores 314 perforen láminas correspondientes durante la segunda operación perforadora.

La plataforma inferior 302 incluye un borde interno 326 que se forma alrededor de la abertura 304. El borde 326 incluye múltiples elementos de indexación 322 proporcionados alrededor de la abertura 304. Los elementos de indexación 322 se acoplan con elementos de acoplamiento sobre el conjunto de válvula rotativo 200 para ubicar la unidad perforadora 300 en una orientación de rotación predeterminada con respecto al eje de rotor 202 con el fin de alinear los elementos perforadores 312, 314 con pocillos correspondientes 154, 156. Los elementos de indexación 322 incluyen una o más muescas 324 que se proporcionan alrededor del borde interno 326. El borde 326 sobresale ligeramente hacia arriba hacia una parte interior de la estructura 306 hacia la brida superior 310. Las muescas 324 se distribuyen en un patrón predeterminado alrededor de la abertura 304. Las muescas 324 se alinean con salientes o dientes que se proporcionan sobre el conjunto de válvula rotativo 200 (como se describirá más adelante en mayor detalle). En el ejemplo de la Figura 3A, las muescas 324 se posicionan de manera relativamente uniforme alrededor del perímetro de la abertura 304. De manera adicional o alternativa, más o menos muescas 324 pueden utilizarse y pueden posicionarse en ubicaciones alternativas en una distribución uniforme o no uniforme. Opcionalmente, se puede utilizar un elemento de indexación que no sean las muescas 324.

El borde 326 también incluye uno o más separadores flexibles 328 que se extienden hacia abajo hacia la abertura 304 en una dirección común con los elementos perforadores 312. Los separadores 328 se acoplan a una saliente 216A que se extiende alrededor de un perímetro de la extensión de la base 216. Una vez que las muescas 324 se alinean con dientes correspondientes en el conjunto de válvula rotativo 200, la unidad perforadora 300 se carga hasta que los separadores 328 se apoyan en una superficie superior de la saliente 216A. Los separadores 328 permanecen en la saliente 216A para mantener la unidad perforadora 300 posicionada verticalmente en una posición no perforadora/lista. Durante la operación, la unidad perforadora 300 es forzada hacia abajo (en la dirección de la flecha 318) mediante un eje perforador, en respuesta a lo cual los separadores 328 se flexionan hacia afuera y se desplazan hacia abajo sobre la saliente 216A para permitir que la unidad perforadora 300 se deslice hacia abajo en la dirección perforadora 318 de manera adicional sobre la tapa de rotor 210.

La Figura 3B ilustra una vista superior de una parte de la unidad perforadora 300 cuando se instala sobre el conjunto de válvula rotativo 200. Como se explica en la presente memoria, el conjunto de válvula rotativo 200 incluye un eje de rotor 202 con una tapa de válvula 210 montada sobre el eje de rotor 202. La tapa de válvula 210 incluye múltiples dientes 212 distribuidos de manera periférica alrededor de un borde central de la tapa de válvula 210. Los dientes 212 se alinean con, y son recibidos en, las muescas 324 sobre la unidad perforadora 300 con el fin de posicionar de manera rotativa la unidad perforadora 300 en un ángulo de rotación predeterminado en relación con el conjunto de válvula rotativo 200. Si bien no se muestran, los cerrojos 328 (Figura 3A) se unen de manera segura con elementos de enganche sobre la tapa de válvula 210 para mantener la unidad perforadora 300 en una posición montada a lo largo

de un eje de rotación que se extiende a lo largo de un eje central del eje de rotor 202 del conjunto de válvula rotativo 200.

La Figura 3C ilustra el conjunto de válvula rotativo 200 con la unidad perforadora 300 removida para ilustrar mejor el eje de rotor 202. El eje de rotor 202 se alarga y rota alrededor de un eje de rotación 220. El eje de rotor 202 incluye un extremo proximal (no visible en la Figura 3C) y un extremo distal 204. La tapa de válvula 210 se carga sobre el extremo distal 204 del eje de rotor 202 hasta una posición instalada tal como se muestra en la Figura 3C. La tapa de válvula 210 incluye una base de tapa 214 que tiene un diámetro ampliado con dimensiones tales para caber dentro de una colección de pocillos 156 que se disponen en ubicaciones adyacentes entre sí de manera generalmente circular. La base de tapa 214 se une con una extensión de tapa 216 que se extiende hacia arriba desde la base de tapa 214 a lo largo de una longitud del eje de rotor 202. La extensión de tapa 216 tiene un diámetro más pequeño que el diámetro de la base de tapa 214 en el ejemplo de la Figura 3C. Sin embargo, se reconoce que se pueden utilizar dimensiones alternativas para la extensión de tapa 216 y la base de tapa 214. La extensión de tapa 216 incluye dientes 212 formados sobre una periferia de la extensión de tapa 216 y sobresale hacia afuera radialmente (en relación con el eje de rotación 220) desde allí.

La base de tapa 214 incluye uno o más brazos de enganche 226 que se extienden radialmente hacia afuera de la base de tapa 214. Los brazos de enganche 226 tienen forma de L y dimensiones tales que una pierna del brazo de enganche 226 cabe entre los pocillos adyacentes 156, mientras que una parte exterior o pie sobre el brazo de enganche 226 se dobla alrededor de y se apoya de manera fija contra una superficie externa de uno de los pocillos 156. El pocillo correspondiente 156 incluye un seguro 158 proporcionado sobre una pared externa del pocillo 156. El brazo de enganche con forma de L 226 se hunde y se mantiene de manera fija debajo del seguro 158 cuando la tapa de válvula 210 se inserta sobre el eje de rotor 202.

Conjunto de válvula rotativo

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

La Figura 2A ilustra una vista en perspectiva de un conjunto de válvula rotativo 200 formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La Figura 2A ilustra mejor la tapa de válvula 210 proporcionada sobre el eje de rotor 202. El eje de rotor 202 rota dentro de la tapa de válvula 210, en donde la tapa de válvula 210 mantiene el eje de rotor 202 en una posición predeterminada con respecto a la placa de pocillos 150. La tapa de válvula 210 incluye múltiples brazos de enganche 226 distribuidos de manera uniforme alrededor de un perímetro de la base de tapa 214. Un extremo distal 204 del eje de rotor 202 sobresale más allá de la extensión de tapa 216. El extremo distal 204 incluye múltiples ranuras exteriores 230 distribuidas alrededor del eje de rotor 202. El extremo distal 204 también incluye una cavidad 228 que incluye ranuras interiores 232 distribuidas alrededor de la cavidad 228. El eje de rotor 202 incluye una configuración de doble ranura que tiene las ranuras interior y exterior 232, 230 (a las que también se hace referencia como el primer y segundo conjunto de ranuras) que se acoplan con una configuración de ranura coincidente sobre un eje de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula dentro del instrumento que se acopla con el conjunto de cartucho durante una operación de fluidos. La configuración de ranura doble de las ranuras interior y exterior 232, 230 proporciona una interfaz de accionamiento y una interfaz de codificación de la posición para rastrear de manera precisa una relación de rotación entre el eje de accionamiento del instrumento y el eje de rotor 202.

La tapa de válvula 210 se ilustra de manera parcialmente transparente para mostrar una válvula de rotor 234 debajo de la tapa de válvula 210 y montada alrededor de un extremo proximal del eje de rotor 202. La válvula de rotor 234 se fija al eje de rotor 202 y rota con el eje de rotor 202. La válvula de rotor 234 rota dentro (y en relación con) la base de tapa 214, mientras que la base de tapa 214 permanece inmóvil con los brazos de enganche 226 fijados alrededor de pocillos correspondientes sobre la placa de pocillos 150. Un diámetro interno de la extensión de tapa 216 corresponde a un diámetro externo del eje de rotor 202 para proporcionar una tolerancia cercana entre ellos. La extensión de tapa 216 tiene una longitud 217 que puede variar, siempre y cuando la extensión de tapa 216 proporcione un apoyo estructural y de rotación suficiente al eje de rotor 202, mediante lo cual se mantiene el eje de rotación del eje de rotor 202 en un punto fijo predeterminado en relación con la placa de pocillos 150. A modo de ejemplo, el eje de rotación del eje de rotor 202 puede corresponder con un puerto central proporcionado en la placa de pocillos a través del cual se desplazan los fluidos. Como se explica en la presente memoria, el conjunto de accionamiento de válvula del instrumento hace que el eje de rotor 202 rote, lo cual hace a su vez que rote la válvula rotativa 234 con el fin de establecer un acoplamiento de fluidos entre uno de los pocillos 154, 156 que se desee y el puerto central debajo del eje de rotor 202.

La Figura 2B ilustra una vista en perspectiva ampliada del extremo distal 204 del eje de rotor 202. Las ranuras interior y exterior 232, 230 tienen diferentes formas de ranura. Las ranuras exteriores 230 representan un primer conjunto de ranuras que forman una interfaz de accionamiento, de forma tal que las primeras ranuras/ranuras exteriores se acoplen con ranuras de acoplamiento de un eje de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula. Las ranuras interiores 232 representan un segundo conjunto de ranuras que forman una interfaz de codificación de la posición que es utilizada por el conjunto de accionamiento de válvula para mantener una interconexión completamente acoplada (y rastreada de cerca) entre el eje de accionamiento del conjunto de accionamiento de válvula y el eje de rotor 202. Las ranuras exteriores 230 tienen lados laterales de las ranuras 233 que se extienden sustancialmente en paralelo entre sí. Las ranuras exteriores 230 se orientan para extenderse sustancialmente en paralelo entre sí con lados laterales

233 de ranuras adyacentes separadas por un primer espacio predeterminado entre ranura y ranura 231. El espacio entre ranura y ranura 231 corresponde a un patrón de ranuras en un eje de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula. Se define que el espacio de despliegue de ranuras 231 es ligeramente más grande que las ranuras de acoplamiento del conjunto de accionamiento de eje con el fin de facilitar el acoplamiento. Al proporcionar un espacio entre ranura y ranura 231 más grande que las ranuras entrantes, se introduce un grado ligero de holgura que puede permitir de otro modo un grado limitado de desplazamiento de rotación relativo entre el eje de rotor y el eje de accionamiento. Por consiguiente, las ranuras del eje de accionamiento pueden no ser un indicador exacto de la posición de rotación del eje de rotor 230. En cambio, las ranuras interiores 232 forman una interfaz de codificación de la posición que se utiliza para proporcionar información de codificación de la posición cuando se une con un elemento de codificación/rastreo de la posición separado del conjunto de accionamiento como se explica en la presente memoria. La interfaz de codificación de la posición es utilizada por el conjunto de accionamiento de válvula para rastrear de cerca y de manera precisa una posición del eje de rotor independiente de las ranuras de accionamiento que se unen con las ranuras exteriores 230. Las ranuras interiores 232 tienen lados laterales 235 que se extienden en forma de V de forma tal que los lados laterales adyacentes forman un ángulo no paralelo predeterminado 237 entre sí (p. ej., un ángulo de 30 grados). Los lados laterales 235 se unen en la parte inferior de las ranuras interiores 232 para formar compartimientos con forma de V que reciben ranuras de acoplamiento en el eje de accionamiento del conjunto de accionamiento de válvula. Las ranuras 232 se acoplan completamente con las ranuras de acoplamiento en el eje de accionamiento y cooperan para evitar un efecto de reacción contraria. Las ranuras 232 también permiten que el eje de accionamiento funcione en una orientación o un ángulo algo «torcido» con respecto al eje de rotor 202. Las ranuras 230, 232 y el borde distal del extremo distal pueden configurarse con bordes biselados para facilitar la alineación del eje de accionamiento y evitar que el eje de accionamiento colinde simplemente con un extremo distal del eje de rotor 202 sin las ranuras en alineación.

La configuración de doble ranura de la Figura 2B utiliza las ranuras exteriores 230 que se han de acoplar de manera relativamente «holgada» e impulsar por las ranuras del conjunto de accionamiento de válvula, mientras que se utilizan las ranuras interiores 232 que se han de acoplar de manera relativamente «estrecha» mediante un codificador de posición que supervisa la posición de rotación del eje de rotor 202.

La Figura 2C ilustra una vista de corte lateral del conjunto de válvula rotativo 200 que incluye el eje de rotor 202, la tapa de válvula 210 y la válvula rotativa 234. La Figura 2B ilustra los extremos proximal y distal 203, 204 del eje de rotor 202. El eje de rotor 202 es alargado y mantenido en su posición por la tapa de válvula 210 para que rote alrededor del eje de rotación 220. La Figura 2B ilustra una envoltura de corte transversal de la tapa de válvula 210 que ilustra la base de tapa 214 para que tenga un diámetro más grande que la extensión de la tapa 216. La extensión de la tapa 216 incluye un pasaje interior 219 con un diámetro interno que corresponde sustancialmente al diámetro externo del eje de rotor 202. El pasaje interior 219 de la extensión de tapa 216 mantiene el eje de rotor 202 en una orientación predeterminada con el eje de rotación 220 centrado en un punto deseado sobre la placa de pocillos (p. ej., correspondiente a un puerto de alimentación central).

La Figura 2D ilustra una vista en perspectiva superior de la válvula de rotor 234 formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La válvula de rotor 234 incluye una base de rotor 240 con una superficie superior y una cara de acoplamiento de la placa de pocillos 238. La base de rotor 240 puede moldearse mediante inyección con polipropileno u otro material con propiedades deseadas. Se proporciona un canal de fluidos 246 dentro de la base de rotor 240. El canal de fluidos 246 se orienta para extenderse en dirección radial hacia afuera de un punto central de la base de rotor 240, correspondiente a un puerto central 248. El canal de fluido 246 se extiende hasta un punto periférico sobre la base de rotor 240 y termina en un puerto radial 250. Los puertos central y radial 248, 250 se extienden a través de la base de rotor 240 para abrirse hacia una cara de acoplamiento de la placa de pocillos 238. El puerto central 248 puede alinearse para que corresponda con el eje de rotación 220 del eje de rotor 202 y alinearse con un puerto de alimentación central en la placa de pocillos 150. La válvula de rotor 234 se hace rotar alrededor del eje de rotación 220 en cualquier dirección radial 252 para alinear el puerto radial 250 con un puerto de transición de pocillos 162 correspondiente en conexión con el retiro de un reactivo o una muestra de interés de un pocillo.

La superficie superior de la base de rotor 240 incluye una cavidad ahuecada 261 que rodea el canal de fluido 246. La cavidad ahuecada 261 tiene una forma adecuada para recibir una cubierta de canal 258 para cubrir una cara abierta del canal de fluidos 246. La cubierta de canal 258 se extiende en la longitud completa del canal de fluidos 246 para rodear por completo el canal de fluidos 246. La cobertura de canal 258 puede unirse por láser o de otro modo a la base de rotor 240. En el ejemplo de la presente, se utiliza un canal de fluidos de cara abierta 246 y una cobertura de canal 258 para proporcionar un proceso de fabricación fácil y confiable. Opcionalmente, se pueden utilizar estructuras alternativas para proporcionar el canal de fluidos, mientras que se elimina la cobertura de canal 258, tal como mediante la formación de un canal de fluidos dentro de la estructura monolítica de la base de rotor 240, mediante lo cual se evita la necesidad de proporcionar la cobertura de canal 258.

La superficie superior de la base de rotor 240 tiene una saliente periférica 242 y una saliente interior 256 que se extienden hacia arriba desde la base de rotor 240. La cara de acoplamiento de la placa de pocillos 238 está orientada en una dirección opuesta a las salientes periférica e interior 242, 256. Se proporciona un elemento de desviación 253 (p. ej., un resorte de onda u otra estructura) dentro de la cavidad interior 213 y este aplica una fuerza de desviación contra la válvula rotativa 234. El elemento de desviación 253 se ubica sobre la base de rotor 240 alrededor de la saliente interior 256. El elemento de desviación 253 aplica una fuerza de expansión contra la base de rotor 240 y la

tapa de válvula 210 para mantener una interfaz sellada entre los puertos 248, 250 sobre la válvula de rotor 234 y los puertos sobre la placa de pocillos 150.

La Figura 2E ilustra una vista en planta inferior de la base de rotor 240. La cara de acoplamiento de la placa de pocillos 238 está formada por un anillo de interfaz 260 y una almohadilla de interfaz 262. El anillo de interfaz 260 se extiende alrededor de un perímetro de la base de rotor 240. Con respecto a la Figura 2C, la almohadilla de interfaz 262 en el anillo de interfaz 260 forma una ligera separación para mantener la base de rotor 240 lejos de la placa de pocillos 150. En un ejemplo, el anillo de interfaz 260 puede formarse con una superficie inferior plana uniforme. En otro ejemplo, el anillo de interfaz 260 puede formarse con un patrón predeterminado formado sobre la superficie externa del anillo de interfaz 260 con el fin de reducir el área de contacto entre la almohadilla de interfaz 260 y la placa de pocillos 150. Por ejemplo, el patrón puede comprender una colección de elementos circulares o con forma de anillo en O interconectados formados sobre el anillo de interfaz 260 (p. ej., en un patrón de cadena). Por ejemplo, el detalle 2E se ilustra con una configuración alternativa para la superficie del anillo de interfaz 260. En el detalle 2E, se proporciona al anillo de interfaz 260A una serie de anillos/partes en relieve circulares 261A que rodean los huecos 262A. Por ejemplo, el patrón en el detalle 2E puede asemejarse a una cadena o serie de ochos en contigüidad, aunque pueden usarse patrones alternativos. Cuando no se encuentra en uso, el anillo de interfaz 260A puede hacerse rotar hasta una posición en la que los huecos 262A se alineen con los puertos en la placa de pocillos para evitar el deslizamiento en la estructura del puerto.

La base de rotor 240, el anillo de interfaz 260 y la almohadilla de interfaz 262 pueden formarse a partir de un proceso de moldeo de múltiples inyecciones (p. ej., dos inyecciones) con la base de rotor formada por un tipo de material, mientras que el anillo de interfaz 260 y la almohadilla de interfaz 262 están formados por otro tipo de material. Por ejemplo, la almohadilla de interfaz 262 y el anillo de interfaz 260 pueden estar formados por un elastómero termoplástico (TPE, por sus siglas en inglés) u otros materiales similares. El puerto radial 250 se extiende a través del anillo de interfaz 260. La almohadilla de interfaz 262 está formada alrededor del puerto central 248. El puerto central 248 está posicionado para alinearse con el puerto de alimentación central 161 sobre la placa de pocillos 150, mientras que se hace rotar el puerto radial 250 para que se alinee con diferentes puertos de transición de pocillos 162. La almohadilla de interfaz central 262 y el anillo de interfaz 260 se forman durante una operación de moldeo de inyección común mediante la inyección de un elastómero termoplástico en una o más compuertas. El puerto radial 250 puede estar formado como un óvalo con una dimensión alargada que se extienda a lo largo de un arco (en relación con el puerto central 248) alrededor del anillo de interfaz 260. La forma oval del puerto radial 250 proporciona un grado predeterminado de tolerancia cuando se alinea con un puerto de pocillos de acoplamiento.

La Figura 2F ilustra una vista en perspectiva lateral del eje de rotor 202 y la válvula de rotor 234 (con el rotor 210 removido). La Figura 2F ilustra el eje de rotor 202 que se extiende a lo largo del eje de rotación 220. El extremo proximal 203 del eje de rotor 202 se monta de manera fija a la válvula rotativa 234 a través de una interfaz de acoplamiento de carga 239. La interfaz de acoplamiento de carga 239 se forma con las salientes interiores 256 que mantienen una brida de acoplamiento 241 allí. La brida de acoplamiento 241 incluye una pared lateral 243 que se extiende a lo largo de segmentos deseados del eje de rotor 202. La pared lateral 243 incluye un segmento de base 245 y segmento superior 247 que se extienden al menos parcialmente alrededor del eje de rotor 202. La brida de acoplamiento 241 permite que el eje de rotor 202 se desacople (p. ej., se moldee por separado) de la válvula de rotor 234, mediante lo cual se ofrecen beneficios de moldeo. Además, la brida de acoplamiento 241 se desacopla de cargas laterales experimentadas sobre el eje de rotor 202 de la válvula de rotor 234. Por ejemplo, se pueden experimentar cargas laterales en diversas direcciones radiales tal como indican las flechas 2F, lo cual puede provocar deformaciones ligeras del eje de rotor 202 en la dirección radial correspondiente. La brida de acoplamiento 241 permite un grado predeterminado de movimiento de inclinación entre el eje de rotor 202 y la válvula de rotor 234, tal como en las direcciones de las flechas 2F, mientras que la válvula de rotor 234 permanece en una orientación relativamente fija con respecto a la superficie de la placa de pocillos. Como ejemplo adicional, la válvula de rotor 234 puede mantenerse en un plano predeterminado tal como lo indica la coordenada XY.

Volviendo a las Figuras 2A, 2B y 3C, el conjunto de válvula rotativo 200 se mantiene en una posición fija predeterminada sobre la placa de pocillos a través de diversos elementos. Los brazos de enganche 226 ubican de manera fija la tapa de válvula 210 en una posición XY predeterminada sobre la placa de pocillos 150 en relación con los pocillos 156 (Figura 3C). Los seguros 158 (Figura 3C) sobre las paredes de los pocillos 156 mantienen los brazos de enganche 226 y la tapa de válvula 210 hacia abajo. La extensión de tapa 216 mantiene el eje de rotor 202 en una posición XY predeterminada y orienta y permite la rotación alrededor del eje de rotación 220. El elemento de desviación 253 proporcionado alrededor de las salientes interiores 256 colinda con un estante interior 221 proporcionado dentro de una cavidad interior 213 dentro de la base de tapa 214 (Figura 2B). El estante interior 221 mantiene una fuerza hacia abajo sobre el elemento de desviación 253, mediante lo cual se mantiene la base de rotor 240, el anillo de interfaz 260 y la almohadilla de interfaz 262 firmemente contra una superficie de la placa de pocillos 250, mientras se permite el movimiento de rotación.

Cámara de iluminación

La Figura 4A ilustra una vista inferior de una parte del conjunto de cartucho 100 para ilustrar la cámara de iluminación 400 en más detalle. La cámara de iluminación 400 ha de recibir un elemento de iluminación en el instrumento. Por ejemplo, el elemento de iluminación puede representar uno o más LED. El elemento de iluminación se posiciona dentro

de la cámara de iluminación 400 de acuerdo con coordenadas XYZ predefinidas. Como se explicará más adelante en la presente memoria, el elemento de iluminación LED se inserta en (p. ej., se asienta dentro de) la cámara de iluminación 400 en una posición XYZ bien definida, donde la posición del elemento de iluminación LED es definida por elementos de limitación de la posición dentro de la cámara de iluminación 400.

5 Con referencia conjunta a las Figuras 1A, 5C y 5D, la cámara de iluminación 400 se forma con una pared periférica circular 406 de un lado y limitadores de la posición 408 (Figura 5D) de un lado opuesto. Los limitadores de la posición 408 se proporcionan en puntos seleccionados alrededor de la estación de análisis de fluidos 170. Los limitadores de la posición 408 se acoplan con elementos de acoplamiento sobre una pared externa periférica del elemento de iluminación para posicionar el elemento de iluminación en una posición deseada conocida, tal como en una dirección XY en relación con una ventana de interfaz óptica 410 proporcionada sobre la placa de pocillos 150. En el ejemplo de la presente, la dirección XY se extiende en un plano sustancialmente paralelo a una superficie de la ventana de interfaz óptica 410. Además, una o más salientes 412 se proporcionan sobre la placa de pocillos 150 y se posicionan alrededor de la ventana de interfaz óptica 410. El elemento de iluminación colinda con (se asienta en) las salientes 412 cuando se inserta en la dirección Z (lo cual proporciona un punto de dato Z para el elemento de iluminación). Las salientes 412 colindan con una cara frontal del elemento de iluminación para controlar el movimiento del elemento de iluminación en la dirección Z (es decir, en dirección hacia y desde la ventana de interfaz óptica 410). Opcionalmente, se pueden utilizar más o menos limitadores 408 y salientes 412 en conexión con el control de una posición del elemento de iluminación. Opcionalmente, las direcciones XYZ pueden orientarse de maneras diferentes.

20 Como se describe en la presente memoria en mayor detalle, se forman cubiertas de canales sobre canales de fluidos que se comunican con la ventana de interfaz óptica 410. A modo de ejemplo, los canales de fluidos pueden formarse en la superficie superior de la placa de pocillos 150 con un lado abierto, de forma tal que las cubiertas de canales se unan mediante láser (o de otro modo) sobre los canales de fluidos.

25 La Figura 4B ilustra una vista de corte lateral modelo a través de las diversas estructuras proporcionadas en la estación de análisis de fluidos 170 una vez que se inserta un cartucho de celda de flujo 900 y se inserta un elemento de iluminación en la cámara de iluminación de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. En la Figura 4B, se ilustra un elemento de iluminación 450 en una posición operativa sobre una placa de pocillos 150 mientras que se inserta un cartucho de celda de flujo 900 en la cámara de celda de flujo 108. Las estructuras de la placa de pocillos 150, visibles en la Figura 4B, incluyen la ventana 410, las salientes 412, los puertos 180, 182 y las coberturas de canales 416 y 418. Las estructuras del cartucho de celda de flujo 900, visibles en la Figura 4B, incluyen la estructura superior 904, la ventana de celda de flujo 928, los puertos 934 y el circuito de análisis 958. El circuito de análisis 958 incluye el área activa 962 y los puertos de área activa 964. La cámara de iluminación 400 se orienta para extenderse a lo largo de un eje de iluminación 4B que se extiende a través de la ventana de interfaz 410, la ventana de celda de flujo 928, la capa transparente 429 y el área activa 962 dentro del circuito de análisis 958.

35 El elemento de iluminación 450 se inserta en la cámara de iluminación 400 hasta que se apoya contra las salientes 412 sobre la placa de pocillos 150. Las salientes 412 definen el punto de dato Z (punto de referencia Z) para el elemento de iluminación 450 a una distancia predeterminada (p. ej., mínima) sobre la ventana 410. La luz que irradia el elemento de iluminación 450 pasa a través de la ventana 410, la ventana de celda de flujo 928 y una capa transparente 929 sobre la superficie superior del circuito de análisis 958. Los puertos 180, 182 en la placa de pocillos 150 controlan la entrada y descarga de fluido a través de canales debajo de las cubiertas de canales 416, 418. Los puertos 180, 182 se alinean con los puertos 934 en la estructura superior 904 del cartucho de celda de flujo 900, mientras que los puertos 934 se alinean con los puertos 968 en el circuito de análisis 958. En una dirección de flujo, el fluido puede desplazarse a través del canal correspondiente a la cubierta de canal 418 y pasar hacia abajo a través de los puertos 180, 194 y 964. El fluido se desplaza a través del área activa 962 hasta que se descarga desde los puertos 964, 934 y 182 hacia el canal correspondiente a la cobertura de canal 416. Opcionalmente, la dirección de flujo puede revertirse.

45 Opcionalmente, se puede posicionar uno o más electrodos cerca de uno o más de los puertos 180, 182, 934 o 964 con los electrodos mantenidos en un voltaje deseado. Además, el circuito de análisis puede funcionar como un potencial de voltaje opuesto para crear un potencial de voltaje a través del fluido dentro del área activa.

Placa de pocillos

50 A continuación, la placa de pocillos 150 y una red de canales de fluidos a través de la placa de pocillos 150 se describe en mayor detalle en conexión con las Figuras 5A-5E. La placa de pocillos 150 proporciona una construcción de canal de bajo perfil. A modo de ejemplo, la placa de pocillos 150 puede formarse con una capa base con una red de canales de fluidos de lados abiertos formados en uno o ambos de sus lados. El lado superior y/o inferior de la capa base se unen, de manera sellada, a una capa de apoyo correspondiente (p. ej., una película de plástico) para cerrar los lados abiertos de los canales de fluidos. Por ejemplo, cuando solamente el lado inferior de la capa base incluye canales de lados abiertos, puede proporcionarse una capa de apoyo solamente sobre el lado inferior. De manera similar, cuando el lado superior de la capa base es el único lado que incluye canales de lados abiertos, puede proporcionarse una capa de apoyo solamente sobre el lado superior. Cuando los lados superior e inferior de la capa base incluyen canales de lados abiertos, se pueden proporcionar las capas de apoyo superior e inferior sobre los lados superior e inferior correspondientes de la capa base.

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

La totalidad o partes de la base pueden formarse a partir de un plástico negro relleno de carbono o material similar. El relleno de carbono facilita la unión mediante láser con estructuras de acoplamiento y vuelve al menos parcialmente no transparentes a las áreas correspondientes. Al utilizar un plástico negro u otro material no transparente, la placa de pocillos 150 proporciona un grado deseado de inmunidad a la exposición a la luz y reduce la autofluorescencia de un cartucho de celda de flujo al prevenir la transmisión o reflexión no deseada de luz fluorescente. La placa de pocillos 150 también reduce el ruido óptico dentro del sistema al prevenir la transmisión o reflexión no deseada de luz.

La Figura 5A ilustra una vista en perspectiva frontal de la placa de pocillos 150 formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La Figura 5B ilustra una superficie inferior de la base 152 de la placa de pocillos 150 para ilustrar mejor un ejemplo de una red de canales de lados abiertos allí presentes. Como se indicó anteriormente, se puede proporcionar una capa de apoyo sobre la superficie inferior de la base 152 para cerrar los canales de lados abiertos. La placa de pocillos 150 incluye una estación de válvula 164, una estación de bomba 168 y una estación de análisis de fluidos 170. Un canal de entrada de muestras 172D se extiende desde la entrada de muestras 124 hasta un puerto de transición de muestras 162D. Una superficie frontal de la base 152 incluye los múltiples pocillos 154, 156 ubicados alrededor de la estación de válvula 164. Una parte de los pocillos 156 se disponen en un patrón circular alrededor de una estación de válvula 164. Dentro de la estación de válvula 164, se forma una brida circular 166 sobre la base 152 (y se extiende hacia arriba desde esta). La brida 166 tiene una forma circular interna que coincide con la forma de la base de rotor 240. La brida 166 y el área de la placa de pocillos dentro de la brida 166 actúan como iniciador para el conjunto de válvula rotativo 200. Una superficie interna de la brida 166 tiene un diámetro interior que corresponde sustancialmente a un diámetro externo de la base de rotor 240, mediante lo cual se forma una guía dentro de la cual rota la base de rotor 240. Opcionalmente, la brida 166 también puede facilitar el mantenimiento de la relación sellada entre la base de rotor 240 y la placa de pocillos 150.

Una matriz de puertos de transición de pocillos 162 se proporcionan en la base 152 dentro de la región interior con respecto a la brida 166. Los puertos de transición de pocillos 162 se forman en un patrón predeterminado correspondiente a un patrón e intervalo de movimiento del conjunto de válvula rotativo 200, tal como a lo largo de un arco circular con un radio predefinido. Por ejemplo, los puertos de transición de pocillos 162 pueden estar formados a lo largo de un círculo con un radio igual a la longitud del canal de fluido 246 (Figura 2C). Un puerto de alimentación central 160 se proporciona en un centro de la brida 166 y un centro del círculo definido por los puertos de transición de pocillos 162. El puerto de alimentación central 161 se posiciona para alinearse con el eje de rotación 220 del eje de rotor 202, que también corresponde al puerto central 248 formado a través de la válvula de rotor 234.

La estación de bomba 168 incluye un primer y segundo poste de apoyo 502, 504 que se extienden hacia arriba desde la base 152. Los postes de apoyo 502, 504 reciben un eje de accionamiento y un brazo de jeringa del conjunto de bomba 500. Los postes de apoyo 502, 504 guían el movimiento del eje de accionamiento y el brazo de jeringa a lo largo de vías lineales de oscilación predeterminadas desplaza fluidos a través del conjunto de cartucho 100. La estación de análisis de fluidos 170 suministra fluido a una celda de flujo y remueve fluido de esta.

La Figura 5B ilustra una red de canales de flujo de lados abiertos 172 proporcionados sobre la superficie inferior de la base 152 de la placa de pocillos 150. Los canales de flujo 172 se extienden a través de la estación de bomba 168, la estación de válvula 164 y la estación de análisis de fluidos 170. De manera adicional o alternativa, los canales de flujo 172 pueden pasar a través de estaciones adicionales. Los canales de flujo 172 pueden formarse en diversos patrones y tener longitudes y diámetros variables.

La Figura 5E ilustra una parte ampliada de la superficie inferior 153 de la base 152 cerca de la estación de válvula 164. La estación de válvula 164 incluye los puertos de transición de pocillos 162 dispuestos en el patrón predeterminado (p. ej., patrón circular) correspondiente a una vía seguida por el conjunto de válvula rotativo 200. La placa de pocillos 150 incluye además puertos de descarga de pocillos 163 que se extienden a través de la base 152 y se abren hacia un lado superior de la base 152 dentro de un pocillo correspondiente (no visible en la Figura 5A). Cada puerto de descarga de pocillos 163 se une a puertos de transición de pocillos 162 correspondientes a través de un canal de descarga de pocillos 165. La placa de pocillos 150 incluye múltiples canales de descarga de pocillos 165 que dependen de la cantidad y posición de los pocillos 154, 156. Los canales de descarga de pocillos pueden tener diversas formas, tales como de línea recta, vía serpenteante, vía con forma de U y de otro tipo. En el ejemplo de la Figura 5E, una colección de canales de descarga de pocillos rectos cortos 165A se extiende entre puertos de transición de pocillos 162A correspondientes y puertos de descarga de pocillos 163A que se alinean con los pocillos más cercanos y más pequeños 156 (Figura 5A). Una colección de canales de descarga de pocillos rectos más largos 165B se extienden entre puertos de transición de pocillos 162B correspondientes y puertos de descarga de pocillos 163B que se alinean con los pocillos más grandes 154 ubicados radialmente hacia afuera más allá de los pocillos 156. Además, se proporcionan áreas de almacenamiento de depósito 167 que incluyen canales de almacenamiento 165C que se cargan y descargan en los puertos de almacenamiento 162C. En diversos puntos durante la operación, puede ser conveniente almacenar temporalmente una parte del fluido sin verterlo como desperdicio. Por consiguiente, el

fluido se desplaza hasta un canal de almacenamiento 165C disponible. Opcionalmente, un extremo opuesto de los canales de almacenamiento 165C puede incluir un puerto 163C para permitir que el aire (o un fluido inerte) ingrese y salga del canal de almacenamiento 165C. Opcionalmente, los puertos 163C pueden unirse a pocillos de almacenamiento correspondientes en la placa de pocillos 150.

5 La Figura 5C ilustra una vista en planta inferior de una parte de la base 152 para proporcionar una vista más detallada de la estación de análisis de fluidos 170 sobre la superficie trasera de la placa de pocillos 150. Se inserta una celda de flujo para alinearse con la estación 170 durante la operación. La estación de análisis de fluidos 170 incluye la ventana de interfaz óptica 410, que está rodeada diagonalmente en esquinas opuestas por los puertos de interfaz 180 y 182. Los puertos de interfaz 180 y 182 se acoplan a puertos en una celda de flujo cuando se inserta la celda de flujo.
10 Los puestos de límite 190 y 192 se ubican a lo largo de uno o más lados de la estación de análisis de fluidos 170. Los puestos de límite 190, 192 se acoplan a la celda de flujo cuando se inserta para alinear de manera adecuada la celda de flujo en relación con la ventana de interfaz óptica 410 y los puertos de interfaz 180, 182 en la dirección XY.

15 La superficie de apoyo de la placa de pocillos 150 también incluye salientes 472 que se extienden hacia afuera (hacia abajo) desde la superficie inferior de la placa de pocillos 150. Por ejemplo, las salientes 472 pueden alinearse con una extensión en la dirección opuesta con respecto a las salientes 412 (Figura 5D). La superficie inferior de la placa de pocillos 150 también incluye una almohadilla de posición Z 473. Una superficie más externa de la almohadilla de posición Z 473 y las salientes 472 se alinean en un plano predeterminado común para definir un punto de dato Z, en el que el cartucho de celda de flujo 900 ha de posicionarse cuando se carga. Como se explica en la presente memoria, el cartucho de celda de flujo 900 incluye una estructura superior con una superficie superior que colinda con la
20 almohadilla de posición Z 473 y las salientes 472 para mantener la ventana de celda de flujo y los puertos en una posición Z predeterminada en relación con la superficie inferior de la placa de pocillos en la estación de análisis de fluidos 170.

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

35 La placa de pocillos 150 incluye, sobre su lado superior, uno o más elementos de límite de inserción 411 para registrar el elemento de iluminación a una distancia predeterminada con respecto a la ventana de interfaz óptica 410. Los elementos de límite de inserción 411 se acoplan a un elemento de iluminación en el instrumento durante una operación de análisis microfluídico. A modo de ejemplo, los elementos de límite de inserción 411 pueden incluir una o más salientes 412 que se proporcionan a lo largo de uno o más lados de la ventana de interfaz óptica 410 y sobresalen hacia arriba desde la ventana de interfaz óptica 410 en una distancia predeterminada que se define para mantener
40 una desviación deseada entre una superficie distal del elemento de iluminación (p. ej., una lente) y la ventana de interfaz óptica 410. Las salientes 412 sobre el lado superior de la placa de pocillos 150 se alinean con las salientes 472 sobre el lado inferior de la placa de pocillos 150. Las salientes 412 ubican el elemento de iluminación en una posición de coordenada Z o tolerancia Z predefinida (donde el eje Z del sistema de coordenadas de referencia se extiende en un plano sustancialmente perpendicular a la superficie de la placa de pocillos 150 y la superficie de la
45 ventana de interfaz óptica 410). A modo de ejemplo, las salientes 412 pueden registrar una luz LED dentro de un elemento de iluminación hacia una superficie predeterminada (p. ej., la ventana de interfaz óptica 410) y al mismo tiempo minimizar una tolerancia Z entre la fuente de luz LED sobre el instrumento y la celda de flujo debajo de la ventana de interfaz óptica 410.

50 Dentro de la estación de válvula 164, se acopla un puerto de transición de pocillos 162 seleccionado (a través de la válvula de rotor 234) al puerto de alimentación central 160. El puerto de alimentación central 160 se acopla a través de un canal 174 a un puerto de transición 176 que transfiere la dirección de flujo al lado opuesto de la base 152. Con respecto a la Figura 5A, el puerto de transición 176 se ilustra en la estación de análisis de fluidos 170. Un canal de iluminación 178 continúa desde el puerto de transición 176 hasta el puerto de interfaz 180 que se ubica cerca de la ventana de interfaz óptica 410. Los fluidos pasan a través de canales de celda de flujo en la celda de flujo hasta que
55 los fluidos se descargan desde la celda de flujo en un puerto de celda de flujo 182. Luego, se transporta el fluido desde el puerto de interfaz 182 a lo largo de un canal de celda de flujo 184.

60 La Figura 5D también ilustra en más detalle los canales de iluminación 178 y 184 formados de acuerdo con un ejemplo, en donde los canales de iluminación 178, 184 terminan cerca de la ventana de interfaz óptica 410 en los puertos de interfaz correspondientes 180, 182. Los canales de iluminación 178, 184 pueden formarse como canales de lados abiertos sobre la superficie frontal de la placa de pocillos 150, donde los lados abiertos se cubren con coberturas de canales 416, 418 (Figura 4). El canal de iluminación 178 comienza y termina en el puerto de transición 176 y el puerto

de interfaz 180, respectivamente. El canal de iluminación 184 comienza y termina en el puerto de interfaz 182 y un puerto de estación de bomba (no visible en la Figura 5D), respectivamente.

Los ejemplos que se describieron en la presente memoria describieron generalmente una dirección de flujo de fluido. Sin embargo, se reconoce que las operaciones de análisis de fluidos pueden realizarse en conexión con un flujo de fluido que se desplace en la dirección opuesta. De manera adicional o alternativa, los fluidos pueden controlarse para que fluyan en diferentes direcciones dentro de los diversos canales en diferentes etapas de un análisis de fluidos. Por lo tanto, en la medida en que se asigne a cualquier puerto, canal, u otra estructura, un nombre descriptivo de una dirección de flujo, se reconoce que ese nombre descriptivo es meramente un ejemplo y que el puerto, canal u otra estructura puede utilizarse para transportar fluidos en la dirección opuesta.

10 Conjunto de bomba de jeringa

A continuación, el conjunto de bomba de jeringa 500 se describirá en conexión con un ejemplo en la presente memoria con respecto a las Figuras 6A-6E. Como se explica en la presente memoria, el conjunto de bomba de jeringa 500 proporciona una acción de bombeo bidireccional que evita efectos de reacción contraria adversos. El conjunto de bomba de jeringa 500 se mueve de manera oscilante mediante la aplicación de una fuerza de accionamiento en una dirección que permite que una fuerza de desviación desplace un brazo de émbolo en una dirección opuesta, mediante lo cual se evita la necesidad de aplicar una fuerza de extracción al conjunto de bomba 500.

La Figura 6A ilustra una vista en planta superior de la estación de bomba 168 sobre la placa de pocillos 150 proporcionada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La estación de bomba 168 incluye un segmento de canal de bomba 506 que se une en un extremo a un puerto de entrada de estación 508 y en un extremo opuesto a un puerto de descarga de estación 510. El segmento de canal de bomba 506 puede dividirse funcionalmente en un segmento de preparación 512, un segmento de descarga 514 y un segmento de trabajo de bomba 516, todos los cuales se forman de manera continua entre sí para soportar el flujo de fluido en cualquier dirección. El segmento de trabajo 516 incluye un área de trabajo 513, en el que un émbolo 540 se desplaza de manera oscilante para introducir de manera alternativa una presión baja (p. ej., vacío) y presión alta. El área de trabajo 513 se intercala entre un par de válvulas de pinza 518 ubicadas en una posición anterior y posterior con respecto al área de trabajo 513. Las válvulas de pinza 518 determinan la dirección de flujo desde el área de trabajo 513, tal como hacia el desperdicio o hacia una celda de flujo. A modo de ejemplo, las válvulas de pinza 518 pueden estar formadas mediante la presión de un material de interés (p. ej., un elastómero termoplástico) hacia hendiduras circulares formadas a lo largo del canal dentro del segmento de trabajo 516. Como se explica en la presente memoria, las válvulas de pinza 518 se abren y cierran de manera alternativa de manera coordinada en conexión con la introducción de estados de presión baja y presión alta dentro del área de trabajo 513 para extraer o impulsar fluidos a través de la estación de bomba 168. El segmento de preparación 512 se encuentra en una ubicación anterior del segmento de trabajo 516 entre el segmento de trabajo 516 y el puerto de entrada de la estación 508. En este ejemplo, el segmento de preparación 512 incluye un canal que se dispone en forma serpenteante para formar un área de almacenamiento dentro del segmento de canal de bomba 506 para mantener una cantidad predeterminada de fluido antes de que el fluido pase a través del segmento de trabajo 516. Opcionalmente, el segmento de preparación 512 puede alargarse o acortarse o eliminarse por completo, tal como al proporcionar el puerto de entrada de estación 508 cerca de un extremo del segmento de trabajo 516. El segmento de descarga 514 se encuentra en una ubicación posterior con respecto al segmento de trabajo 516 entre el segmento de trabajo 516 y el puerto de descarga de la estación 510. En este ejemplo, el segmento de descarga 514 se proporciona como un canal recto relativamente corto, todas las configuraciones alternativas minuciosas pueden proporcionarse con variaciones del segmento de descarga 514 en longitud y patrón, o removido por completo.

La Figura 6B ilustra una vista lateral de un émbolo 540 proporcionado dentro de la bomba 500. El émbolo 540 incluye generalmente un brazo de accionamiento 546 y un brazo de émbolo 554 que se unen entre sí a través de un segmento de puente 552, todos los cuales se forman juntos en una estructura monolítica (p. ej., se moldean juntos). El brazo de accionamiento 546 tiene un extremo de accionamiento 548 y un extremo distal 549. El brazo de émbolo 554 incluye un extremo de trabajo 556 y un extremo distal 558. Un elemento de émbolo 557 que se monta sobre el extremo de trabajo 556 del brazo de émbolo 554. Los extremos distales 549 y 558 del brazo de accionamiento 546 y el brazo de émbolo 554 se unen con el segmento de puente 552. El brazo de émbolo 554 y el brazo de émbolo 546 se extienden hacia abajo desde el segmento de puente 552 en una dirección común con el brazo de émbolo 554. El brazo de émbolo 554 se orienta para extenderse en una dirección sustancialmente paralela a la longitud del brazo de accionamiento 546 de forma tal que el brazo de accionamiento 546 y el brazo de émbolo 554 se desplacen juntos en una dirección y alineación común en respuesta a una fuerza de accionamiento 543 y una fuerza de desviación 544. La fuerza de accionamiento 543 y la fuerza de desviación 544 representan fuerzas de impulso unidireccional sin una fuerza de extracción inversa correspondiente. El segmento de puente 552 incluye una superficie de desviación 542 que se posiciona en, y queda expuesta a través de, la abertura de acceso a la bomba 123 (Figura 1A) formada en la cubierta 102. Un elemento de desviación del instrumento (p. ej., un resorte) ha de acoplarse a la superficie de desviación 542 y aplicar una fuerza de desviación contra esta. El extremo de accionamiento 548 del brazo de accionamiento 546 se posiciona en una abertura de accionamiento 116 en la superficie inferior 110 del conjunto de cartucho 100 (Figura 1B) a la que se ha de acoplar el conjunto de accionamiento de bomba del instrumento. El conjunto de accionamiento de bomba aplica y remueve de manera intermitente una fuerza de accionamiento 543 al y del brazo de accionamiento 546. El extremo de accionamiento 548 y la superficie de desviación 542 se ubican en extremos opuestos del émbolo 540. El extremo de accionamiento 548 y la superficie de desviación 542 se exponen en las

superficies superior e inferior del alojamiento del conjunto de cartucho 100 de forma tal que las fuerzas de accionamiento y desviación unidireccionales 543, 544 correspondientes se apliquen allí en conexión con el movimiento del émbolo 540 en un movimiento de oscilación sin introducir una reacción contraria, proporcionando al mismo tiempo mediciones directas del codificador del instrumento. Las fuerzas de accionamiento y desviación 543, 544 aplican un sistema de impulso bidireccional que evite la necesidad de un accionador de bomba de impulso/extracción.

La Figura 6C ilustra una vista lateral ampliada del elemento de émbolo 557 tal como se monta en el brazo de émbolo 554. El elemento de émbolo 557 se ilustra de manera parcialmente transparente para ilustrar estructuras internas. El brazo de émbolo 554 incluye un borde frontal 553, al cual se integran uno o más vástagos 559 en una estructura monolítica con él. Los vástagos 559 incluyen un perno de bisagra 565 que se extiende entre ellos. Se proporciona un haz de apoyo 551 con un ojo 545 en su extremo proximal. El ojo 545 se alarga y recibe el perno de bisagra 565 de forma tal que el haz de apoyo 551 pueda moverse en un intervalo ligero predeterminado en la dirección de la flecha 567 que se extiende generalmente en paralelo a una longitud del brazo de émbolo 554 y el elemento de émbolo 557. Opcionalmente, el vástago y haz de apoyo 559, 551 pueden formarse como una estructura monolítica común.

El elemento de émbolo 557 incluye una estructura 561 que tiene una forma generalmente tubular con contornos predeterminados alrededor de una periferia de la estructura 561. La estructura 561 incluye un borde trasero 555 que se forma en una fila con el borde frontal 553 del brazo de émbolo 554 (p. ej., a través de una operación de moldeo en frío). La estructura 561 incluye una o más salientes de émbolo periféricas 563 que se extienden alrededor de ella con una forma y posición tal para mantener un sello hermético dentro del pasaje interior del poste de apoyo 504, en el que oscila el brazo de émbolo 554.

El elemento de émbolo 557 puede estar formado por un elastómero termoplástico vulcanizado (TPV, por sus siglas en inglés) u otro material relativamente más flexible y comprimible que el brazo de émbolo 554. El brazo de accionamiento 546, el segmento de puente 552 y el brazo de émbolo 554 están formados por un material plástico relativamente duro (p. ej., plástico de policarbonato). El elemento de émbolo 557 se forma con el brazo de émbolo 554 no a presión. En un ejemplo, el brazo de émbolo 554 puede moldearse sobre el vástago 559 y el haz de apoyo 551. A modo de ejemplo, se puede usar un proceso de moldeo de dos inyecciones, en donde el brazo de émbolo 554 se moldea durante una operación de moldeo inicial, mientras que el elemento de émbolo 557 se añade durante la segunda operación de moldeo. Al utilizar un proceso de moldeo, el elemento de émbolo 557 se fija al brazo de émbolo 554 con una tolerancia o un espacio relativamente escasos o nulos entre ellos (en los bordes frontal y trasero 553, 555), donde el elemento de émbolo 557 y el brazo de émbolo 554 se interbloquean física y químicamente entre sí (en los bordes frontal y trasero 553, 555).

Al proporcionar una tolerancia cercana entre el elemento de émbolo 557 y el brazo de émbolo 554, el émbolo 540 elimina o evita sustancialmente la «histéresis» que puede producirse de otro modo si el elemento de émbolo 557 simplemente se ajustara a presión o se uniera de otro modo más holgado al brazo de émbolo 554. Además, al moldear el elemento de émbolo 557 sobre el haz de apoyo 551 y el vástago 559, se proporciona una estructura final que facilita que se evite la histéresis.

La interfaz sin presión entre el elemento de émbolo 557 y el brazo de émbolo 554 proporciona mejoras con respecto a un elemento de émbolo a presión que introduciría la posibilidad de que el elemento de émbolo se desplazara hacia arriba y hacia abajo en relación con el brazo de émbolo cada vez que cambiara la dirección de movimiento. Cuando se experimenta movimiento entre un émbolo a presión y brazo de émbolo, esa configuración crea la posibilidad de una reacción contraria, a la que también se hace referencia como «histéresis».

De acuerdo con los ejemplos en la presente memoria, el émbolo 540 se desplaza en ambas direcciones numerosas veces (p. ej., algunos cientos o miles de ciclos de bombeo por ejecución) durante la operación. El émbolo 540 puede moverse a una velocidad de entre 0.3 mm/seg y 10 mm/seg. Por lo tanto, un elemento de émbolo a presión crearía la posibilidad de una reacción contraria o histéresis numerosas veces en una ejecución (p. ej., una operación de análisis microfluídico). Al formar el elemento de émbolo 557 sobre una parte del brazo de émbolo 554 (no a presión), los ejemplos en la presente memoria evitan el riesgo de histéresis o reacción contraria al mantener una relación fija entre ellos.

Respecto a la Figura 6B, durante la operación, el conjunto de accionamiento de bomba del instrumento aplica de manera intermitente una fuerza de accionamiento 543 al extremo de accionamiento 548 del brazo de accionamiento 546 para desplazar el émbolo 540 hacia afuera en la dirección de la fuerza de accionamiento 543. Cuando se remueve la fuerza de accionamiento 543, la fuerza de accionamiento 544 desplaza el émbolo 540 hacia abajo en la dirección de la fuerza de desviación 544. Al aplicar una fuerza de desviación 544, los ejemplos en la presente memoria evitan la necesidad de que el conjunto de accionamiento de bomba se una al brazo de accionamiento 546 y evitan la necesidad de aplicar una fuerza de extracción al brazo de accionamiento 546. La fuerza de accionamiento 543 se aplica y remueve de manera intermitente, lo cual provoca que el émbolo 542 se desplace hacia arriba y hacia abajo de manera repetida durante la operación. A medida que el émbolo 540 se desplaza hacia arriba y hacia abajo, el extremo de trabajo 556 introduce estados de presión baja y presión alta dentro del área de trabajo 513 (Figura 6A). A medida que se introducen estados de presión alta y baja en el área de trabajo 513, se extrae e impulsa fluido a lo largo del segmento de canal 506. La dirección de movimiento del fluido a través del segmento de canal de bomba 506 es controlada mediante la abertura y el cierre de las válvulas de pinza 518.

La Figura 6D ilustra una vista de corte lateral de la estación de bomba 168 para ilustrar mejor la operación de bombeo. Dentro de una estación de bomba 168, una abrazadera de perno de presión 560 se monta en una superficie inferior de la base 152 de la placa de pocillos 150. La abrazadera 560 incluye postes de apoyo 562 que tienen pasajes 564. Los pasajes 564 reciben los pernos de presión 520, 521 correspondientes. Los pernos de presión 520, 521 incluyen ejes 523 que incluyen extremos de trabajo 566 y almohadillas de contacto opuestas 524. Los extremos de trabajo 566 se posicionan en las válvulas de pinza 518, mientras que las almohadillas de contacto 524 son acampanadas radialmente hacia afuera más allá de los extremos de los postes de apoyo 562. Los ejes 523 incluyen una o más salientes exteriores 525 que se extienden alrededor de ellos. Los pasajes 564 también incluyen una o más salientes interiores 527. Las salientes exterior e interior 525, 527 cooperan para retener los pernos de presión 520, 521 dentro de los pasajes 564 correspondientes, y al mismo tiempo permiten que los pernos de presión 520, 521 se desplacen hacia atrás y hacia adelante a lo largo de los postes de apoyo 562 en una dirección de abertura de válvula 519 y una dirección de abertura de válvula 517. Las almohadillas de contacto 524 se posicionan en las aberturas de pernos de presión 114 (Figura 1B) en la superficie inferior 110.

Durante la operación, un elemento de accionamiento de válvula del instrumento se posiciona para acoplarse con las almohadillas de contacto 524. El elemento de accionamiento de válvula aplica una fuerza de cierre de válvula (en la dirección de cierre de la válvula 519) a uno de los pernos de presión 520, 521, mientras que no aplica fuerza de cierre al otro perno de presión 520, 521. Cuando no se aplica fuerza de cierre a un perno de presión 520, 521, el perno de presión 520, 521 se desplaza en la dirección de abertura de válvula 517 hasta un estado abierto de válvula, de forma tal que la válvula de pinza 518 correspondiente quede abierta. Cuando se aplica una fuerza de cierre y el perno de presión 520, 521 correspondiente se desplaza en la dirección de cierre de válvula 519, la válvula de pinza 518 correspondiente se cierra. Los pernos de presión 520, 521 y las válvulas de pinza 518 correspondientes se desplazan de manera alterna entre los estados abierto y cerrado.

La Figura 6D también ilustra el brazo de émbolo 554 cuando se carga dentro del poste de apoyo 504. El brazo de émbolo 554 se mueve de manera oscilante en una dirección de extracción 566 y una dirección de impulso 568 para crear estados de presión baja y presión alta correspondientes, respectivamente, en el área de trabajo 513. A medida que el brazo de émbolo 554 se desplaza en la dirección de extracción 566, se extrae fluido hacia el área de trabajo 513, donde la cantidad de fluido extraída hacia el área de trabajo 513 depende del intervalo de movimiento del brazo de émbolo 554. Cuando el brazo de jeringa se desplaza en la dirección de impulso 568, el fluido dentro del área de trabajo 513 se impulsa desde el área de trabajo 513 de regreso al canal de flujo. La dirección en la que se extrae fluido hacia el área de trabajo 513 desde el canal de fluido depende de cuál de los pernos de presión 520, 521 ha cerrado la válvula de pinza 518 correspondiente. Por ejemplo, para introducir una fuerza de extracción en la dirección de la flecha A, el perno de presión 521 se desplazaría al estado cerrado para cerrar la válvula de pinza correspondiente 518 mientras que el brazo de jeringa se mueve en la dirección de extracción 566. A medida que el brazo de émbolo 554 se retira del área de trabajo 513, el fluido avanza a lo largo del canal de flujo en la dirección de la flecha A. Cuando el brazo de émbolo 554 llega a un extremo de un intervalo de movimiento, el perno de presión 521 se libera y se le permite que se desplace en la dirección de abertura 517 para permitir que se abra la válvula de pinza 518 correspondiente. Al mismo tiempo, el perno de presión 520 se desplaza en la dirección de cierre 519 para cerrar la válvula de pinza correspondiente. Posteriormente, el brazo de émbolo 554 se desplaza en la dirección de impulso 568 para forzar la salida del fluido del área de trabajo 513 hacia el canal de fluido en la dirección de la flecha B. Cuando es conveniente desplazar fluido en la dirección opuesta, la operación de los pernos de presión 520, 521 se revierte en relación con el movimiento del brazo de émbolo 554.

La Figura 6E ilustra una vista en perspectiva lateral ampliada de una parte del émbolo 540 insertada en el poste de apoyo 502, 504. El brazo de émbolo 554 es recibido de manera deslizable dentro del poste de apoyo 504, mientras que el brazo de accionamiento 546 es recibido de manera deslizable dentro del eje de apoyo 502. El eje de apoyo 502 y el brazo de accionamiento 546 están formados con un corte transversal con forma de X con el fin de guiar el émbolo 540 a lo largo de una vía de oscilación predeterminada con una tolerancia al error relativamente baja.

La Figura 6F ilustra una vista en perspectiva del eje de apoyo 504 para recibir el brazo de émbolo 554 de acuerdo con los ejemplos en la presente memoria. El eje de apoyo 504 incluye un extremo proximal 570 y un extremo distal 571. El extremo distal 570 se monta sobre la placa de pocillos 150 en la estación de bomba 168, mientras que el extremo distal 571 se extiende hacia arriba desde la estación de bomba 168. El eje de apoyo 504 es alargado e incluye un pasaje 572 que se extiende entre los extremos proximal y distal 570, 571. El pasaje 572 tiene un primer diámetro interior 571 para un segmento del pasaje 572 que se extiende desde el extremo distal 571 hacia un área cerca del extremo proximal 570. El pasaje 572 tiene un segundo diámetro más grande 576 en el extremo proximal 570 para formar una estación de aparcamiento 574. La estación de aparcamiento 574 ha de recibir al menos la parte del elemento de émbolo 557 que incluye las salientes de émbolo cuando se ubica en una posición de almacenamiento. El elemento de émbolo 557 puede ubicarse en la estación de aparcamiento 574 durante el almacenamiento, el transporte, o generalmente cuando no se encuentra en uso. Al permitir que las salientes de émbolo del elemento de émbolo 557 se retengan en la estación de aparcamiento 574 con un diámetro ampliado, los ejemplos en la presente memoria evitan el deslizamiento del elemento de émbolo 557 de forma tal que el elemento de émbolo 557 y las salientes de émbolo mantienen su forma original durante un período de tiempo más largo sin comprimirse de manera indebida. De otro modo, se puede producir el deslizamiento (o los cambios en la forma) del elemento de émbolo 557 y las salientes de émbolo si se almacenan durante períodos extendidos de tiempo dentro de la parte del pasaje 572 con el primer diámetro más angosto 575.

Instrumento de fluidos

La Figura 7 ilustra un diagrama de bloques de un instrumento de fluidos 700 implementado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. El instrumento 700 incluye una estación de asentamiento 703 para recibir un conjunto de cartucho 100. Diversos subconjuntos eléctricos, ópticos y mecánicos dentro del instrumento 700 interactúan con el conjunto de cartucho 100 durante una operación de análisis microfluidico.

El instrumento 700 incluye, entre otras cosas, uno o más procesadores 702 que han de ejecutar instrucciones de programas almacenadas en la memoria 704 con el fin de realizar las operaciones de análisis microfluidicos. El procesador 702 se acopla de manera comunicativa a un conjunto de accionamiento de válvula 710, un conjunto de accionamiento de bomba 720, un conjunto accionador perforador 740, un elemento de iluminación 750, una matriz de contacto eléctrico 752 y un elemento de calentamiento 753.

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

El conjunto de accionamiento de válvula 710 incluye un eje de accionamiento 712 para acoplarse al conjunto de válvula rotativo 200. El conjunto de accionamiento de válvula 710 también incluye un motor de rotación 714 y un motor de traslación 716. El motor de traslación 716 mueve el eje de accionamiento 712 en una dirección de traslación 718 entre un estado acoplado y un estado desacoplado con el eje de rotor 202 del conjunto de válvula de rotor 200. Una vez que el eje de accionamiento 712 se acopla físicamente y de manera fija al conjunto de válvula de rotor 200, el motor de rotación 714 controla la rotación del eje de accionamiento 712 en una dirección de rotación 719 para dirigir el conjunto de válvula rotativo 200 para que conecte y desconecte diversos pocillos de reactivos con los canales de la placa de pocillos.

El conjunto de accionamiento de válvula 710 incluye un codificador de posición 713 que supervisa una posición del eje de accionamiento 712 en relación con el eje de rotor 202 (Figura 2B). El codificador 713 proporciona datos de posición al procesador 702 con el fin de garantizar que las ranuras del eje de accionamiento 712 se acoplen completamente con las ranuras interiores 232 del eje de rotor 202, mediante lo cual se garantiza que el codificador de posición 713 rastree de cerca la posición de rotación del eje de rotor 202. A modo de ejemplo, el codificador 713 puede incluir un eje con una configuración de ranuras de codificador macho que tenga una forma y dimensiones que coincidan con las de las ranuras interiores 232 (Figura 2B) descritas anteriormente en conexión con el conjunto de válvula rotativo 200. Las ranuras de codificador se elaboran completamente y llegan al interior de las ranuras interiores 232 para mantener una relación fija entre ellas. Las ranuras de codificador no aplican una fuerza de accionamiento, sino que en su lugar simplemente siguen el movimiento del eje de rotor 202 para proporcionar datos de posición angular precisos y exactos al procesador 702. El eje de accionamiento 712 incluye un conjunto separado de ranuras de accionamiento que caben en el extremo distal del eje de rotor 202. Las ranuras de accionamiento caben entre las ranuras exteriores 230 sobre el eje de rotor 202 y aplican una fuerza de accionamiento a estas.

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

El conjunto de accionamiento de válvula 710 ha de mover (p. ej., rotar) el eje de rotor 202 con el fin de conectar de manera selectiva los canales de flujo con uno o más de los puertos. En muchas operaciones, el eje de rotor 202 rota en grados variables en función de las ubicaciones de los puertos de pocillos para los pocillos de reactivos que se utilizan de manera sucesiva. Por ejemplo, cuando se utilizan pocillos adyacentes en orden, el conjunto de accionamiento de válvula 710 hará que el eje de rotor 202 rote solamente algunos grados. Sin embargo, cuando se hayan de usar un primer y segundo pocillo que se encuentren en lados opuestos de la placa de pocillos, el conjunto de accionamiento de válvula 710 hará que el eje de rotor 202 rote 180° o más o menos. Después de que se hace rotar el eje de rotor 202, el conjunto de válvula de rotor 200 queda momentáneamente inmóvil para permitir que fluya un fluido a través de él o para permitir que se detecte una muestra.

El conjunto accionador perforador 740 incluye uno o más ejes perforadores 742 y un motor de traslación 744 para accionar los ejes perforadores 742 entre las posiciones retraída y extendida. Cuando los ejes perforadores 742 se mueve hasta la posición extendida, el eje perforador 742 se acopla a una superficie superior de la unidad perforadora 300 y fuerza la unidad perforadora 300 hacia abajo para provocar que los elementos perforadores sobre la unidad perforadora 300 perforen las láminas que cubren los pocillos de reactivos correspondientes. Los ejes perforadores 742 pueden permanecer extendidos a través de una operación de análisis de fluidos o, de manera alternativa, pueden retraerse.

Un conjunto de accionamiento de bomba 720 incluye un eje de bomba 722 que se acopla a un motor 724 y se desplaza entre las posiciones extendida y retraída a lo largo de una dirección de bomba 723. A modo de ejemplo, el eje de

bomba 722 puede formarse como un eje de tornillo que se hace rotar en las direcciones de la flecha 721. Al cambiar la dirección en la que se atornilla el eje de bomba 722, el eje de bomba 722 se mueve hacia adentro (en una dirección retraída) y hacia afuera (en una dirección extendida) a lo largo de la dirección de bombeo 723. Al desplazar de manera repetida el eje 723 entre las posiciones retraída y extendida, el eje de bomba 722 aplica fuerzas de accionamiento 543 al brazo de accionamiento 546 para desplazar el conjunto de bomba 500 en una dirección que provoque que el brazo de jeringa 554 cree un estado de presión baja en el área de trabajo para extraer/quitar fluido hacia la estación de bombeo. El eje de accionamiento 722 se desplaza de manera repetida a la posición retraída, y un elemento de desviación 734 aplica una fuerza de desviación 542 sobre el conjunto de bomba 500 para desplazar el conjunto de bomba 500 hacia abajo en la dirección de la fuerza de desviación 544, mediante lo cual se provoca que el brazo de jeringa 554 forme un estado de presión alta en el área de trabajo para impulsar fluido desde la estación de bombeo.

Al codificador de posición 735 se le proporciona el elemento de desviación 734. El codificador de posición 735 rastrea una posición del elemento de desviación 734 a medida que el elemento de desviación 734 se desplaza hacia arriba y hacia abajo con el émbolo 540. El codificador de posición 735 proporciona datos de posición al procesador 702 con el fin de rastrear la posición del émbolo 540 a través de la operación.

El conjunto de accionamiento de bomba 720 también incluye los ejes de accionamiento de válvula 726 y 728 que se posicionan para alinearse con los pernos de presión 520, 521. Los ejes de accionamiento de válvula 726, 728 son desplazados entre las posiciones extendida y retraída a lo largo de la flecha 725 por un motor 730. Los ejes de accionamiento de válvula 726, 728 se desplazan en direcciones opuestas de forma tal que, cuando se extiende el eje de accionamiento de válvula 726, el eje de accionamiento de válvula 728 se retrae, y viceversa. Los ejes de accionamiento de válvula 726, 728 se desplazan en direcciones opuestas de manera alternante, sincronizados con el movimiento del eje de bomba 722, con el fin de desplazar el fluido a través de la estación de bomba 168 y, por lo tanto, a través de la celda de flujo.

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

De acuerdo con al menos un ejemplo, el procesador 702 controla la operación de los motores, elementos ópticos, matrices de contacto y similares. Opcionalmente, se pueden proporcionar numerosos procesadores que cooperen (p. ej., bajo el control del procesador 702) para controlar la operación de cada uno de los motores, elementos ópticos, matrices de contacto, conjuntos y componentes descritos en conexión con el instrumento 700.

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

Sistema de control de fluidos

La Figura 8 es una vista esquemática de un sistema informático 800 implementado mediante el instrumento 700 de la Figura 7, de acuerdo con un ejemplo. Por ejemplo, el sistema informático 800 puede implementarse mediante uno o más procesadores 702 bajo el control de la interfaz de usuario 708 e instrucciones de programa almacenadas en la memoria 704. Si bien la Figura 8 muestra ilustraciones representativas o bloques de los diversos componentes del sistema informático 800, se comprende que la Figura 8 es simplemente esquemática o representativa y que el sistema informático 800 puede adoptar diversas formas y configuraciones.

El sistema informático 800 puede comunicarse con los diversos componentes, conjuntos y sistemas (o subsistemas) del instrumento. El sistema informático 800 puede incluir un módulo selector de fluido 851, un módulo de control de fluidos 852, un módulo detector 853, un módulo de protocolo 854, un módulo de análisis 855, un módulo de accionamiento de bomba 857, un módulo de accionamiento de válvula 859 y un módulo de control de la iluminación 861. Si bien los módulos 851-861 están representados por bloques separados, se comprende que cada uno de los módulos puede ser hardware, software, o una combinación de ambos, y que cada uno de los módulos puede ser parte del mismo componente, tal como un procesador. De manera alternativa, al menos uno de los módulos 851-861 puede ser parte de un procesador separado. Además, cada uno de los módulos 851-861 puede comunicarse entre sí o coordinar órdenes/instrucciones para realizar una función particular.

El sistema informático 800 y/o los módulos 851-861 pueden incluir cualquier sistema basado en procesadores o en microprocesadores, lo cual incluye sistemas que usan microcontroladores, ordenadores con un conjunto de instrucciones reducidas (RISC, por sus siglas en inglés), circuitos integrados de aplicación específica (ASIC, por sus siglas en inglés), matriz de puertas programables en campo (FPGA, por sus siglas en inglés), circuitos lógicos, y cualquier dispositivo lógico capaz de ejecutar las funciones descritas en la presente memoria. Los ejemplos anteriores

son solamente ilustrativos y, por lo tanto, no necesariamente se pretende que limiten la definición y/o el significado de las expresiones «módulos» o «sistema informático». En el ejemplo ilustrativo, el sistema informático 800 y/o los módulos 851-861 ejecutan un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos con el fin de generar una muestra, obtener datos de detección y/o analizar los datos de detección.

El conjunto de instrucciones puede incluir diversas órdenes que manden al instrumento 802 a realizar operaciones específicas tales como los métodos y procesos de los diversos ejemplos que se describen en la presente memoria. El conjunto de instrucciones puede encontrarse en forma de un programa de software. Como se usa en la presente memoria, los términos «software» y «firmware» son intercambiables e incluyen cualquier programa informático almacenado en la memoria para la ejecución por parte de un ordenador, lo cual incluye memoria RAM, memoria ROM, memoria EPROM, memoria EEPROM y memoria RAM no volátil (NVRAM, por sus siglas en inglés). Los tipos de memoria anteriores son solamente ilustrativos y, por lo tanto, no taxativos en cuanto a los tipos de memoria que se pueden usar para el almacenamiento de un programa informático.

El software puede encontrarse en diversas formas tales como software de sistema o software de aplicación. Además, el software puede encontrarse en forma de una colección de programas separados, o un módulo de programa dentro de un programa más grande o una parte de un módulo de programa. El software también puede incluir una programación modular en forma de programación orientada al objeto.

El sistema informático 800 se ilustra de manera conceptual como una colección de módulos, pero puede implementarse mediante la utilización de cualquier combinación de placas de hardware específico, DSP, procesadores, etc. De manera alternativa, el sistema informático 800 puede implementarse mediante la utilización de un PC listo para el uso con un solo procesador o múltiples procesadores, con las operaciones funcionales distribuidas entre los procesadores. Como opción adicional, los módulos que se describen en la presente memoria pueden implementarse mediante la utilización de una configuración híbrida en la que se realizan determinadas funciones modulares mediante la utilización de hardware específico, mientras que las funciones modulares restantes se realizan mediante la utilización de un PC listo para el uso y similares. Los módulos también pueden implementarse como módulos de software dentro de una unidad de procesamiento. Uno o más de los módulos informáticos pueden ubicarse, por ejemplo, en una red o en un entorno informático en la nube.

Como se explica en la presente memoria, el conjunto de accionamiento de válvula y el conjunto de accionamiento de bomba incluyen codificadores que transmiten señales al sistema informático 800 que indican las posiciones de rotación y traslación de los componentes correspondientes (p. ej., la válvula de rotor y el émbolo).

En algunos ejemplos, el módulo detector 853 puede ordenar a un conjunto de obtención de imágenes (que incluye el elemento de iluminación 750 y el circuito de análisis dentro del cartucho de celda de flujo) que obtenga imágenes de una parte de una ventana de obtención de imágenes (que incluye la ventana de interfaz 410, la ventana de celda de flujo 928 y la capa transparente del circuito de análisis 958), lo cual puede incluir ordenar a una fuente de excitación (el elemento de iluminación) que dirija una luz incidente sobre la ventana de obtención de imágenes para excitar las etiquetas en la muestra dentro del área activa del circuito de análisis 958. El módulo detector 853 se comunica a través de la matriz de contacto 752 y las almohadillas de contacto 950 con el análisis de circuito 958 para obtener datos de imágenes. En el caso de la secuenciación SBS, cada imagen incluye numerosas fuentes puntuales de luz de agrupaciones de ADN. También se muestra que el módulo selector de fluido 851 puede ordenar al conjunto de accionamiento de válvula que mueva el conjunto de válvula rotativo. El módulo de control de fluidos 852 puede ordenar a las diversas bombas y válvulas que controlen un flujo de fluidos. El módulo de protocolo 854 puede incluir instrucciones para coordinar las operaciones del sistema 800 de forma tal que se pueda ejecutar un protocolo diseñado. El módulo de protocolo 854 también puede ordenar a cualquier elemento de control térmico que controle la temperatura del fluido. A modo solamente de ejemplo, el módulo de protocolo 854 puede ser un módulo de secuenciación mediante síntesis (SBS) para emitir diversas órdenes para realizar procesos de secuenciación mediante síntesis. En algunos ejemplos, el módulo de protocolo 854 también puede procesar datos de detección. Después de generar los amplicones a través de PCR de puente, el módulo de protocolo 854 puede proporcionar instrucciones para linealizar o desnaturalizar los amplicones para elaborar sstDNA e incorporar un cebador de secuenciación de forma tal que el cebador de secuenciación pueda hibridarse con una secuencia universal que flanquee una región de interés. Cada ciclo de secuenciación extiende el sstDNA en una sola base y se logra mediante ADN polimerasa modificada y una mezcla de cuatro tipos de suministro de nucleótidos que pueden ser indicados por el módulo de protocolo 854. Los diferentes tipos de nucleótidos tienen etiquetas fluorescentes particulares, y cada nucleótido tiene un terminador reversible que permite solamente que se produzca una incorporación de una sola base en cada ciclo. Después de que se incorpora una sola base al sstDNA, el módulo de protocolo 854 puede ordenar una etapa de lavado para remover nucleótidos no incorporados al hacer que una solución de lavado fluya a través de la celda de flujo. El módulo de protocolo 854 puede ordenar además al elemento de iluminación y el circuito de análisis que realicen una o más sesiones de imágenes para detectar la fluorescencia en cada uno de los cuatro canales (es decir, una para cada etiqueta fluorescente). Después de la obtención de imágenes, el módulo de protocolo 854 puede ordenar el suministro de un reactivo de desbloqueo para escindir químicamente la etiqueta fluorescente y el terminador del sstDNA. El módulo de protocolo 854 puede ordenar una etapa de lavado para remover el reactivo de desbloqueo y productos de la reacción de desbloqueo. Puede seguir otro ciclo de secuenciación similar.

Los ejemplos de etapas del protocolo que pueden coordinarse mediante el módulo de protocolo 854 incluyen etapas
 5 fluídicas y de detección usadas en métodos de SBS basados en el terminador reversible, por ejemplo, como se indica
 en la presente memoria o se describe en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0166705 A1, la
 publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2006/0188901 A1, la patente de EE. UU. n.º 7,057,026, la publicación
 de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2006/0240439 A1, la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º
 2006/0281109 A1, la publicación PCT n.º WO 05/065814, la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º
 2005/0100900 A1, la publicación PCT n.º WO 06/064199 y la publicación PCT n.º WO 07/010251. Los ejemplos de
 10 reactivos para la SBS basada en el terminador reversible se describen en US 7,541,444; US 7,057,026; US 7,414,116;
 US 7,427,673; US 7,566,537; US 7,592,435 y WO 07/135368. También se pueden usar las etapas del protocolo y los
 reactivos usados en las plataformas de secuenciación comercial tales como las plataformas GA, HiSeq® y MiSeq® a
 través de Illumina, Inc. (San Diego, CA).

En algunos ejemplos, el módulo de protocolo 854 puede emitir diversas órdenes para realizar las etapas de un
 protocolo de pirosecuenciación. Los ejemplos de etapas incluyen aquellos que se indicarán más adelante y en las
 15 referencias citadas más adelante. La pirosecuenciación detecta la liberación de pirofosfato inorgánico (PPi) a medida
 que se incorporan nucleótidos en la cadena naciente (Ronaghi, M. et ál. (1996) «Real-time DNA sequencing using
 detection of pyrophosphate release». *Analytical Biochemistry* 242(1), 84-9; Ronaghi, M. (2001) «Pyrosequencing
 sheds light on DNA sequencing». *Genome Res.* 11(1), 3-11; Ronaghi, M. et ál. (1998) «A sequencing method based
 on real-time pyrophosphate». *Science* 281(5375), 363; la patente de EE. UU. n.º 6,210,891; la patente de EE. UU. n.º
 20 6,258,568 y la patente de EE. UU. n.º 6,274,320. En la pirosecuenciación, el PPi liberado puede detectarse al ser
 convertido inmediatamente en trifosfato de adenosina (ATP) por la ATP sulfurilasa, y el nivel de ATP generado se
 detecta a través de fotones producidos por la luciferasa. En este caso, la válvula de reacción 816 puede incluir millones
 de pocillos en donde cada pocillo tenga una sola esfera de captura con sstDNA con amplificación clonal. Cada pocillo
 también puede incluir otras esferas más pequeñas que, por ejemplo, pueden transportar enzimas inmovilizadas (p. ej.,
 25 ATP sulfurilasa y luciferasa) o facilitar el mantenimiento de la esfera de captura en el pocillo. El módulo de protocolo
 854 puede emitir órdenes para ejecutar ciclos consecutivos de fluidos que transporten un solo tipo de nucleótido (p.
 ej., 1.º ciclo: A; 2.º ciclo: G; 3.º ciclo: C; 4.º ciclo: T; 5.º ciclo: A; 6.º ciclo: G; 7.º ciclo: C; 8.º ciclo: T, etc.). Cuando se
 incorpora un nucleótido en el ADN, se libera pirofosfato, mediante lo cual se instiga una reacción en donde se genera
 un estallido de luz. El estallido de luz puede ser detectado por el conjunto detector. Se pueden comunicar datos de
 detección al módulo de análisis 855 para el procesamiento.

En algunos ejemplos, el usuario puede proporcionar entradas de usuario a través de la interfaz de usuario para
 30 seleccionar un protocolo de ensayo para que sea ejecutado por el sistema. En otros ejemplos, el sistema puede
 detectar automáticamente el tipo de cartucho de celda de flujo que se ha insertado en el instrumento 802 y confirmar
 con el usuario el protocolo de ensayo a ejecutar. De manera alternativa, el sistema puede ofrecer una cantidad limitada
 de protocolos de ensayo que puedan ejecutarse con el tipo determinado de cartucho de celda de flujo. El usuario
 35 puede seleccionar el protocolo de ensayo deseado, y el sistema puede realizar luego el protocolo de ensayo
 seleccionado en función de instrucciones preprogramadas.

El módulo de análisis 855 puede analizar datos de detección obtenidos por el circuito de análisis dentro del cartucho
 de celda de flujo. Si bien no se muestra, el instrumento también puede incluir una interfaz de usuario que interactúe
 40 con el usuario. Por ejemplo, la interfaz de usuario puede incluir una pantalla para exponer o solicitar información de
 un usuario y un dispositivo de entrada de usuario para recibir entradas del usuario. En algunos ejemplos, la pantalla y
 el dispositivo de entrada de usuario son el mismo dispositivo (p. ej., una pantalla táctil).

En algunos ejemplos, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes de la secuenciación o
 durante esta. El módulo de protocolo 854 puede incluir instrucciones para las etapas fluídicas involucradas en un
 45 proceso de amplificación. Por ejemplo, se pueden proporcionar instrucciones para una técnica de amplificación de
 puente usada para formar agrupaciones de ácidos nucleicos sobre una superficie. Se describen métodos de
 amplificación de puente útiles, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 5,641,658; la publ. de patente de EE. UU. n.º
 2002/0055100; la patente de EE. UU. n.º 7,115,400; la publ. de patente de EE. UU. n.º 2004/0096853; la publ. de
 patente de EE. UU. n.º 2004/0002090; la publ. de patente de EE. UU. n.º 2007/0128624; y la publ. de patente de EE.
 50 UU. n.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos sobre una superficie es la amplificación en
 círculo rodante (RCA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, como se describe en Lizardi et ál., *Nat. Genet.* 19:225-
 232 (1998) y US 2007/0099208 A1. También se puede usar la PCR de emulsión en las esferas, por ejemplo, como se
 describe en Dressman et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 100:8817-8822 (2003), WO 05/010145, o las publ. de
 patentes de EE. UU. n.º 2005/0130173 o 2005/0064460.

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

Cartucho de celda de flujo

A continuación, se utiliza un cartucho de celda de flujo 900 de acuerdo con al menos un ejemplo en la presente
 memoria.

La Figura 9A ilustra una vista en perspectiva superior de un cartucho de celda de flujo 900 formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. El cartucho de celda de flujo 900 incluye generalmente las estructuras superior 904 y 906 que se unen para formar una estructura generalmente rectangular alargada a lo largo de una dirección de carga 9A. La dirección de carga 9A corresponde a la dirección en la que se carga el cartucho de celda de flujo 900 en la cámara de celda de flujo 108 del conjunto de cartucho 100. El cartucho de celda de flujo 900 incluye un extremo de carga 908, un extremo trasero 910 y bordes de lados laterales 912. El extremo de carga 908 y los bordes laterales 912 incluyen uno o más elementos de posicionamiento para el acoplamiento con elementos correspondientes dentro de la cámara de celda de flujo 108 del conjunto de cartucho 100 para garantizar la alineación adecuada dentro de la cámara de celda de flujo 108 en las direcciones XYZ.

Opcionalmente, las estructuras superior e inferior 904 y 906 pueden estar formadas por un plástico conductor, de manera de proporcionar protección contra descargas electroestáticas (ESD, por sus siglas en inglés).

Opcionalmente, la estructura superior 904 puede incluir un elemento de sujeción 920, tal como una serie de salientes que se extiendan hacia arriba desde la estructura superior 904. Los elementos de sujeción 920 facilitan la sujeción del cartucho de celda de flujo 900 por parte de un usuario. Opcionalmente, las ranuras dentro del elemento de sujeción 920 pueden tener una forma tal que sean indicativas de la dirección, tal como al formar las salientes para que formen una flecha, mediante lo cual se proporciona además información a un usuario con respecto a una dirección en la que debería insertarse el cartucho de celda de flujo 900.

La Figura 9B ilustra una vista ampliada de una parte de la estructura superior 904 para ilustrar mejor una interfaz de fluidos óptica (O-F) con respecto al cartucho de celda de flujo. Con referencia conjunto a las Figuras 9A y 9B, la estructura superior 904 incluye una interfaz O-F 940 para comunicarse con componentes ópticos y fluidicos del conjunto de cartucho 100. La interfaz O-F 940 incluye una ventana de celda de flujo 928 alineada con un circuito de análisis (y que se describirá más adelante en mayor detalle en conexión con las Figuras 9D y 9E) que se aloja dentro del cartucho de celda de flujo 900. La ventana de celda de flujo 928 permite que se dirija la luz de un elemento de iluminación del instrumento al circuito de análisis. La ventana de celda de flujo 928 puede estar formada por vidrio o un material transparente similar, con el vidrio dispuesto en un plano sustancialmente común con una superficie superior de la estructura superior 904. Al mantener el vidrio dentro de la ventana de celda de flujo 928 en una alineación plana con la superficie superior de la estructura superior 904, la posición Z de la ventana de celda de flujo 928 puede supervisarse de manera más precisa al supervisar la posición Z de la superficie superior de la estructura superior 904.

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

Los sellos 930 se proporcionan de lados opuestos de la ventana de celda de flujo 928. A modo de ejemplo, los sellos 930 pueden orientarse diagonalmente a través de la ventana de celda de flujo 928 uno con respecto al otro. Los sellos 930 pueden estar formados por TPE u otro material similar. Los sellos 930 caben en cavidades formadas en la estructura superior 904 en comunicación de fluidos con puertas de inyección 932. Durante un proceso de fabricación, se inyecta TPE a través de las puertas de inyección 932 y se permite que fluya a través de un canal interno dentro de la estructura superior hasta que forme los sellos 930. El proceso de moldeo por inyección une físicamente y químicamente los sellos 930 a la estructura superior 904 con el fin de mantener los sellos 930 en una posición predefinida sobre la estructura superior 904 (para permanecer dentro de una tolerancia seleccionada). Los sellos de junta 930 proporcionan una configuración de sello de bajo perfil y miniaturizada que proporciona una acumulación de tolerancia deseada (p. ej., minimiza la acumulación de tolerancia).

Con respecto a la Figura 9A, la estructura superior 904 incluye las salientes 922 que se alargan y orientan para extenderse en una dirección común (p. ej., paralela) con la dirección de carga 9A. Las salientes 922 proporcionan un elemento de protección de carga de forma tal que, a medida que se carga el cartucho de celda de flujo 900 en la cámara de celda de flujo, los sellos de junta 930 y los puertos de celda de flujo 934 no entran en contacto o no se acoplan de otro modo con elementos de alojamiento que rodean la cámara de celda de flujo 108. Además, las salientes 922 pueden proporcionar un elemento de separación, de forma tal que, en caso de que el cartucho de celda de flujo 900 se dé vuelta sobre una mesa u otra estructura, las salientes 922 puedan impedir que otros elementos sobre la estructura superior 904 entren en contacto con polvo y otro material sobre una superficie donde se ubique el cartucho de celda de flujo 900.

La estructura superior 904 incluye uno o más elementos de posición Z (correspondientes a un punto de dato Z) utilizados para registrar el tubo de luz LED dentro del elemento de iluminación del instrumento hacia la ventana de celda de flujo 928 del cartucho de celda de flujo 900. Por ejemplo, la superficie superior de la estructura superior 904 colinda con las salientes 472 y la almohadilla 473 sobre la superficie inferior de la placa de pocillos 150 para definir un punto de dato Z para el cartucho de celda de flujo 900. El elemento de límite de la posición Z proporciona una tolerancia deseada (p. ej., una tolerancia minimizada) entre la fuente de luz del elemento de iluminación en el instrumento y el

cartucho de celda de flujo.

La Figura 9C ilustra una vista en perspectiva inferior del cartucho de celda de flujo de la Figura 9A. La cubierta inferior 906 se forma con uno o más separadores 914 que se ubican cerca de los extremos de carga y trasero 908 y 910. Opcionalmente, los separadores 914 pueden ubicarse en otras posiciones sobre la estructura inferior 906. De manera adicional o alternativa, se pueden utilizar más o menos separadores 914. Los separadores 914 mantienen una separación predeterminada entre los elementos dentro de la estructura inferior 906 y cualquier superficie sobre la que se fije el cartucho de celda de flujo 900. Por ejemplo, cuando se almacena el cartucho 900 en un escritorio, una mesa de laboratorio, un área de almacenamiento u otro sitio, los separadores 914 impiden que los elementos en la estructura inferior 906 entren en contacto con polvo y otro material particulado en el escritorio, la mesa de laboratorio y similares. Además, los separadores 914 pueden tener la forma y las dimensiones de elementos de llave de alineación para impedir que el cartucho de celda de flujo 900 se inserte incorrectamente en el conjunto de cartucho 100 (p. ej., al revés). Por ejemplo, los separadores 914 pueden formarse con tamaños diferentes, tales como longitudes, grosores y alturas de separadores diferentes y similares. En el ejemplo de la Figura 9C, el separador 914 cercano al extremo de carga 908 es de longitud más corta, en comparación con la longitud del separador 914 que se ubica cerca del extremo trasero 910.

La estructura inferior 906 incluye una abertura 944 alineada con la interfaz óptica-de fluidos 940 sobre la estructura superior 904 (y el esparcidor de calor 955 en la PCB 952). La abertura 944 expone un lado trasero de una parte del circuito de análisis. La estructura inferior 906 también incluye aberturas de almohadillas de contacto 946 alineadas con matrices de almohadillas de contacto 950 y que exponen las mismas, a las que se les proporciona el circuito de análisis. Las aberturas de almohadillas de contacto 946 se encuentran separadas por una barra cruzada 948 que mantiene un ancho de las aberturas de almohadillas de contacto 946 lo suficientemente pequeño para impedir la inserción involuntaria inadvertida de objetos no deseados que puedan dañar de otro modo las almohadillas de contacto 950 (p. ej., el dedo de un usuario, equipos de prueba, etc.). En este ejemplo, las aberturas de almohadillas de contacto 946 son rectangulares y exponen cada una dos o más filas de almohadillas de contacto 950.

La Figura 9D ilustra una vista superior de una parte de una placa de circuitos impresa 952 proporcionada dentro del cartucho de celda de flujo 900 formado de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La placa de circuitos impresa 952 incluye una superficie superior 956 que incluye un circuito de análisis 958. A modo de ejemplo, el circuito de análisis 958 puede representar un circuito de CMOS. El circuito de análisis 958 ha de soportar el flujo de fluidos que cruza un área activa 962, recibir luz entrante de una fuente de iluminación dentro del instrumento, y detectar y capturar imágenes digitales de la fluorescencia emitida desde el fluido en conexión con una operación de análisis de fluidos. El circuito de análisis 958 incluye puertos 964 que se comunican con el área activa 962 dentro del circuito de análisis 958. Los fluidos ingresan en el área activa 962 a través de uno de los puertos de área activa 964 y el fluido sale del área activa 962 a través del otro de los puertos de área activa 964. El circuito de análisis 958 incluye una superficie superior transparente para recibir luz emitida a través de la ventana de celda de flujo 928 (y a través de la ventana 410 de la Figura 4). La luz entrante ilumina los fluidos en el área activa 962 y, en respuesta a esto, los reactivos dentro de la fluorescencia emitida por el fluido dentro de espectros fluorescentes diferentes en virtud de las características de la muestra. El circuito de análisis 958 detecta los espectros fluorescentes emitidos y captura imágenes de los mismos que luego se transportan a través de las almohadillas de contacto 950 al instrumento.

La Figura 9E ilustra una vista inferior de la placa de circuitos impresa 952 de la Figura 9D formada de acuerdo con un ejemplo en la presente memoria. La PCB 952 incluye una superficie inferior 954 que incluye la matriz de almohadillas de contacto 950 visible a través de las aberturas de almohadillas de contacto 946. En este ejemplo, la matriz de almohadillas de contacto 950 se forma en múltiples filas. Opcionalmente, se pueden utilizar configuraciones de matriz de contacto alternativas. Las almohadillas de contacto 950 se conectan con pernos correspondientes dentro de un conector de toma 953. El conector de toma 953 incluye múltiples pernos de contacto orientados en la dirección de la superficie superior 956 (Figura 9D). El conector de toma 953 recibe de manera fija el circuito de análisis 958 y proporciona conexiones de energía, datos y comunicaciones entre las entradas/salidas del circuito de análisis 958 y las almohadillas de contacto 950.

La superficie inferior 954 también incluye un esparcidor de calor 955 que incluye una cara de acoplamiento del circuito (no visible en la Figura 9D) que colinda con una superficie inferior del circuito de análisis 958. El esparcidor de calor 955 incluye una cara de acoplamiento de elemento de calor 957 orientada hacia abajo a través de la abertura 944 en la estructura inferior 906 (Figura 9C). Durante la operación, un elemento de calentamiento sobre el instrumento se inserta en la abertura 944 para que colinde con la cara de acoplamiento del elemento de calor 957 del esparcidor de calor 955, en conexión con el suministro de la cantidad deseada de calor al circuito de análisis 958.

La placa de circuitos impresa 952 también incluye muescas 957 proporcionadas alrededor de su perímetro. Las muescas 957 se acoplan a elementos correspondientes dentro de las estructuras superior e inferior 904, 906 para posicionar la placa de circuitos impresa 952 en una ubicación particular dentro de las estructuras superior e inferior 904 y 906.

Las estructuras superior e inferior 904 y 906 también incluyen uno o más elementos de posición XY (correspondientes a puntos de datos XY) que se utilizan para registrar el cartucho de celda de flujo 900 en la dirección XY dentro de la cámara de celda de flujo 108. Los elementos de posición XY incluyen un poste de referencia frontal 923 proporcionado

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

5 Durante una operación de carga, el extremo de carga 908 se inserta en la cámara de celda de flujo 108 hasta que el poste de referencia 923 colinde firmemente con un elemento de límite en la cámara de celda de flujo 108 para definir un límite de movimiento en la dirección de carga 9A (a la que también se hace referencia como la «dirección X»). A medida que se inserta el cartucho de celda de flujo 900, un brazo de desviación se desplaza a lo largo del borde lateral 912 que incluye la muesca 927 hasta que el elemento de enganche cabe dentro de la muesca 927. El elemento de enganche tiene una forma tal que se ajusta a la forma de la muesca 927. El brazo de desviación aplica una fuerza lateral en la dirección de la flecha 9C (también representa una fuerza de posicionamiento lateral) para desplazar el cartucho de celda de flujo 900 en la dirección lateral (correspondiente al eje Y) hasta que los postes de referencia laterales 925 se acoplen a los elementos de acoplamiento dentro de la cámara de celda de flujo 108. Cuando los puestos de referencia laterales 925 se acoplan a los elementos de acoplamiento, la cámara de celda de flujo 108 define un límite de movimiento en la dirección lateral 9C. El brazo de desviación mantiene el cartucho de celda de flujo 900 en la posición Y deseada (correspondiente a un punto de dato Y). El elemento de enganche sobre el brazo de desviación cabe dentro de la muesca 927 en una posición predefinida para mantener el cartucho de celda de flujo 900 en la posición X deseada (correspondiente a un punto de dato X).

20 Una vez que el cartucho de celda de flujo 900 se inserta en los puntos de datos XYZ, se inserta un conector de comunicaciones (en la dirección Z) en las aberturas de almohadillas de contacto 946 hasta que una matriz de acoplamiento de contactos en el conector de comunicaciones se acople con las almohadillas de contacto 950. El conector de comunicaciones proporciona energía, recoge datos y controla el funcionamiento del circuito de análisis en el cartucho de celda de flujo 900. Además, un elemento de calentamiento se inserta (en la dirección Z) en la abertura 944 hasta que se acopla al esparcidor de calor 955.

Ejemplos adicionales:

25 Ejemplo 1: Un conjunto de cartucho, que comprende: un alojamiento que incluye una cámara de celda de flujo para recibir una celda de flujo; una placa de pocillos con pocillos de líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos, la cual incluye una estación de válvula, una estación de bomba y una estación de análisis de fluidos, en donde la placa de pocillos incluye canales asociados a los pocillos, la estación de válvula, la estación de bomba y la estación de análisis de fluidos; un conjunto de bomba proporcionado sobre la placa de pocillos en la estación de bomba, el cual ha de controlar el flujo de fluido a través de los canales entre la estación de bomba y la estación de análisis de fluidos; y un conjunto de válvula rotativo posicionado sobre la placa de pocillos en la estación de válvula, el cual incluye un eje de rotor y una válvula de rotor posicionados para rotar alrededor de un eje de rotación y acoplar de manera selectiva los pocillos a la estación de bomba, en donde el eje de rotor tiene un extremo distal expuesto a través del alojamiento e incluye una configuración de doble ranura en su extremo distal, la cual tiene un primer y segundo conjunto de ranuras, en donde el primer conjunto de ranuras forma una interfaz de accionamiento y el segundo conjunto de ranuras forma una interfaz que codifica la posición.

Ejemplo 2: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde el extremo distal del eje de rotor se extiende dentro de un pocillo de eje proporcionado en el alojamiento, mediante lo cual se expone la configuración de doble ranura a un conjunto de accionamiento de válvula de un instrumento de análisis de fluidos.

40 Ejemplo 3: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde el primer conjunto de ranuras representa ranuras exteriores que se extienden alrededor del exterior del extremo distal, en donde lados laterales de ranuras adyacentes se encuentran separados por un primer espacio predeterminado entre ranura y ranura, el cual corresponde a un patrón de ranuras sobre un eje de accionamiento de un conjunto de accionamiento de válvula.

45 Ejemplo 4: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde el segundo conjunto de ranuras representa ranuras interiores formadas alrededor de un interior de una cavidad que se proporciona en el extremo distal del eje de rotor, en donde las ranuras interiores tienen lados laterales en inclinaciones tales que los lados laterales adyacentes formen un ángulo no paralelo predeterminado entre sí, en donde los lados laterales adyacentes se unen en una parte inferior para formar compartimientos para recibir ranuras de acoplamiento sobre un eje de accionamiento del conjunto de accionamiento de válvula, en donde la interfaz de codificación de posición es utilizada por el conjunto de accionamiento de válvula para rastrear una posición del eje de rotor.

Ejemplo 5: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la válvula de rotor se monta en un extremo proximal del eje de rotor a través de una brida de acoplamiento, la cual ha de permitir un grado predeterminado de movimiento de inclinación entre la válvula de rotor y el eje de rotor.

55 Ejemplo 6: El conjunto de cartucho del Ejemplo 4, en donde la válvula de rotor incluye una base de rotor con una o más salientes posicionadas alrededor de un extremo proximal del eje de rotor, en donde la brida de acoplamiento es mantenida entre las salientes y el extremo proximal del eje de rotor.

Ejemplo 7: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la válvula de rotor incluye la cara de acoplamiento de la placa de pocillos con un puerto central y un puerto radial, en donde la válvula de rotor incluye un canal orientado para

extenderse en una dirección radial hacia afuera desde el puerto central hasta el puerto radial.

- 5 Ejemplo 8: El conjunto de cartucho del Ejemplo 6, en donde el puerto central se alinea para que corresponda con un eje de rotación del eje de rotor y se alinee con un puerto de alimentación central en la placa de pocillos, en donde la válvula de rotor ha de rotar alrededor del eje de rotación para alinear el puerto radial con un puerto de pocillos correspondiente.
- Ejemplo 9: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la válvula rotativa incluye una cara de acoplamiento de la placa de pocillos formada con un anillo de interfaz sobre ella, el cual se extiende alrededor de un perímetro de la cara de acoplamiento de la placa de pocillos.
- 10 Ejemplo 10: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, que comprende además: una tapa de válvula que incluye una cavidad interior para recibir de manera rotativa la válvula rotativa, en donde la tapa de válvula incluye uno o más brazos de enganche para fijar la tapa de válvula a los pocillos y hacia abajo contra la placa de pocillos; y un elemento de desviación proporcionado dentro de la cavidad interior y para aplicar una fuerza de desviación contra la válvula rotativa para mantener una interfaz sellada entre puertos en la válvula rotativa y puertos en la placa de pocillos.
- 15 Ejemplo 11: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde el conjunto de bomba incluye un émbolo con un extremo de accionamiento y una superficie de desviación ubicada en extremos opuestos del émbolo, en donde el extremo de accionamiento y la superficie de desviación quedan expuestos en las superficies superior e inferior del alojamiento de forma tal que se apliquen allí fuerzas de accionamiento y desviación unidireccionales correspondientes en conexión con el desplazamiento del émbolo en un movimiento de oscilación.
- 20 Ejemplo 12: El conjunto de cartucho del Ejemplo 11, en donde el émbolo tiene un brazo de accionamiento y un brazo de émbolo unidos entre sí a través de un segmento de puente en forma de U y se forman juntos en una estructura monolítica, en donde los brazos de accionamiento y émbolo han de ser recibidos dentro de postes de apoyo ubicados en la placa de pocillos.
- Ejemplo 13: El conjunto de cartucho del Ejemplo 11, en donde el émbolo comprende un brazo de émbolo y un elemento de émbolo moldeados juntos a partir de materiales diferentes.
- 25 Ejemplo 14: El conjunto de cartucho del Ejemplo 13, en donde el elemento de émbolo se forma sobre un extremo frontal del brazo de émbolo, en donde el elemento de émbolo ha de moverse dentro del poste de apoyo correspondiente para formar estados de presión alta y baja en la estación de bombeo.
- Ejemplo 15: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la estación de bomba incluye un segmento de canal dividido funcionalmente en un segmento de preparación, un segmento de descarga y un segmento de trabajo de bomba, todos los cuales se forman de manera continua entre sí para soportar el flujo de fluido en cualquier dirección.
- 30 Ejemplo 16: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la estación de bomba incluye un área de trabajo intercalada entre un par de válvulas de pinza en una ubicación anterior y posterior con respecto al área de trabajo, en donde el conjunto de bomba comprende un émbolo alineado con el área de trabajo, en donde el émbolo ha de desplazarse de manera oscilante hacia y desde el área de trabajo para introducir estados de presión alta y baja, en donde el conjunto de bomba comprende además pernos de presión alineados con las válvulas de pinza, en donde los pernos de presión han de moverse de manera alternada para abrir y cerrar las válvulas de pinza.
- 35 Ejemplo 17: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, que comprende además una unidad perforadora proporcionada en el alojamiento y posicionada cerca de los pocillos, que incluye un elemento perforador, en donde la unidad perforadora ha de desplazarse hasta una posición perforadora donde el elemento perforador perfora una cubierta para el pocillo correspondiente.
- 40 Ejemplo 18: El conjunto de cartucho del Ejemplo 17, en donde el alojamiento incluye una cubierta con una abertura de acceso perforadora que proporciona a un instrumento acceso a un extremo superior de la unidad perforadora.
- Ejemplo 19: El conjunto de cartucho del Ejemplo 17, en donde la unidad perforadora incluye una estructura con forma tubular cónica con una plataforma inferior, un segmento intermedio y una brida superior, en donde al menos una de la plataforma inferior o la brida superior incluye elementos perforadores distribuidos de manera predeterminada, en donde los elementos perforadores se disponen para que se alineen con los pocillos sobre la placa de pocillos.
- 45 Ejemplo 20: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, que comprende además una unidad perforadora con una plataforma que cabe sobre el eje de rotor, en donde la plataforma incluye elementos de indexación que se acoplan con elementos de acoplamiento sobre el conjunto de válvula rotativo para ubicar la unidad perforadora en una orientación de rotación predeterminada con respecto al eje de rotor con el fin de alinear elementos perforadores con pocillos correspondientes.
- 50 Ejemplo 21: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la placa de pocillos incluye puertos de transición de pocillos dispuestos en un patrón predeterminado correspondiente al conjunto de válvula rotativo, en donde la placa de pocillos incluye puertos de descarga de pocillos alineados con los pocillos correspondientes, en donde la placa de

pocillos incluye canales de descarga de pocillos que se extienden entre puertos de descarga de pocillos y puertos de transición de pocillos correspondientes.

5 Ejemplo 22: El conjunto de cartucho del Ejemplo 1, en donde la placa de pocillos incluye una base con superficies superior e inferior, al menos una de las cuales incluye los canales, que incluyen canales de lados abiertos, en donde la base se une a una capa de apoyo para cerrar los canales de lados abiertos.

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

10 Ejemplo 24: El conjunto de cartucho del Ejemplo 23, en donde el elemento de límite de inserción representa una o más salientes que se proporcionan alrededor de la ventana de interfaz óptica, en donde las salientes definen una tolerancia Z entre un elemento de iluminación y la ventana de interfaz óptica.

15 Ejemplo 25: Un sistema de fluidos, que comprende: un conjunto de cartucho con un alojamiento que incluye una cámara de iluminación y una placa de pocillos, la cual se mantiene dentro del alojamiento y tiene pocillos de líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos, en donde la placa de pocillos incluye una estación de análisis de fluidos alineada con la cámara de iluminación, en donde la placa de pocillos incluye una ventana de interfaz y puertos de interfaz ubicados en la estación de análisis de fluidos; y un cartucho de celda de flujo con una estructura que contiene un circuito de análisis, en donde la estructura incluye una ventana de celda de flujo alineada con el circuito de análisis, en donde la estructura incluye puertos de celda de flujo que tienen un acoplamiento de fluidos con un área activa en el circuito de análisis, en donde el alojamiento incluye una cámara de celda de flujo para recibir el cartucho de celda de flujo, la cual ha de posicionar el cartucho de celda de flujo en la estación de análisis de fluidos con la ventana de celda de flujo y los puertos alineados con la ventana de interfaz y los puertos correspondientes, respectivamente.

20 Ejemplo 26: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en donde la cámara de celda de flujo incluye rieles laterales y un tope final, al menos uno de los cuales tiene un límite de extremo para posicionar el cartucho de celda de flujo, cuando se encuentra en una posición de carga completa, en un punto de dato predeterminado de forma tal que la ventana de celda de flujo y los puertos se alineen con la ventana de interfaz y los puertos correspondientes, respectivamente.

25 Ejemplo 27: El sistema de fluidos del Ejemplo 26, en donde la cámara de celda de flujo incluye un brazo de desviación orientado para extenderse a lo largo de al menos uno de los rieles laterales, en donde el brazo de desviación se extiende hacia adentro hacia la cámara de celda de flujo, en donde el brazo de desviación ha de aplicar una fuerza de desviación lateral sobre el cartucho de celda de flujo para mantener el cartucho de celda de flujo en el punto de dato predeterminado.

30 Ejemplo 28: El sistema de fluidos del Ejemplo 27, en donde el brazo de desviación incluye un elemento de enganche posicionado para caber con una muesca proporcionada en un lado lateral del cartucho de celda de flujo, en donde el elemento de enganche ha de mantener el cartucho de celda de flujo en un punto de dato X.

35 Ejemplo 29: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en donde el cartucho de celda de flujo incluye las estructuras superior e inferior, en donde la estructura superior incluye la ventana de celda de flujo y puertos, en donde la estructura superior incluye una saliente que se extiende hacia arriba desde la estructura superior en una altura predeterminada para definir un punto de dato Z.

Ejemplo 30: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en donde el cartucho de celda de flujo incluye juntas formadas de manera monolítica por un material elastomérico.

40 Ejemplo 31: El sistema de fluidos del Ejemplo 25, en donde la placa de pocillos incluye una estación de válvula, una estación de bomba y canales de interfaz, en donde los canales de interfaz proporcionan una primera vía de fluidos entre la estación de válvula y uno de los puertos de interfaz y una segunda vía de fluidos entre la estación de bomba y uno de los puertos de interfaz.

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

Aclaraciones de cierre

50 Se debería reconocer que todas las combinaciones de los conceptos anteriores (en la medida en que esos conceptos no sean mutuamente incoherentes) se contemplan como parte de la materia inventiva que se describe en la presente memoria. En particular, todas las combinaciones de los Ejemplos mencionados anteriormente y la materia reivindicada que aparecen al final de la presente descripción se contemplan como parte de la materia inventiva descrita en la presente memoria.

Se reconocerá que diversos aspectos de la presente descripción pueden plasmarse como un método, sistema, medio legible en ordenador y/o producto de programa informático. Los aspectos de la presente invención pueden adoptar la

forma de ejemplos de hardware, ejemplos de software (lo cual incluye, firmware, software residente, microcódigo, etc.), o ejemplos que combinan aspectos de software y hardware a los que se puede hacer referencia generalmente en la presente como «circuito», «módulo» o «sistema». Además, los métodos de la presente descripción pueden adoptar la forma de un producto de programa informático en cualquier medio de almacenamiento utilizable en ordenador con un código de programa informático utilizable en ordenador plasmado en el medio.

Se puede utilizar cualquier medio utilizable en ordenador adecuado para aspectos de software de la presente descripción. El medio legible en ordenador o utilizable en ordenador puede ser, por ejemplo, pero sin limitarse a, un sistema, aparato o dispositivo electrónico, magnético, óptico, electromagnético, infrarrojo o semiconductor, o medio de propagación. El medio legible en ordenador puede incluir ejemplos transitorios. Los ejemplos más específicos (una lista no exhaustiva) de los medios de almacenamiento legibles en ordenador incluirían algunos o todos los siguientes: una conexión eléctrica con uno o más cables, un disquete para ordenador portátil, un disco duro, una memoria de acceso aleatorio (RAM, por sus siglas en inglés), una memoria de solo lectura (ROM, por sus siglas en inglés), una memoria de solo lectura programable borrable (EPROM, por sus siglas en inglés, o memoria flash), una fibra óptica, una memoria de solo lectura en disco compacto portátil (CD-ROM, por sus siglas en inglés), un dispositivo de almacenamiento óptico, un medio de transmisión tal como aquellos que respaldan Internet o una intranet, o un dispositivo de almacenamiento magnético. Cabe destacar que el medio utilizable en ordenador o legible en ordenador podría ser incluso papel u otro medio adecuado en el cual se imprima el programa, ya que el programa puede ser capturado electrónicamente, a través de, por ejemplo, el escaneo óptico del papel u otro medio, luego compilarse, interpretarse, o procesarse de otro modo de manera adecuada, de ser necesario, y luego almacenarse en una memoria informática. En el contexto de este documento, un medio utilizable en ordenador o legible en ordenador puede ser cualquier medio que pueda contener, almacenar, comunicar, propagar o transportar el programa para el uso por parte de o en conexión con el sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.

El código de programa para llevar a cabo operaciones de los métodos y aparatos que se indican en la presente memoria puede grabarse en un lenguaje de programación orientado al objeto tal como Java, Smalltalk, C++ o similares. Sin embargo, el código de programa para llevar a cabo operaciones de los métodos y aparatos que se indican en la presente memoria también puede grabarse en lenguajes de programación de procedimientos convencionales, tales como el lenguaje de programación «C» o lenguajes de programación similares. El código de programa puede ser ejecutado por un procesador, un circuito Integrado de aplicación específica (ASIC), u otro componente que ejecute el código de programa. Se puede hacer referencia simplemente al código de programa como una aplicación de software que se almacena en la memoria (tal como el medio legible en ordenador descrito anteriormente). El código de programa puede provocar que el procesador (o cualquier dispositivo controlado por procesador) produzca una interfaz gráfica de usuario («GUI», por sus siglas en inglés). La interfaz gráfica de usuario puede producirse visualmente en un dispositivo de visualización, aunque la interfaz gráfica de usuario puede tener también elementos auditivos. El código de programa, sin embargo, puede funcionar en cualquier dispositivo controlado por un procesador, tal como un ordenador, servidor, asistente digital personal, teléfono, televisión, o cualquier dispositivo controlado por procesador que utilice el procesador y/o un procesador de señales digitales.

El código de programa puede ejecutarse a nivel local y/o remoto. El código de programa, por ejemplo, puede almacenarse total o parcialmente en la memoria local del dispositivo controlado por el procesador. El código de programa, sin embargo, también puede ser, de manera al menos parcialmente remota, objeto de almacenamiento, acceso y descarga al dispositivo controlado por el procesador. Un ordenador de usuario, por ejemplo, puede ejecutar totalmente el código de programa o solo hacerlo parcialmente. El código de programa puede ser un paquete de software independiente que sea ejecutado al menos parcialmente en el equipo de usuario y/o ejecutado parcialmente en un equipo remoto o totalmente en un equipo o servidor remoto. En este último caso, el equipo remoto puede conectarse con el equipo de usuario a través de una red de comunicaciones.

Los métodos y aparatos que se indican en la presente memoria pueden aplicarse independientemente del entorno de red. La red de comunicaciones puede ser una red de cable que funcione en el dominio de radiofrecuencia y/o el dominio de protocolo de internet (IP, por sus siglas en inglés). La red de comunicaciones, sin embargo, también puede incluir una red informática distribuida, tal como Internet (que a veces se conoce de manera alternativa como la «red informática mundial»), una intranet, una red de área local (LAN, por sus siglas en inglés) y/o una red de área amplia (WAN, por sus siglas en inglés). La red de comunicaciones puede incluir cables coaxiales, cables de cobre, líneas de fibra óptica y/o líneas coaxiales híbridas. La red de comunicaciones incluso puede incluir partes inalámbricas que utilicen cualquier parte del espectro electromagnético y cualquier estándar de señalización (tal como la familia de estándares IEEE 802, GSM/CDMA/TDMA o cualquier estándar de celular y/o la banda ISM). La red de comunicaciones incluso puede incluir partes de tendido eléctrico, en donde las señales se comuniquen a través de cables eléctricos. Los métodos y aparatos que se indican en la presente memoria pueden aplicarse a cualquier red de comunicaciones inalámbrica/por cable, independientemente de los componentes físicos, la configuración física o uno o más estándares de comunicaciones.

Determinados aspectos de la presente descripción se describen con respecto a diversos métodos y etapas de métodos. Se comprenderá que cada etapa de método puede ser implementada por el código de programa y/o mediante instrucciones mecánicas. El código de programa y/o las instrucciones mecánicas pueden crear medios para implementar las funciones/acciones especificadas en los métodos.

5 El código de programa también puede almacenarse en una memoria legible por ordenador que pueda dirigir el procesador, ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable para que funcione de una manera particular, de forma tal que el código de programa almacenado en la memoria legible en ordenador produzca o transforme un artículo de fabricación, lo cual incluye medios de instrucciones que implementen diversos aspectos de las etapas de métodos.

10 El código de programa también puede cargarse en un ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable para provocar que se realice una serie de etapas de operación para producir un proceso implementado por un procesador/ordenador de forma tal que el código de programa proporcione etapas para implementar diversas funciones/acciones especificadas en los métodos de la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto de cartucho (100) que comprende:

un alojamiento (101, 102) que incluye una cámara de celda de flujo (108) para recibir una celda de flujo;

5 una placa de pocillos (150) con pocillos de líquidos para recibir cantidades deseadas de líquidos, en donde la placa de pocillos (150) incluye una estación de válvula (164), una estación de bomba (168) y una estación de análisis de fluidos (170), en donde la placa de pocillos (150) incluye canales asociados a los pocillos, la estación de válvula (164), la estación de bomba (168) y la estación de análisis de fluidos (170);

10 un conjunto de bomba (500) proporcionado sobre la placa de pocillos (150) en la estación de bomba (168), en donde el conjunto de bomba (500) ha de controlar el flujo de fluido a través de los canales entre la estación de bomba (168) y la estación de análisis de fluidos (170); y

un conjunto de válvula rotativo (200) posicionado sobre la placa de pocillos en la estación de válvula (164), en donde el conjunto de válvula rotativo (200) incluye un eje de rotor (202) y una válvula de rotor (234) posicionados para rotar alrededor de un eje de rotación y acoplar de manera selectiva los pocillos a la estación de bomba (164),

el eje de rotor (202) tiene un extremo distal expuesto a través del alojamiento (101, 102),

15 caracterizado por que el eje de rotor (202) incluye una configuración de doble ranura en su extremo distal (204), en donde la configuración de doble ranura tiene un primer (230) y segundo (232) conjunto de ranuras, en donde el primer conjunto de ranuras (230) forma una interfaz de accionamiento y el segundo conjunto de ranuras (232) forma una interfaz de codificación de posición.

20 2. El conjunto de cartucho (100) de la reivindicación 1, en donde el extremo distal (204) del eje de rotor (202) se extiende dentro de un pocillo de eje (116) proporcionado en el alojamiento (101, 102), mediante lo cual se expone la configuración de doble ranura a un conjunto de accionamiento de válvula de un instrumento de análisis de fluidos.

25 3. El conjunto de cartucho (100) de la reivindicación 1 o 2, en donde el primer conjunto de ranuras (230) representa ranuras exteriores que se extienden alrededor del exterior del extremo distal (204), en donde lados laterales de ranuras adyacentes se encuentran separados por un primer espacio predeterminado entre ranura y ranura, el cual corresponde a un patrón de ranuras sobre un eje de accionamiento (712) de un conjunto de accionamiento de válvula (710).

30 4. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el segundo conjunto de ranuras (232) representa ranuras interiores formadas alrededor de un interior de una cavidad que se proporciona en el extremo distal (204) del eje de rotor (202), en donde las ranuras interiores tienen lados laterales en inclinaciones tales que los lados laterales adyacentes formen un ángulo no paralelo predeterminado entre sí, en donde los lados laterales adyacentes se unen en una parte inferior para formar compartimientos para recibir ranuras de acoplamiento sobre un eje de accionamiento del conjunto de accionamiento de válvula (710), en donde la interfaz de codificación de posición es utilizada por el conjunto de accionamiento de válvula (710) para rastrear una posición del eje de rotor (202).

35 5. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la válvula de rotor (234) se monta en un extremo proximal del eje de rotor (202) a través de una brida de acoplamiento 241, en donde la brida de acoplamiento (241) ha de permitir un grado predeterminado de movimiento de inclinación entre la válvula de rotor (234) y el eje de rotor (202).

6. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la válvula de rotor (234) incluye una base de rotor (240) con una o más salientes posicionadas alrededor de un extremo proximal del eje de rotor (202), en donde la brida de acoplamiento (241) es mantenida entre las salientes y el extremo proximal del eje de rotor (202).

40 7. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la válvula de rotor (234) incluye una cara de acoplamiento de la placa de pocillos con un puerto central (248) y un puerto radial (250), en donde la válvula de rotor (234) incluye un canal orientado para extenderse en una dirección radial hacia afuera desde el puerto central (248) hasta el puerto radial (250).

45 8. El conjunto de cartucho (100) de la reivindicación 7, en donde el puerto central (248) se alinea para que corresponda con un eje de rotación del eje de rotor (202) y se alinee con un puerto de alimentación central (160, 161) en la placa de pocillos, en donde la válvula de rotor (234) ha de rotar alrededor del eje de rotación para alinear el puerto radial (250) con un puerto de pocillos correspondiente.

50 9. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la válvula rotativa (234) incluye una cara de acoplamiento de la placa de pocillos formada con un anillo de interfaz sobre ella, el cual se extiende alrededor de un perímetro de la cara de acoplamiento de la placa de pocillos.

10. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además:

una tapa de válvula (210) que incluye una cavidad interior para recibir de manera rotativa la válvula rotativa (234), en

donde la tapa de válvula (210) incluye uno o más brazos de enganche (226) para fijar la tapa de válvula (210) a los pocillos y hacia abajo contra la placa de pocillos; y

5 un elemento de desviación (253) que se proporciona dentro de la cavidad interior para aplicar una fuerza de desviación contra la válvula rotativa (234) para mantener una interfaz sellada entre los puertos (248, 250) en la válvula rotativa (234) y los puertos en la placa de pocillos.

10 11. El conjunto de cartucho (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el conjunto de bomba (500) incluye un émbolo (540) con un extremo de accionamiento y una superficie de desviación ubicada en extremos opuestos del émbolo (540), en donde el extremo de accionamiento y la superficie de desviación quedan expuestos en las superficies superior e inferior del alojamiento de forma tal que se aplican allí fuerzas de accionamiento y desviación unidireccionales correspondientes en conexión con el desplazamiento del émbolo (540) en un movimiento de oscilación.

15 12. El conjunto de cartucho (100) de la reivindicación 11, en donde el émbolo (540) tiene un brazo de accionamiento (546) y un brazo de émbolo (554) unidos entre sí a través de un segmento de puente en forma de U y se forman juntos en una estructura monolítica, en donde los brazos de accionamiento y émbolo (546, 554) han de ser recibidos dentro de postes de apoyo ubicados en la placa de pocillos.

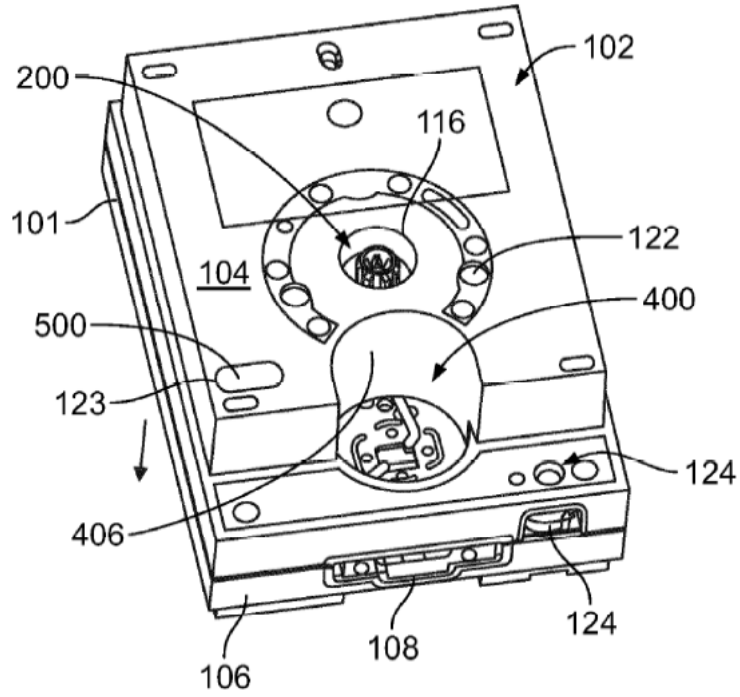


FIGURA 1A

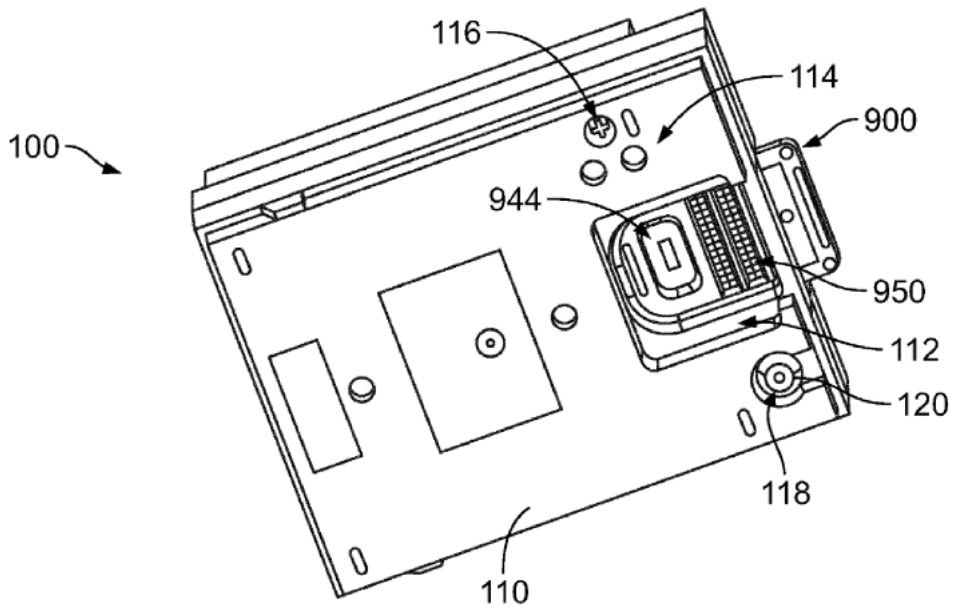


FIGURA 1B

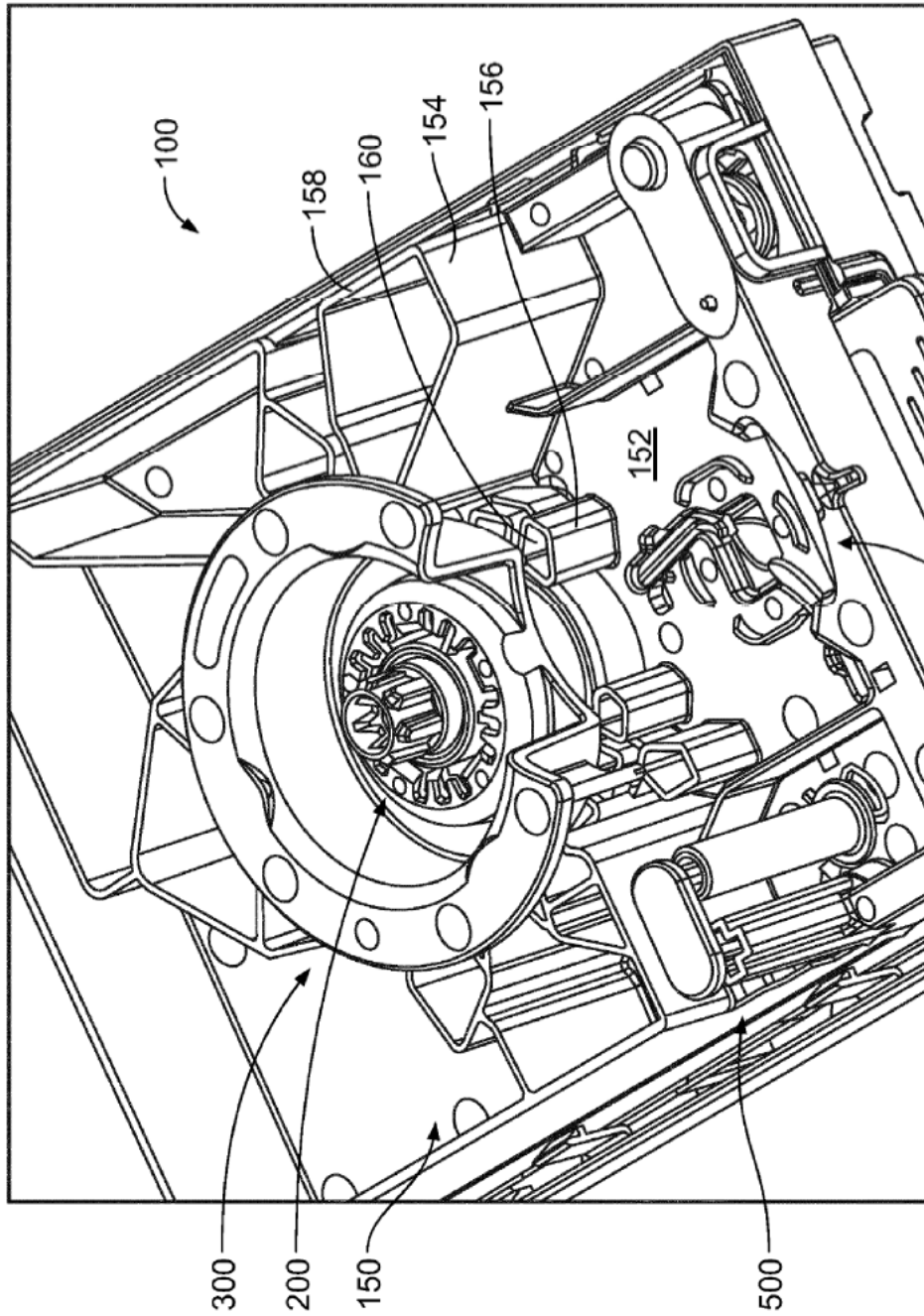


FIGURA 1C

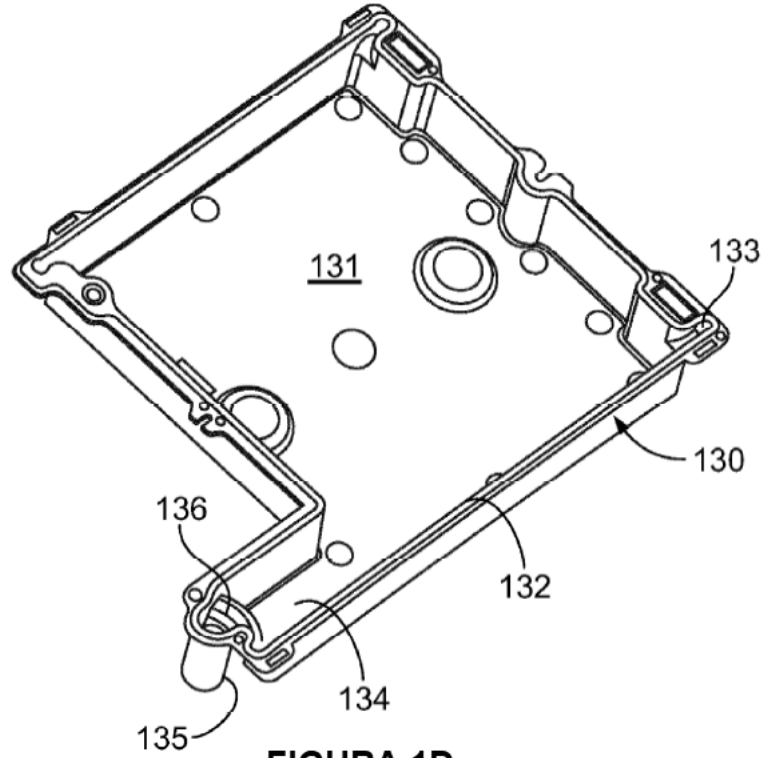


FIGURA 1D

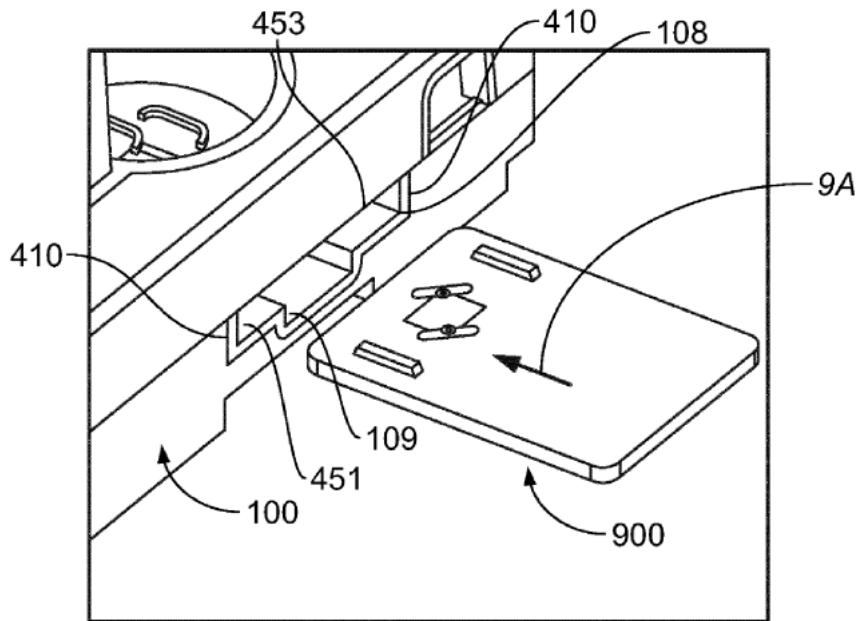


FIGURA 1E

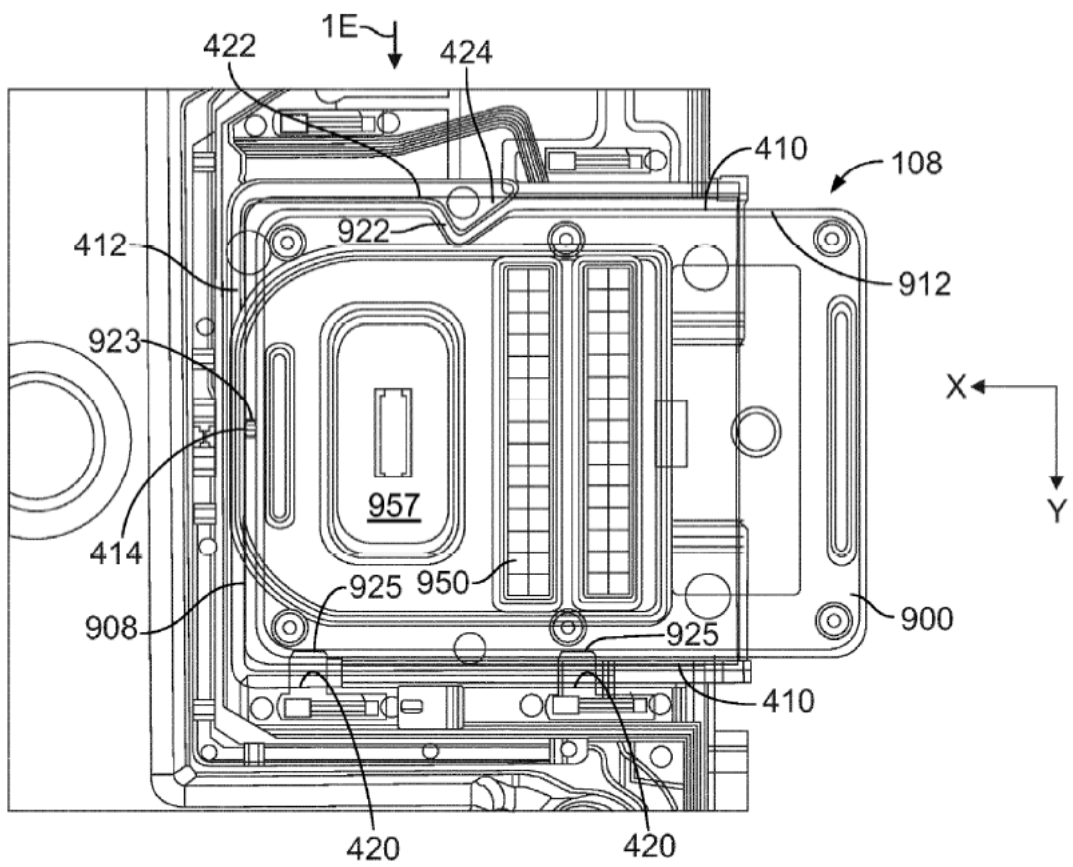
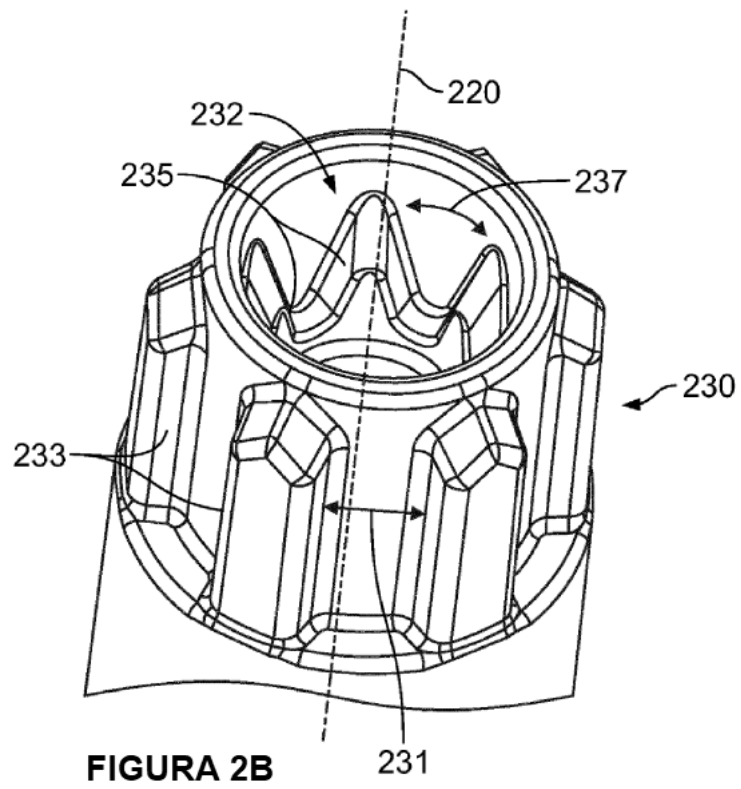
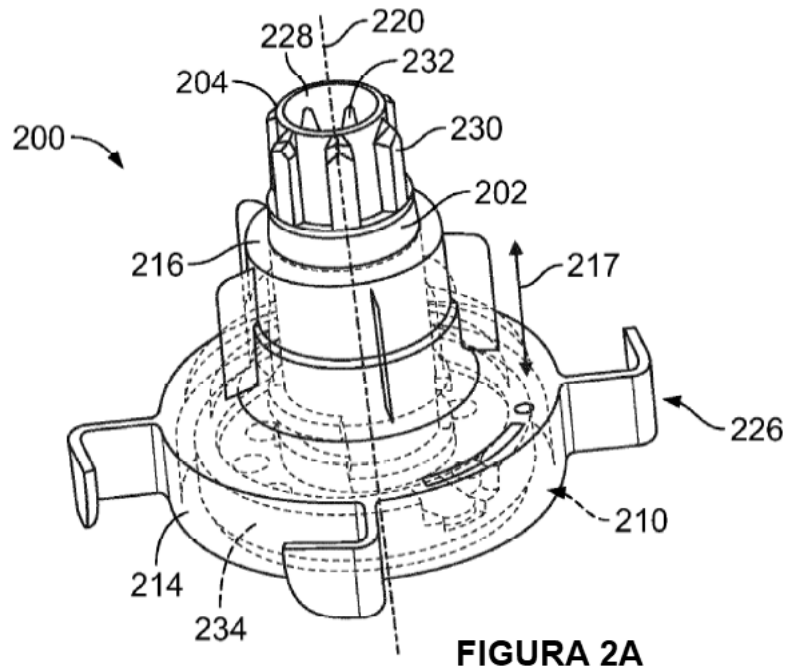


FIGURE 1F



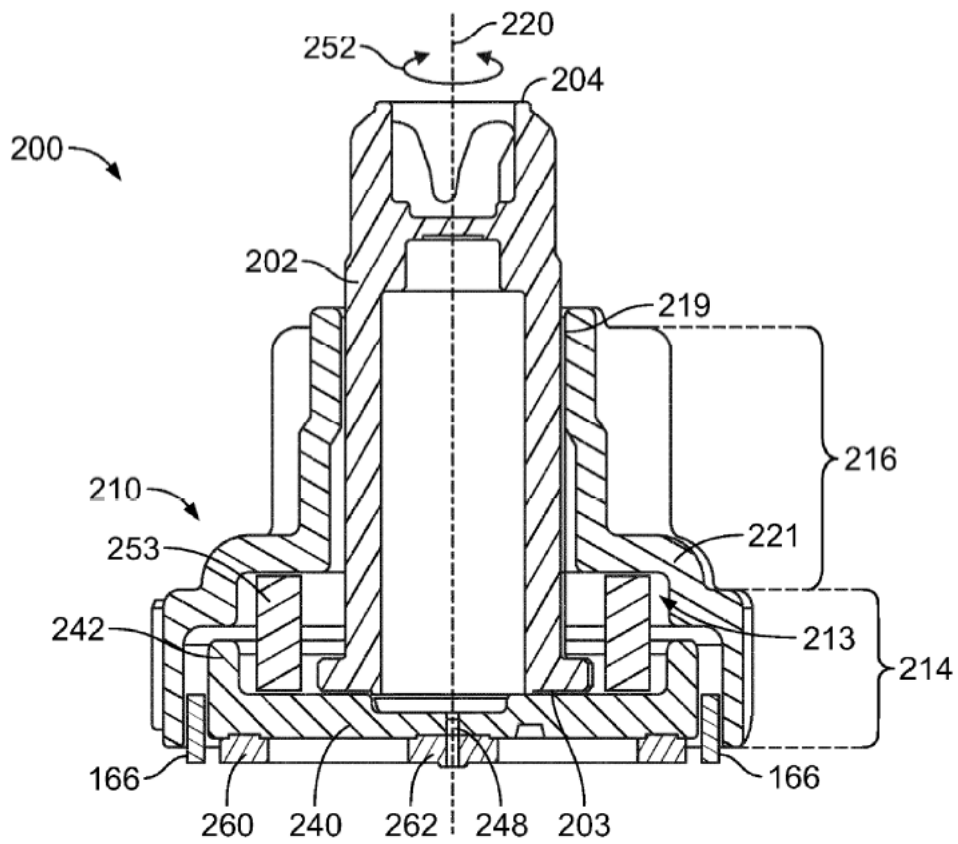
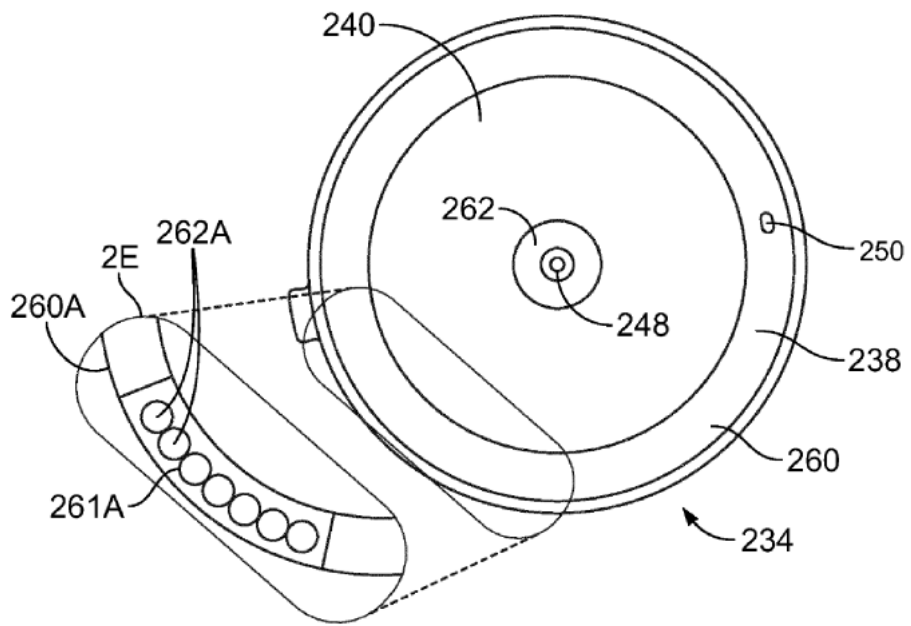
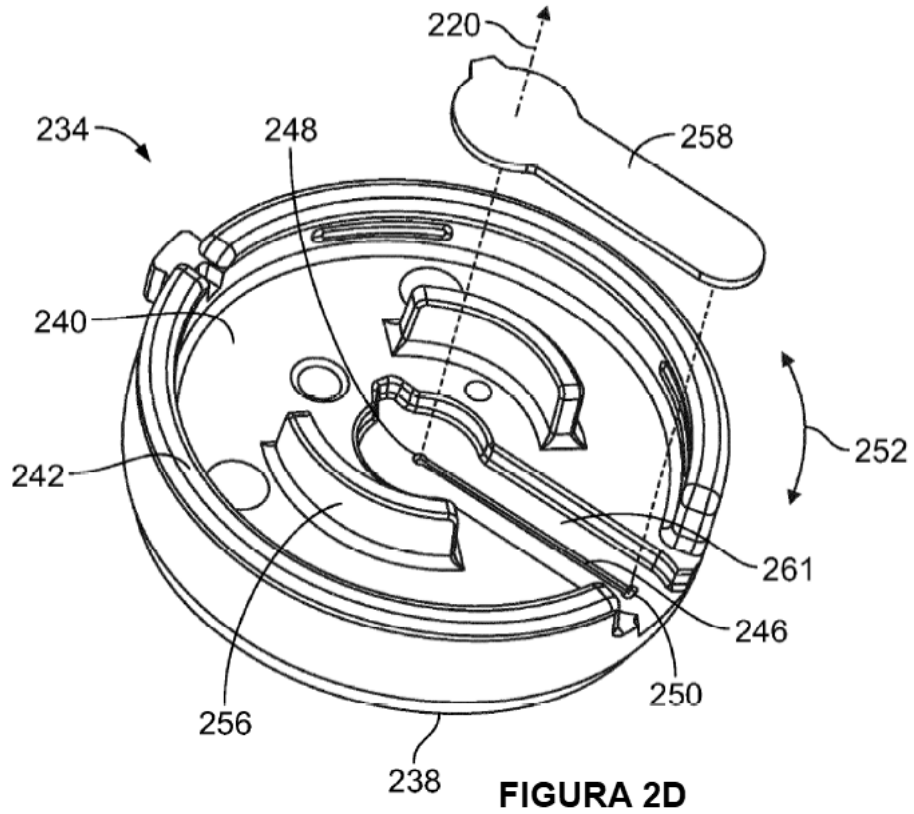


FIGURA 2C



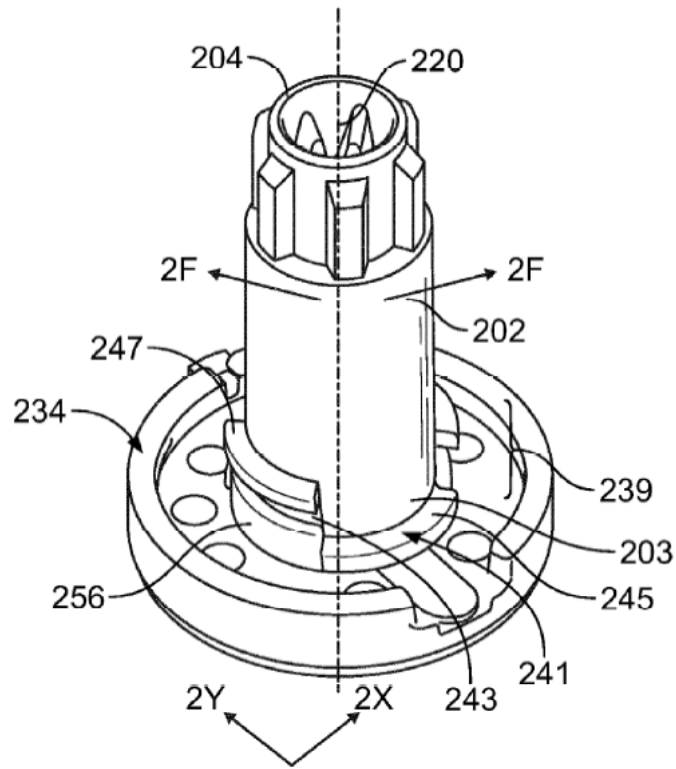


FIGURA 2F

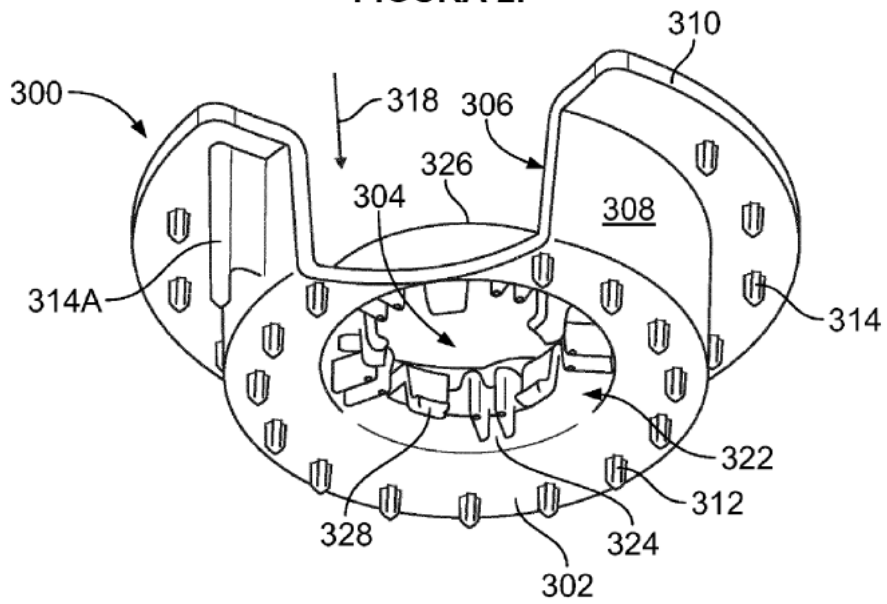
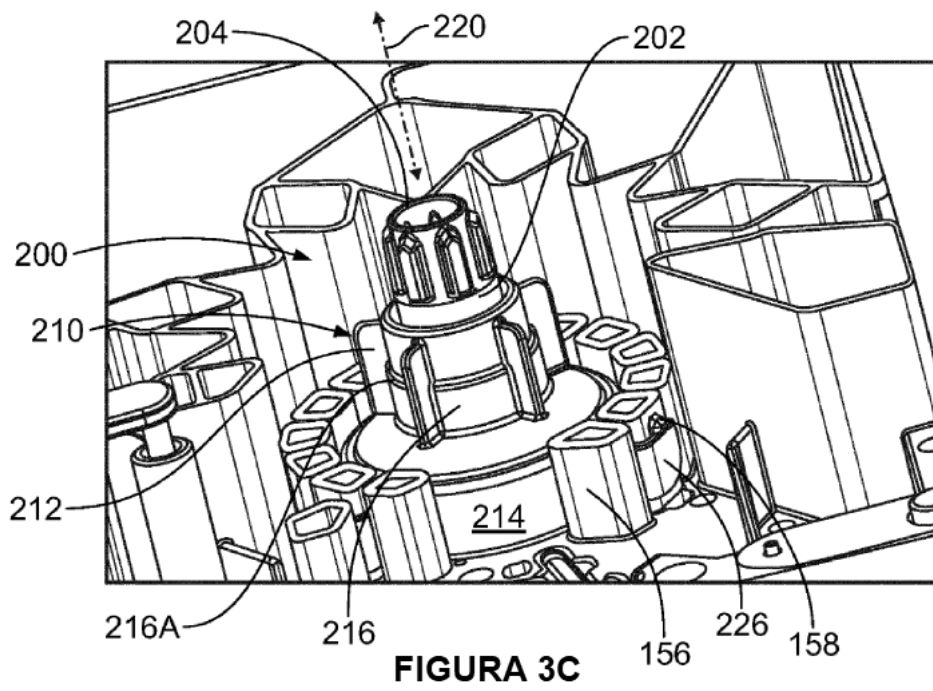
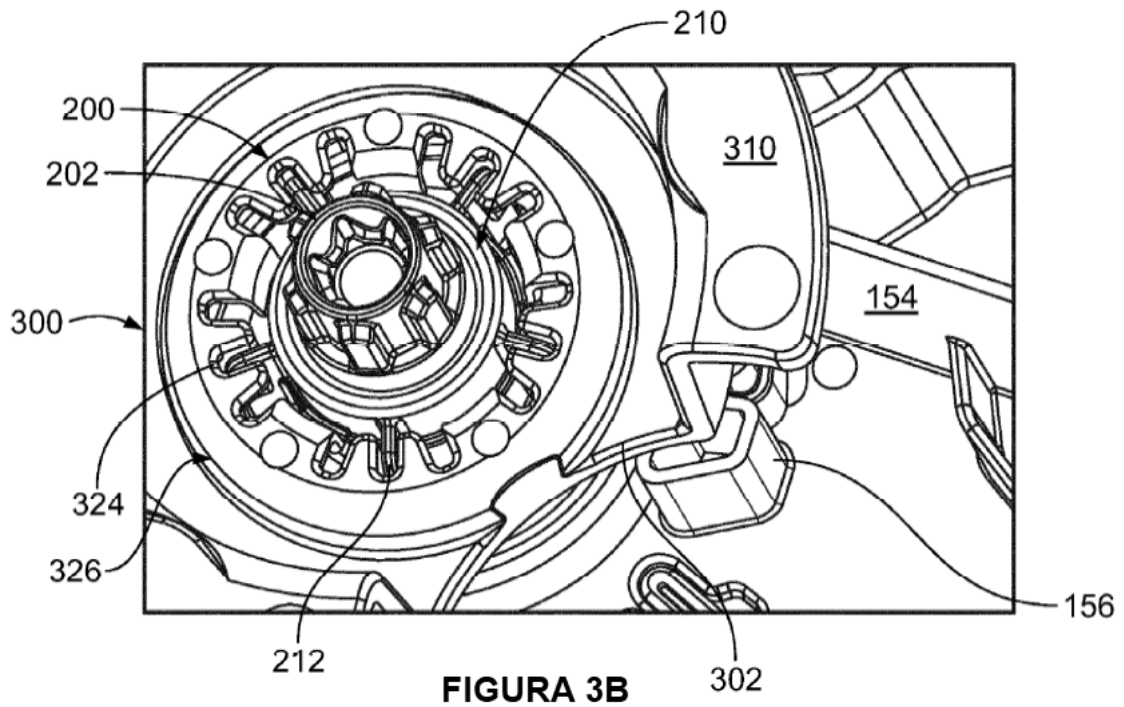


FIGURA 3A



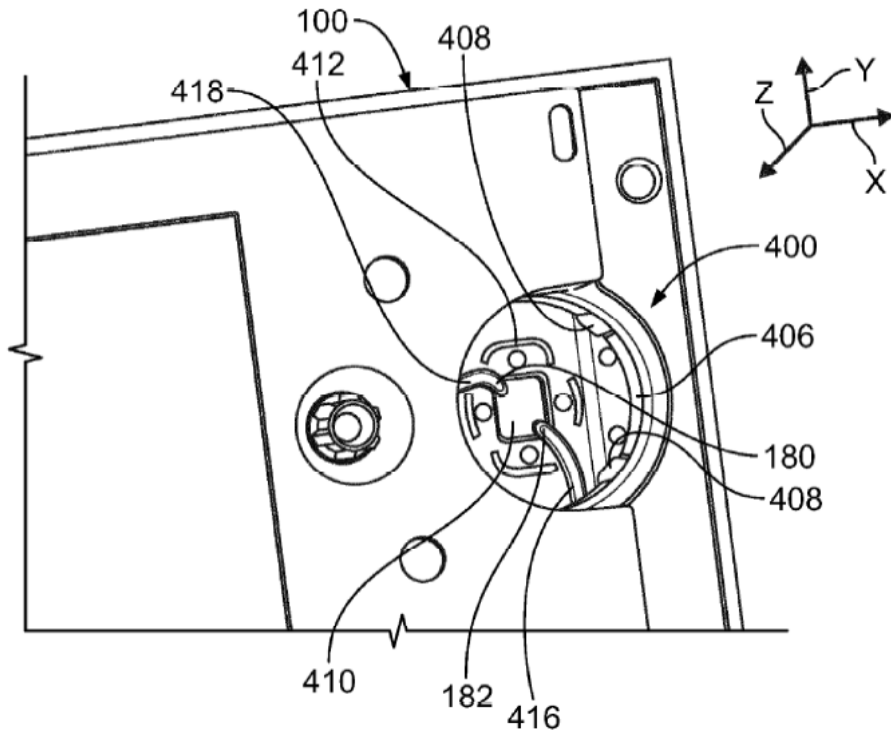


FIGURA 4A

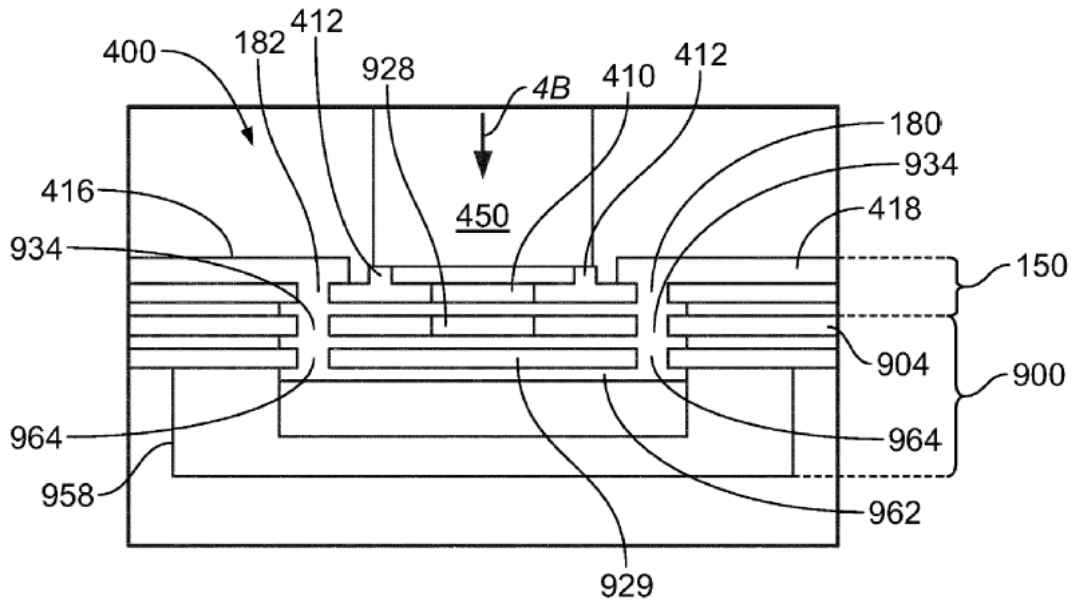


FIGURA 4B

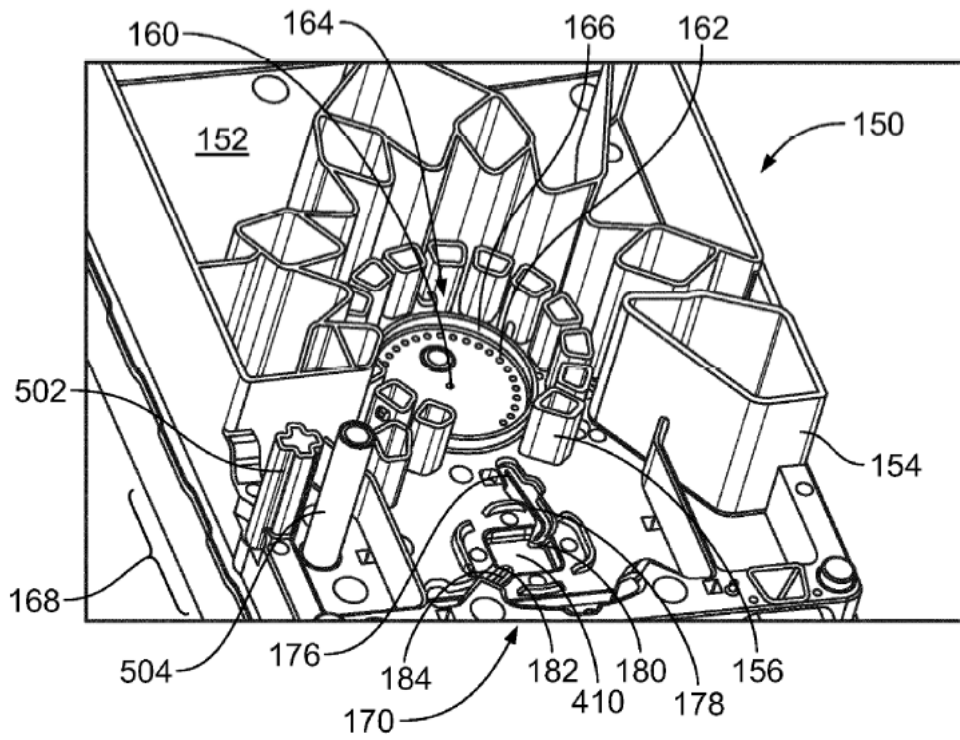


FIGURA 5A

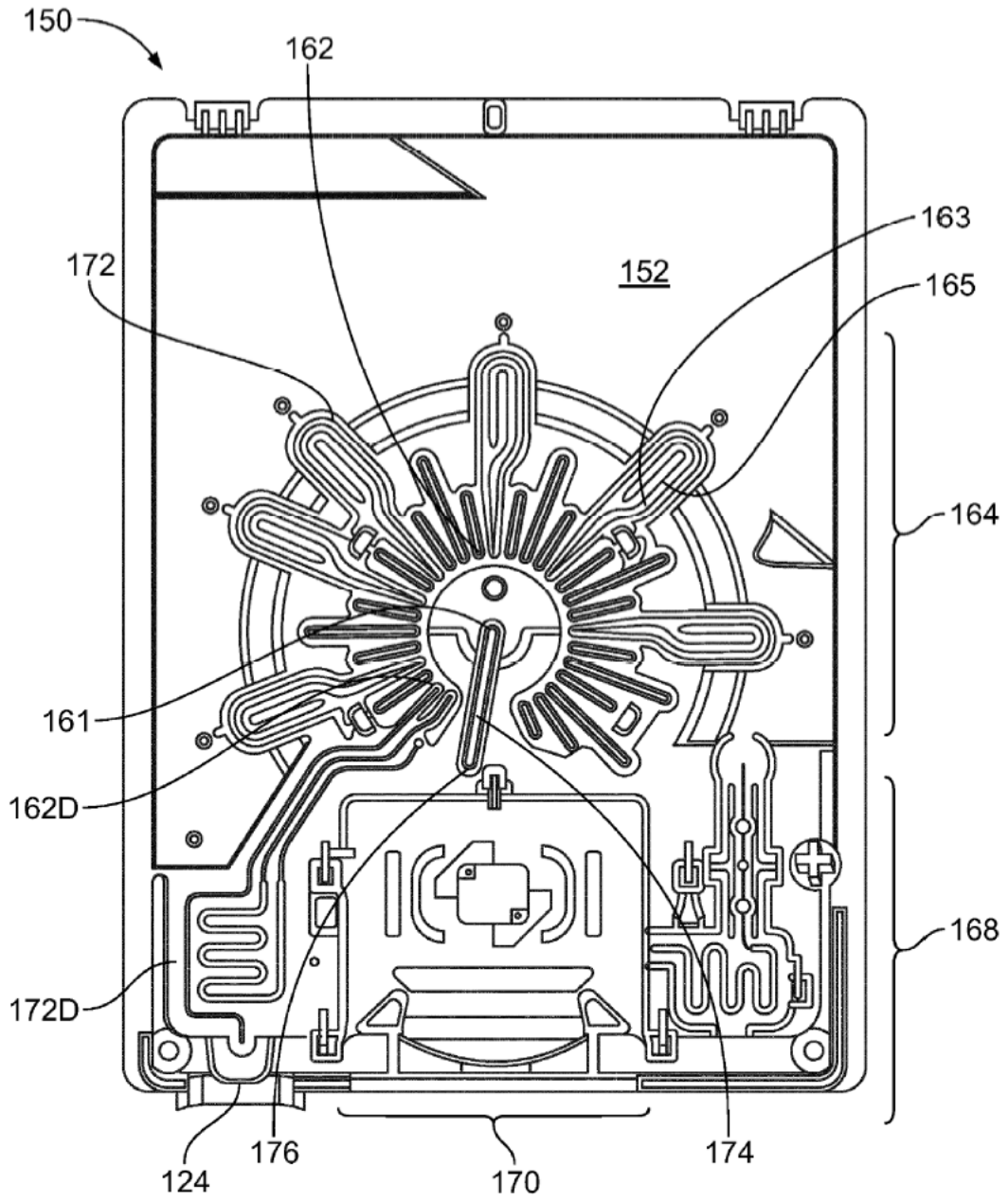


FIGURA 5B

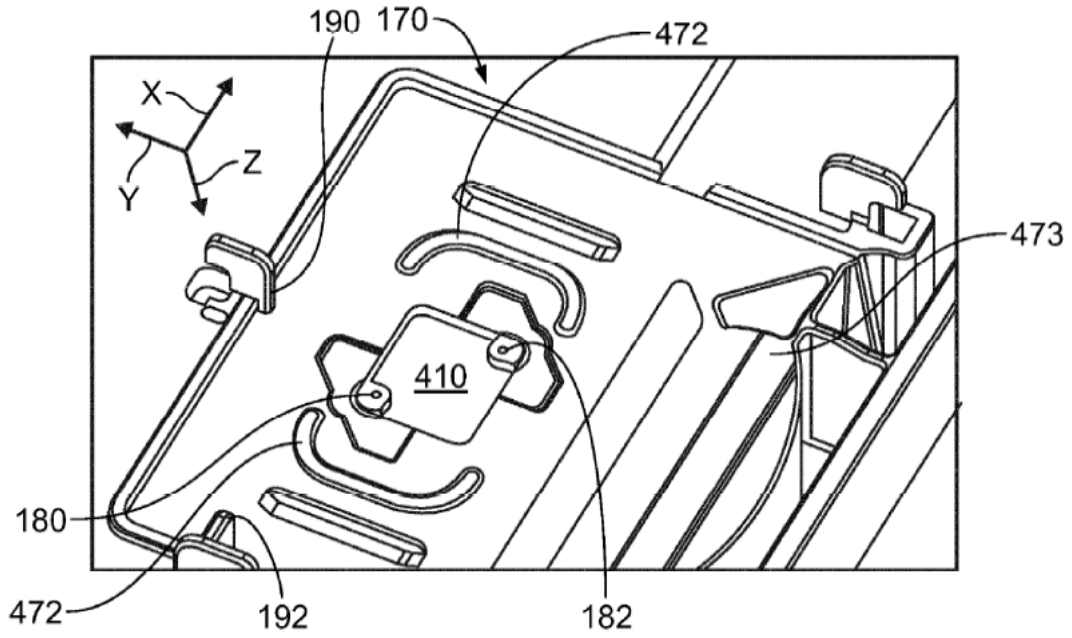


FIGURA 5C

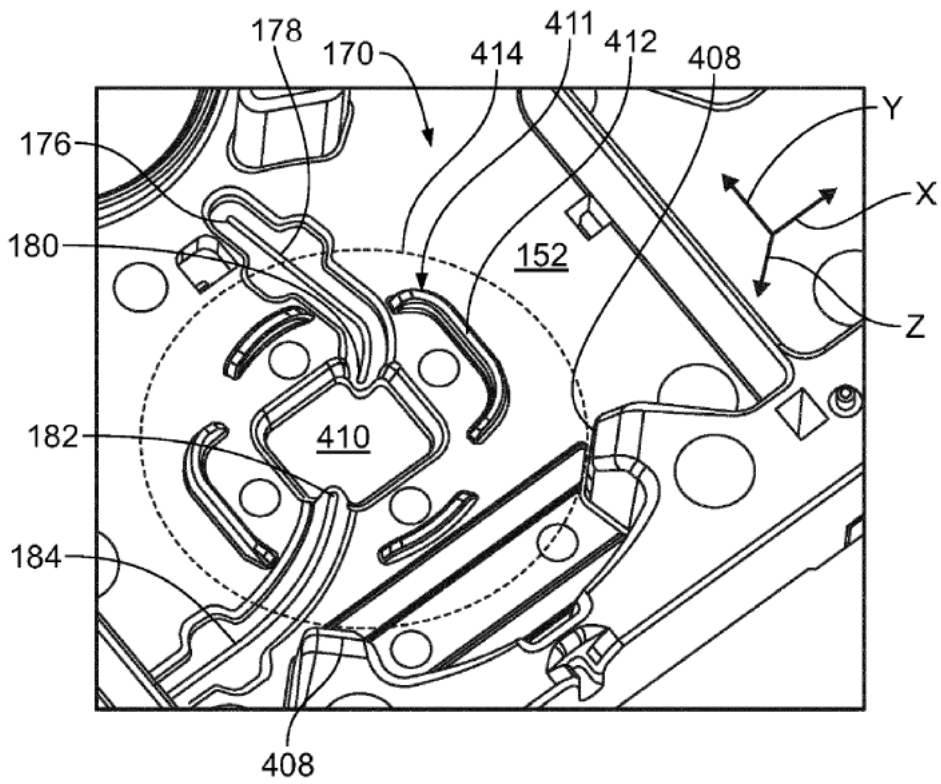


FIGURA 5D

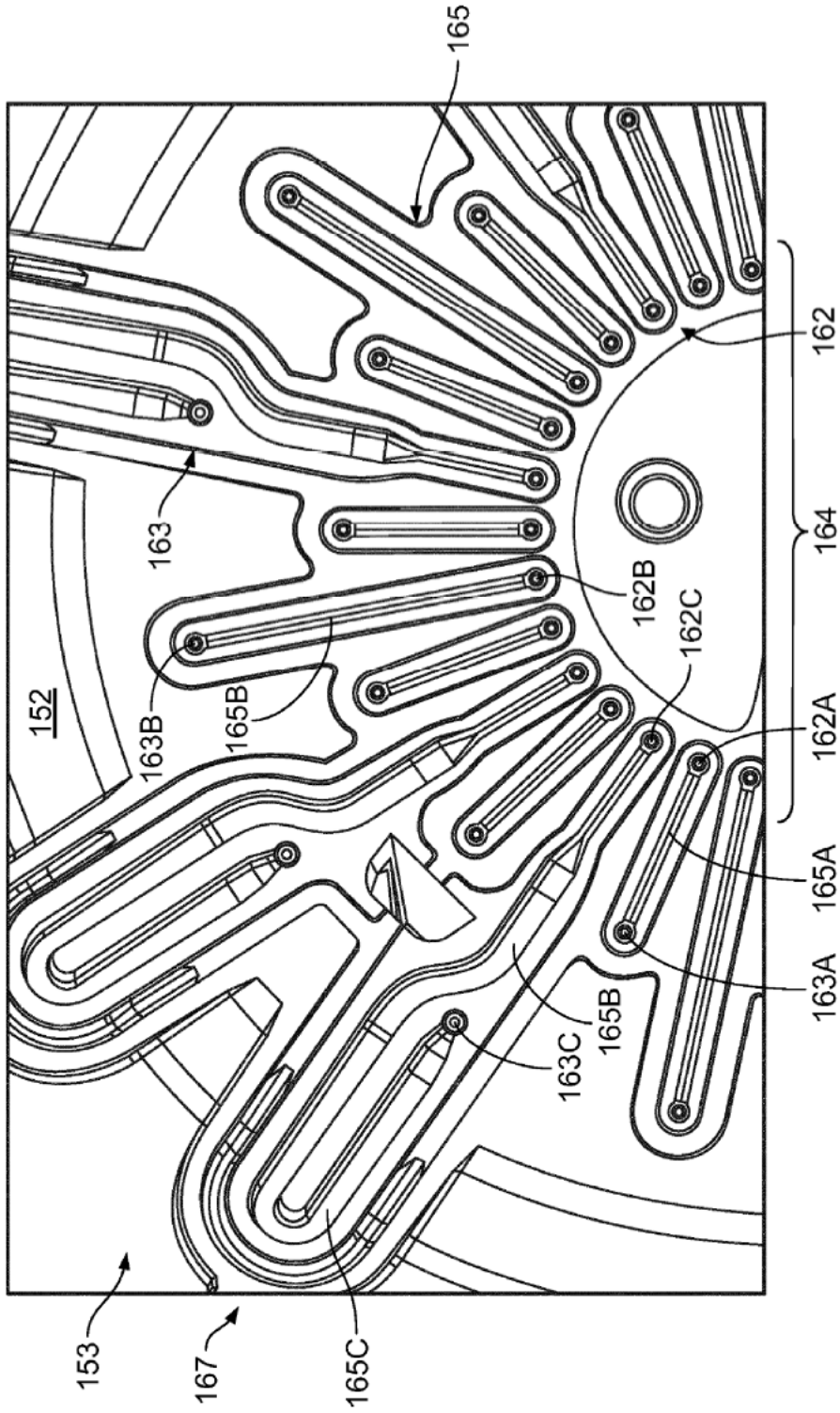


FIGURA 5E

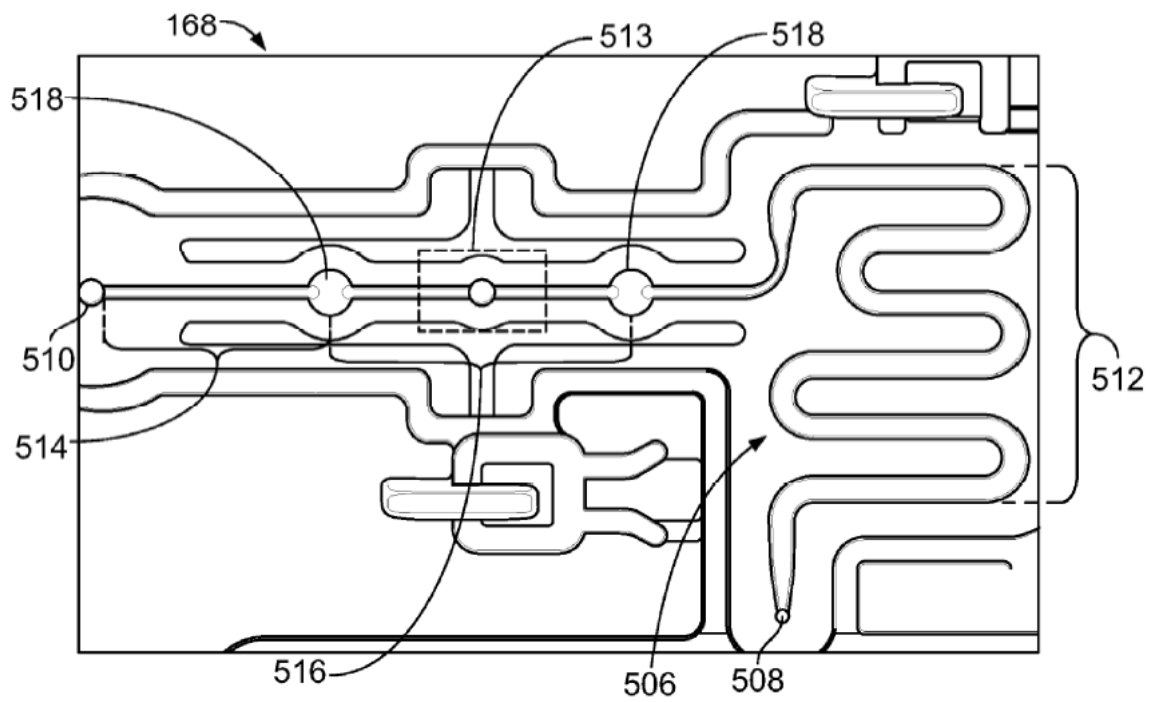


FIGURA 6A

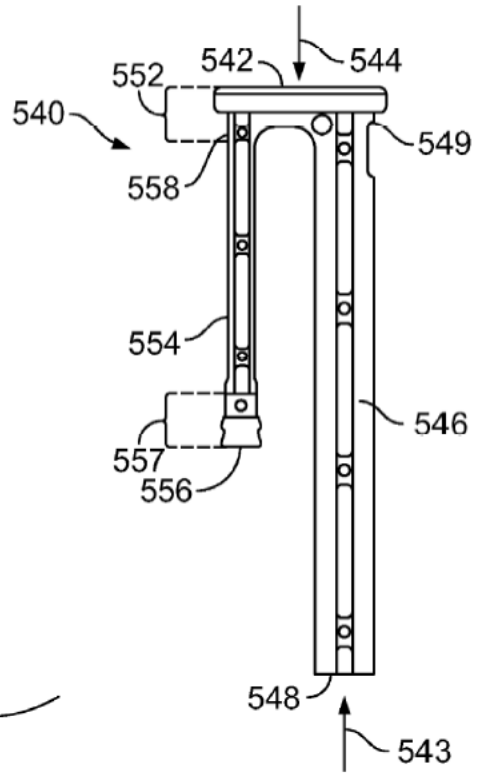


FIGURE 6B

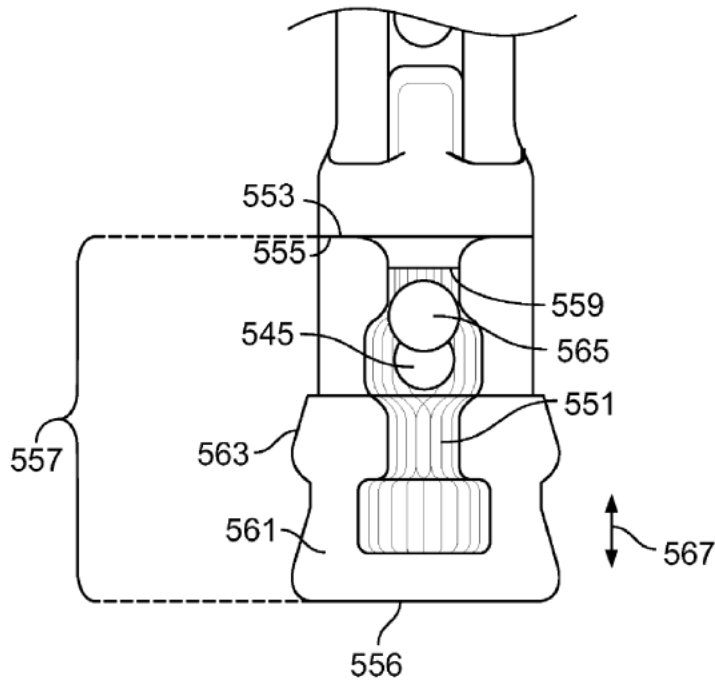


FIGURE 6C

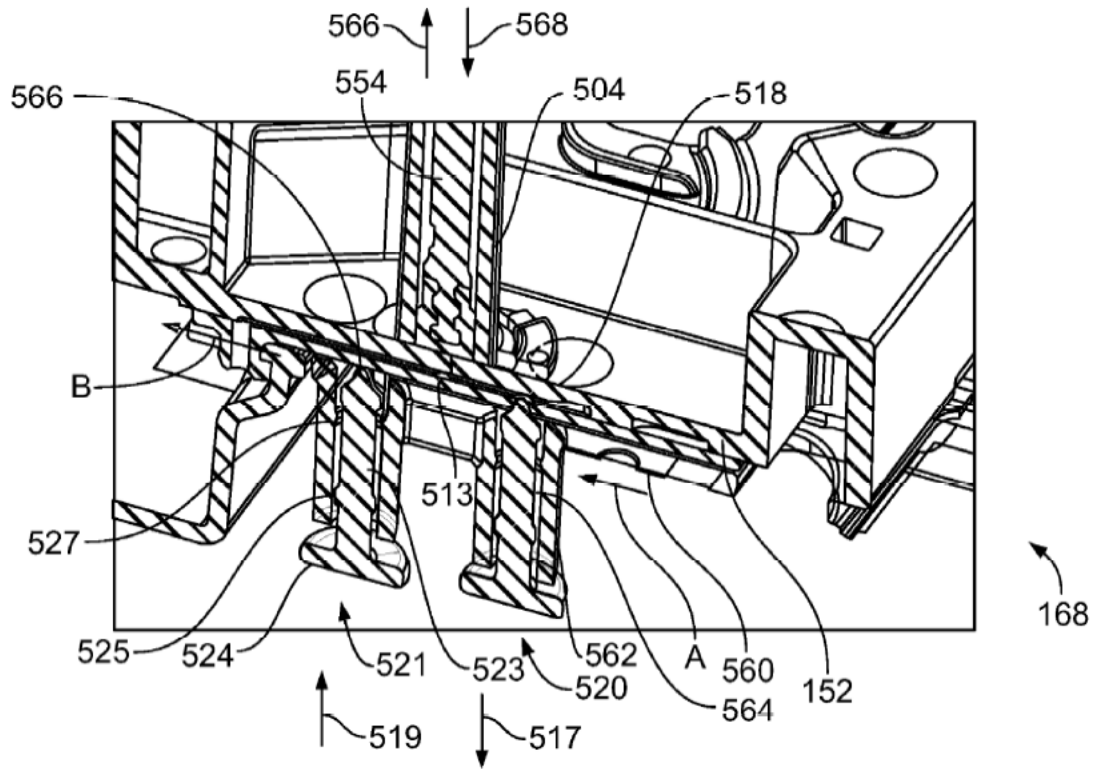


FIGURA 6D

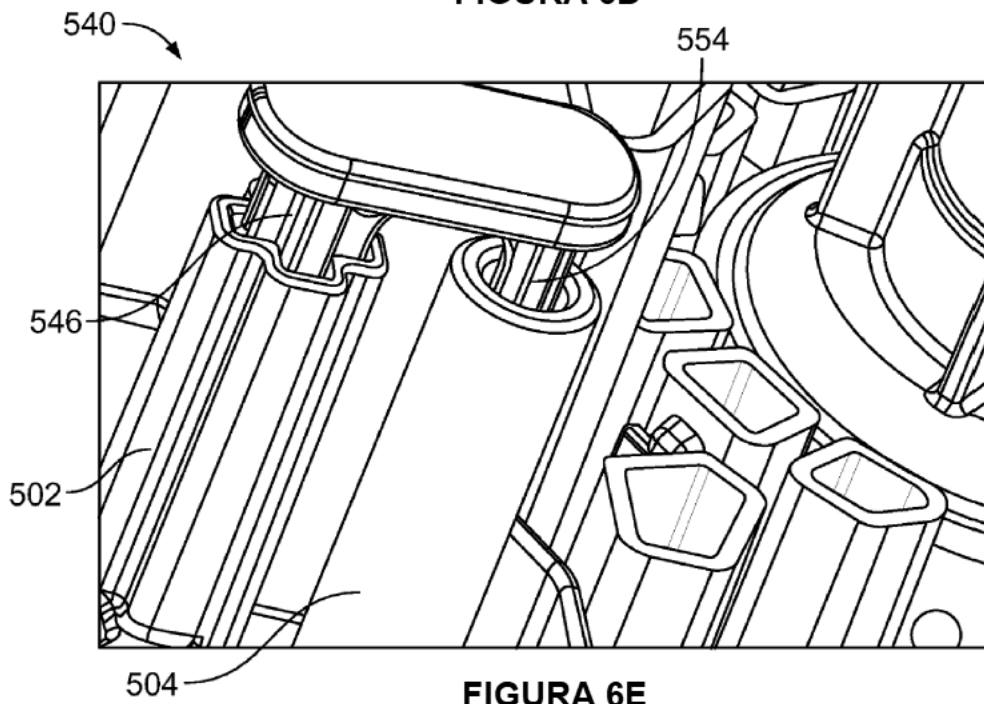


FIGURA 6E

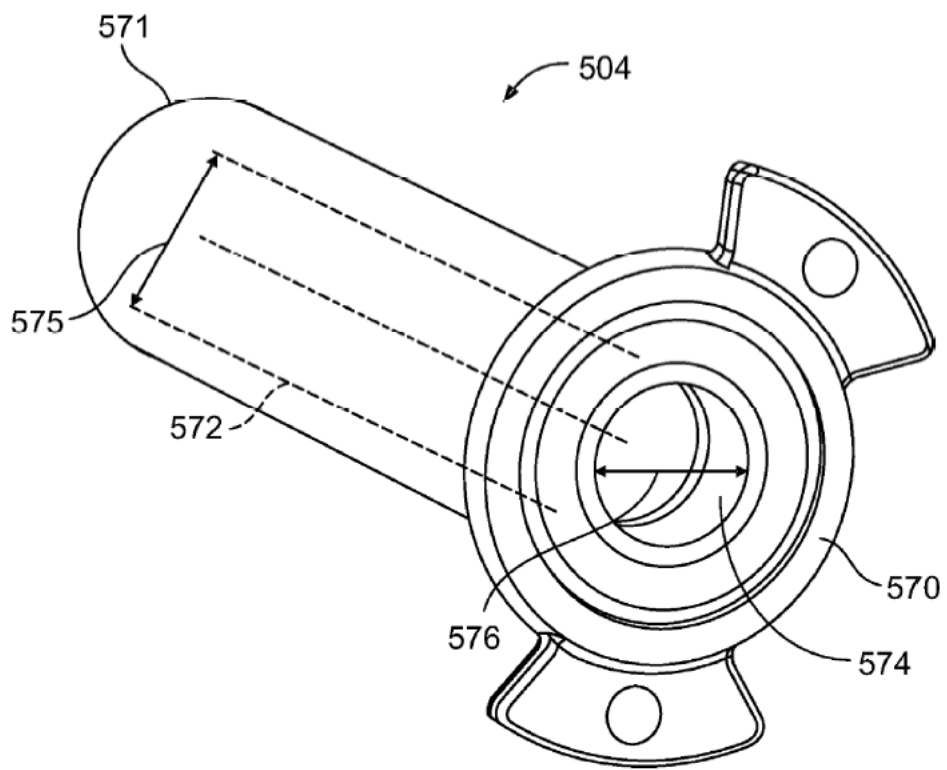


FIGURA 6F

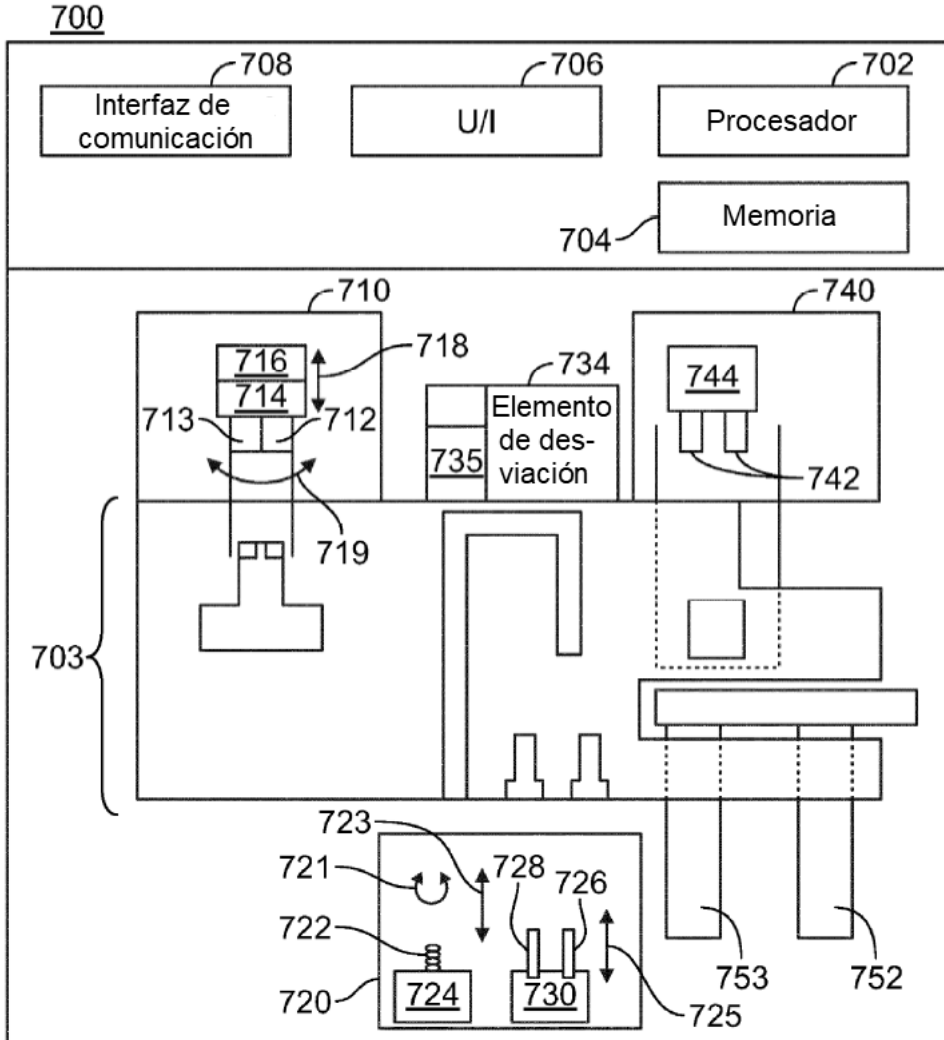


FIGURA 7

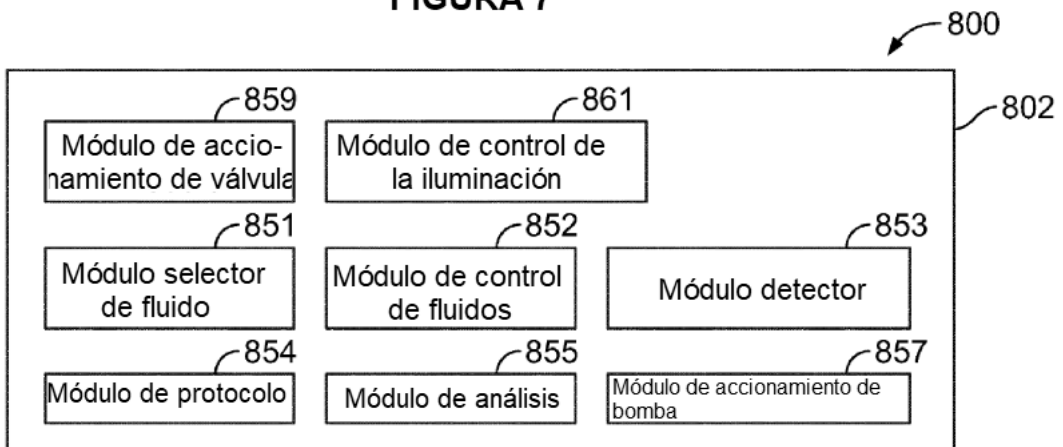
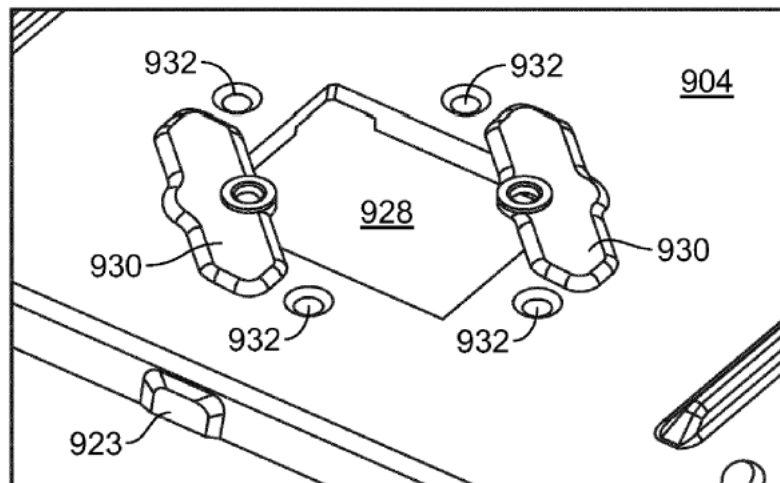
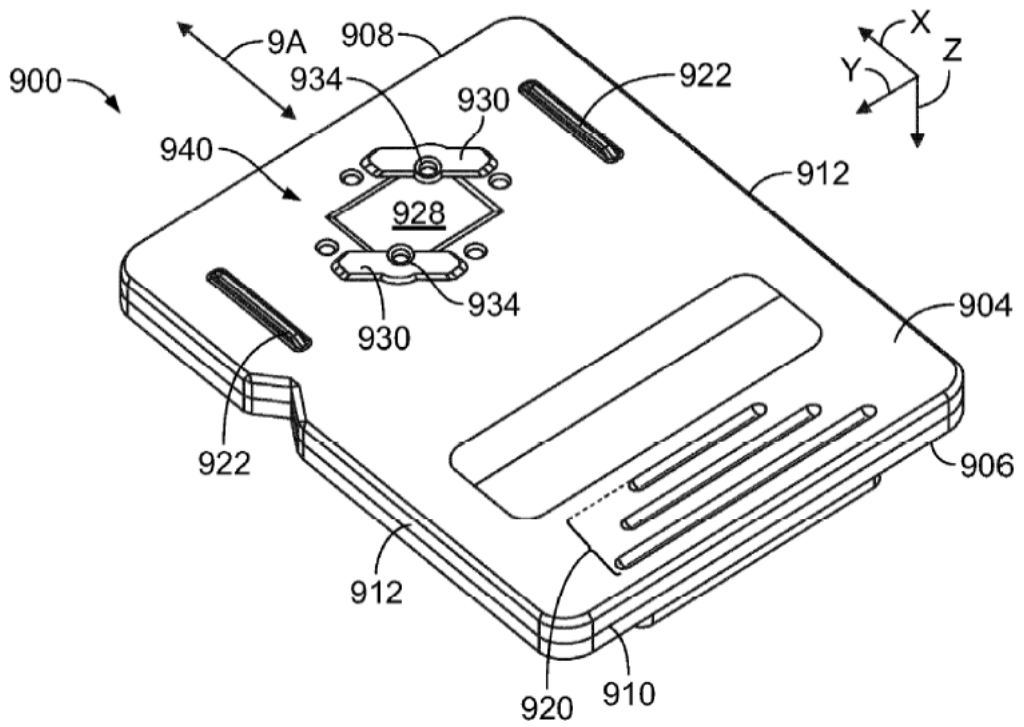


FIGURA 8



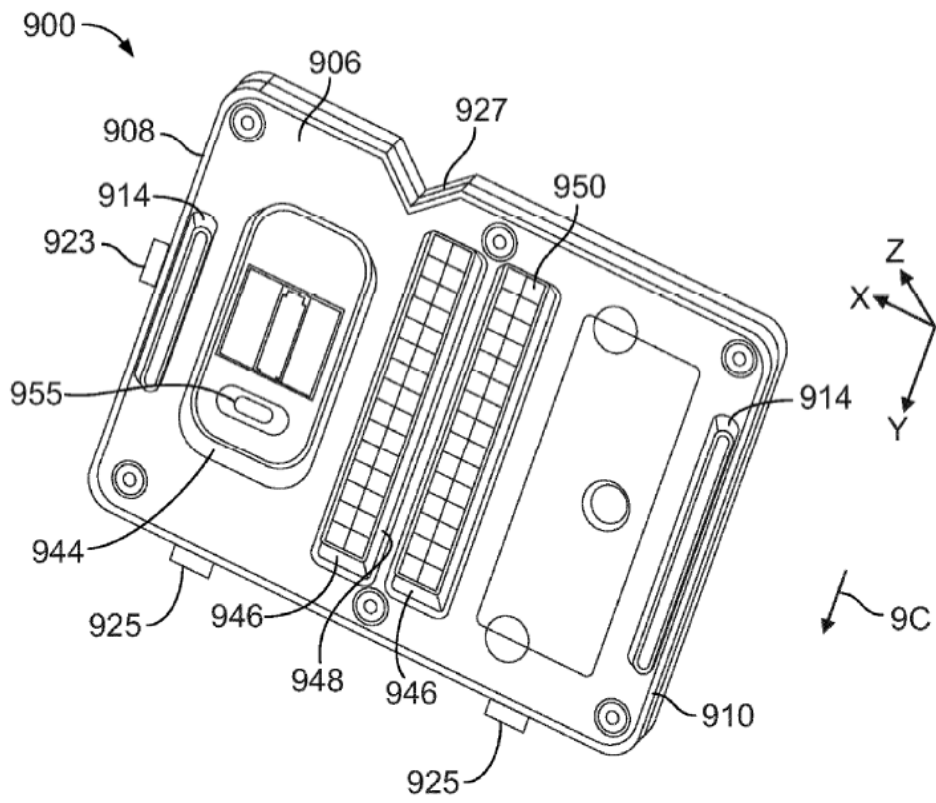


FIGURA 9C

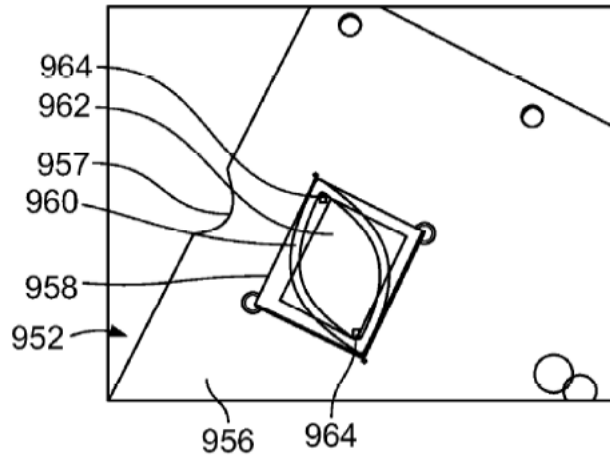


FIGURA 9D

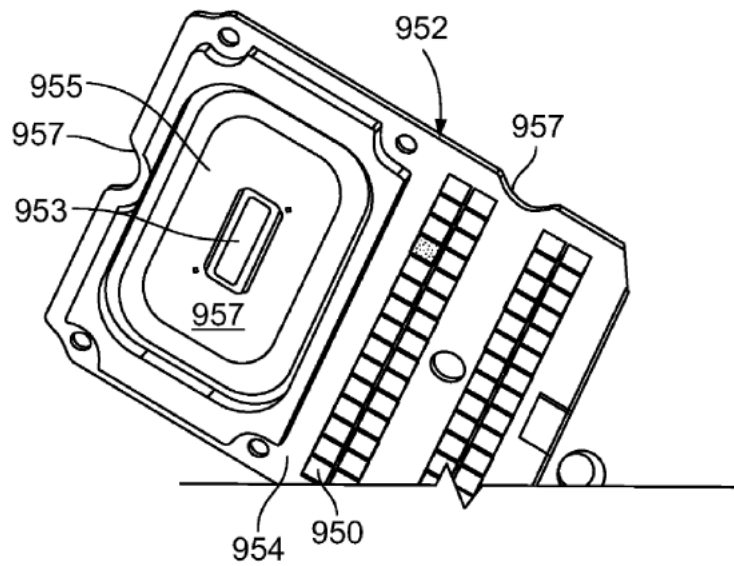


FIGURA 9E