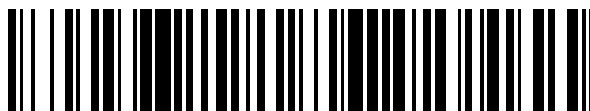


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 355**

51 Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

G01F 1/36 (2006.01)

G05D 7/06 (2006.01)

G05D 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2011 PCT/US2011/057445**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12058142**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2011 E 11782698 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2633283**

54 Título: **Sistema fluido de vacío de retroalimentación dual para un analizador de partículas de tipo flujo**

30 Prioridad:

29.10.2010 US 407990 P

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

22.11.2019

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**VRANE, DAVID y
NORTON, PIERCE, O.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 732 355 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

Sistema fluidoico de vacío de retroalimentación dual para un analizador de partículas de tipo flujo

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a instrumentos para el análisis de partículas en un fluido, y a su uso.

Descripción de la técnica relacionada

Los analizadores de partículas de tipo flujo, tal como los citómetros de flujo, son herramientas analíticas bien conocidas que permiten la caracterización de partículas en base a parámetros ópticos tales como dispersión de la luz y fluorescencia, o mediante propiedades eléctricas, tal como la impedancia. En un citómetro de flujo, por ejemplo, las partículas, tal como moléculas, las perlas de enlace de analito, o las células individuales, en una suspensión de fluido, se hacen pasar por una región de detección en la que las partículas se exponen a una luz de excitación, típicamente procedente de uno o más láseres, y se miden las propiedades de las partículas en cuanto a dispersión de luz y fluorescencia. Las partículas o los componentes de las mismas se etiquetan típicamente con tintes fluorescentes para facilitar la detección, y una multiplicidad de partículas o componentes diferentes pueden ser detectados simultáneamente usando tintes fluorescentes espectralmente distintos para etiquetar las diferentes partículas o componentes. Típicamente, la detección se lleva a cabo usando una multiplicidad de fotodetectores, uno por cada tinte distinto a ser detectado. Tanto los citómetros de flujo como los de exploración se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, en BD Biosciences (San Jose, CA). Una descripción de citómetros de flujo se proporciona en Shapiro, 2003, Practical Flow Cytometry, 4ª ed. (John Wiley and Sons, Inc. Hoboken, NJ), y en las referencias citadas en la presente memoria.

En un citómetro de flujo típico, el fluido de muestra que contiene las partículas está circundado por un fluido de envoltura libre de partículas que forma un flujo anular coaxial con el fluido de la muestra según pasa a través de la región de detección, creando con ello un flujo hidrodinámicamente enfocado de fluido de muestra que contiene partículas en el centro de la corriente de fluido, circundado por el fluido de envoltura libre de partículas. Típicamente, la relación del fluido de envoltura respecto al fluido de muestra es alta, de modo que el fluido de muestra solamente forma una pequeña fracción del flujo de fluido total a través de la región de detección.

Típicamente, los sistemas de citómetro de flujo han sido implementados usando sistemas fluidoicos impulsados por presión en los que se proporcionan el fluido de muestra y el de envoltura a una celda de flujo, la cual contiene la región de detección, bajo una presión mayor que la presión ambiental. Los cambios en la tasa de flujo a través de la celda de flujo de un sistema fluidoico impulsado por presión se logran variando la presión en el tubo de muestra y/o en el depósito de fluido de envoltura que se alimentan a la celda de flujo. La relación del fluido de muestra respecto al fluido de envoltura que fluyen a través de la celda de flujo se rige tanto por los niveles de presión en el tubo de muestra como en el depósito de fluido de envoltura, y por la relación de las resistencias de las rutas del fluido de muestra y del fluido de envoltura.

Alternativamente, los sistemas de citómetro de flujo han sido implementados usando sistemas fluidoicos impulsados por vacío, en los que una bomba de vacío arrastra un vacío corriente abajo de la celda de flujo, y los fluidos de muestra y de envoltura se mantienen a presión ambiental. Los cambios en la tasa de flujo a través de la celda de flujo de un sistema fluidoico impulsado por vacío se consiguen variando el vacío arrastrado por la bomba de vacío, y la relación de fluido de muestra respecto a fluido de envoltura que fluyen a través de la celda de flujo está regida por la relación de las resistencias de las rutas del fluido de muestra y del fluido de envoltura.

En general, el diseño de sistemas fluidoicos impulsados por presión es más complicado que el diseño de sistemas fluidoicos impulsados por vacío debido a la necesidad de componentes, incluyendo tubuladura, conexiones y cierres herméticos, que aguanten altos niveles de presión del sistema. Por el contrario, en un sistema de citometría de flujo impulsado por vacío, el diseño de las conexiones fluidoicas con el tubo de la muestra y con el depósito de suministro de fluido de envoltura, se simplifica considerablemente dado que no requiere el uso de tuberías presurizables, conexiones y cierres herméticos. La eliminación de tubos de muestra presurizados facilita además el diseño del equipamiento auxiliar, tal como los elevadores automáticos de tubos y los cargadores robóticos de la muestra.

El documento de Patente US núm. 5.395.588, describe un sistema de control de vacío para su uso en un citómetro de flujo. El sistema incluye una bomba de vacío que tira de un fluido de envoltura desde un depósito de suministro abierto, a través de una celda de flujo en donde se realiza el análisis, y descarga el efluente de la célula de flujo en un depósito de residuos abierto. Se crea una caída de presión a través del conducto que lleva desde el depósito de suministro a la celda de flujo, lo que aspira también una muestra consistente en una suspensión de partículas (p. ej., células) desde un recipiente de muestra abierto y a través de la celda de flujo. La tasa de flujo del sistema está regulada por la monitorización del nivel de vacío a la salida de la celda de flujo. Un circuito de control acoplado al sensor de vacío ajusta la potencia eléctrica aplicada al motor de la bomba de vacío para mantener un nivel predeterminado de vacío a la salida de la celda de flujo.

El documento US 2009/0104075 A1 describe un sistema fluido para un analizador de partículas de tipo flujo, que comprende: a) una celda de flujo que tiene un puerto de entrada para el fluido de muestra, un puerto de entrada para el fluido de envoltura, un puerto de salida, y una cubeta, en donde dicha cubeta contiene un canal de cubeta que tiene un extremo de entradas y un extremo de salida, en donde dicho extremo de entrada está en comunicación de fluido con dicho puerto de entrada de muestra y con dicho puerto de fluido de envoltura, y dicho extremo de salida está en comunicación de fluido con dicho puerto de salida; b) una línea de fluido de muestra en comunicación de fluido con el citado puerto de entrada de muestra, para proporcionar un fluido de muestra que contiene partículas desde un contenedor de fluido de muestra; c) una línea de fluido de envoltura en comunicación de fluido con dicho puerto de entrada de fluido de envoltura, para proporcionar fluido de envoltura desde un depósito de fluido de envoltura; d) una línea de salida en comunicación de fluido con dicho puerto de salida; e) una bomba de vacío que tiene un nivel de potencia controlable, en comunicación de vacío con dicha línea de salida, configurada para arrastrar un vacío en dicha línea de salida, tirando con ello de dichos fluidos de muestra y de envoltura a través de dicha celda de flujo; f) un primer sensor configurado para medir una caída de presión desde el puerto de entrada de fluido de envoltura hasta dicho puerto de salida de cubeta; g) un primer circuito de retroalimentación de control, configurado para regular la potencia de dicha bomba de vacío en respuesta a la caída de presión medida por dicho primer sensor; donde dicha línea de fluido de muestra o dicha línea de fluido de envoltura comprende un resistor fluido de resistencia variable.

Breve compendio de la invención

La presente invención proporciona un sistema fluido impulsado por vacío mejorado para un analizador de partículas de tipo flujo en el que dos o más fuentes de fluido, tal como un fluido de muestra y un fluido de envoltura, son combinadas por el sistema justamente antes del análisis, tal como en un citómetro de flujo según la reivindicación 1. Las opciones preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La Figura 1 proporciona una representación esquemática de elementos de una celda de flujo a partir de un citómetro de flujo típico. La dirección del flujo de fluido en la Figura 1 va desde la parte superior de la página hacia la parte inferior.

La Figura 2 proporciona una representación esquemática de un sistema fluido impulsado por vacío de la presente invención. La dirección del flujo de fluido en la Figura 2 va desde la parte inferior de la página hacia la parte superior, y la celda de flujo ha sido mostrada con una orientación que está invertida con relación a su orientación en la Figura 1.

La Figura 3 proporciona una representación esquemática de un resistor fluido de resistencia variable de la presente invención. El resistor fluido de resistencia variable proporciona múltiples niveles de resistencia fluida discreta, seleccionables con válvula.

Las Figuras 4a y 4b proporcionan representaciones esquemáticas de un resistor fluido de resistencia continuamente variable de la presente invención.

La Figura 5 proporciona una representación esquemática de una realización alternativa del resistor fluido de resistencia continuamente variable de la presente invención.

La Figura 6 proporciona una representación esquemática de elementos de una realización alternativa de un sistema fluido impulsado por vacío de la presente invención, que tiene un resistor fluido de resistencia continuamente variable bajo el control de un circuito de retroalimentación que modula la resistencia en respuesta a la tasa de flujo del fluido de muestra, según se mide mediante un medidor de flujo en la línea de fluido de muestra.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones que siguen se proporcionan por motivos de claridad. A menos que se indique otra cosa, todos los términos se usan según es habitual en la técnica. Todas las referencias citadas en la presente memoria, tanto supra como infra, se incorporan aquí por referencia.

Un "analizador de partículas de tipo flujo" se usa en la presente memoria para referirse a cualquier instrumento que analice partículas suspendidas en una corriente de fluido circulante al pasar las partículas por uno o más detectores ópticos, e incluye, por ejemplo, analizar o clasificar citómetros de flujo, analizadores de hematología, y contadores de células. Un analizador de partículas de tipo flujo contiene al menos dos fuentes de fluido, y los dos fluidos son combinados por el sistema justamente antes del análisis. Por ejemplo, un citómetro de flujo de la presente invención analiza partículas suspendidas en un fluido de muestra que está hidrodinámicamente enfocado por un fluido de envoltura.

Fluido de envoltura se refiere a un fluido sustancialmente libre de partículas que se usa para circundar el fluido de muestra que contiene las partículas, para conseguir el enfoque hidrodinámico, como es la práctica habitual en un citómetro de flujo.

Los términos “sensor de presión”, “transductor de presión”, “sensor de vacío”, “transductor de vacío” y “transductor”, con referencia a la medición de la presión, se usan todos de manera intercambiable en la presente descripción.

Una “línea” fluidica, según se usa en la presente memoria, se refiere a un conducto o canal de fluido para transportar fluido. Típicamente, la línea de fluido de muestra y la línea de fluido de envoltura consistirán principalmente en tramos de tubo, aunque las líneas pueden incluir válvulas y resistores fluidicos adicionales.

Transductores de presión

Un sensor de presión típico incorpora un diafragma de un material piezorresistivo que genera una tensión proporcional cuando se desvía en respuesta a un nivel de presión o de vacío. Sensores de presión adecuados son conocidos en el estado de la técnica y están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Honeywell Corporation (Morristown, NJ). Los ejemplos incluyen los sensores Honeywell de vacío diferencial de la serie 26PC y 140 PC y los sensores de presión Sensym SDX.

Resistores fluidicos de resistencia variable

En realizaciones preferidas, el sistema fluidico impulsado por vacío de la presente invención incluye además un resistor fluidico de resistencia variable, ya sea en la ruta del fluido de muestra entre el tubo de muestra y la celda de flujo, o ya sea en una posición de la ruta del fluido de envoltura entre el depósito de fluido de envoltura y la celda de flujo, o en ambos. Con preferencia, el resistor fluidico de resistencia variable está incorporado en la ruta del fluido de envoltura, según se ejemplifica más adelante. Variando la resistencia del resistor fluidico de resistencia variable, se puede modular la proporción relativa de fluido de envoltura y de fluido de muestra arrastrados a través de la celda de flujo. Puesto que la tasa de flujo total a través de la celda de flujo se mantiene constante, la modulación de la proporción relativa de fluido de envoltura y fluido de muestra arrastrados a través de la celda de flujo, controla también la tasa de flujo de fluido de muestra a través de la celda de flujo.

Con preferencia, el resistor fluidico de resistencia variable es un limitador dominado viscosamente, que facilita el equilibrio de las presiones en el resto del circuito de fluido dominado viscosamente. En realizaciones preferidas, un limitador dominado viscosamente se consigue usando un tramo de tubo o conducto similar que tenga esencialmente un diámetro interno constante. La fuerza resistiva, para un fluido de una viscosidad dada, depende de la longitud y del área interna en sección transversal del conducto, y el tramo se selecciona de modo que proporcione la resistencia deseada. Por el contrario, simplemente pellizcando un tubo en un solo punto, o usando una válvula (tal como una válvula de aguja) para proporcionar una limitación de flujo, da como resultado una aceleración convectiva. Aunque esto proporciona resistencia variable, resulta menos deseable en un sistema dominado por viscosidad. Debido a los efectos de la temperatura sobre la viscosidad, la dependencia respecto a la temperatura de la resistencia de la línea de fluido de envoltura que incorpora el resistor fluidico dominado viscosamente es la misma que la dependencia respecto a la temperatura de la resistencia de la línea del fluido de muestra. De ese modo, la relación de las resistencias de la línea del fluido de muestra y de la línea del fluido de envoltura sigue siendo la misma aunque varíe la temperatura. Por el contrario, puesto que al pellizcar se domina convectivamente y la resistencia no es una función de la temperatura, el uso de una resistencia del tipo de pellizco podría dar como resultado un cambio en la relación de las resistencias de las rutas con un cambio de temperatura.

Típicamente, el conducto consiste en un tramo de tubo de vidrio, plástico o acero. Los tubos adecuados se encuentran disponibles comercialmente en una diversidad de diámetros. Típicamente, el diámetro se seleccionará de tal modo que la resistencia de flujo deseada pueda ser lograda con un tramo conveniente de tubo, y a continuación se pueden realizar ajustes menores en la resistencia de flujo modificando la longitud del tubo. El diámetro y la longitud del tubo se seleccionarán en base a la aplicación, siguiendo las directrices de la presente memoria.

Un resistor fluidico de resistencia variable puede proporcionar una opción entre una pluralidad de configuraciones de resistencia discreta. Alternativamente, un resistor fluidico de resistencia variable puede proporcionar una resistencia ajustable de forma continua. Ejemplos de diferentes resistores fluidicos de resistencia variable se describen más adelante y en las Figuras.

Los resistores fluidicos de resistencia variable que proporcionan niveles discretos alternativos de resistencia fluidica se implementan preferiblemente proporcionando múltiples canales fluidicos paralelos, seleccionables con válvulas, de los que cada uno proporciona una resistencia fluidica distinta. Niveles alternativos de resistencia fluidica total del resistor fluidico de resistencia variable, en su conjunto, se consiguen seleccionando cuáles de los canales fluidicos internos alternativos están disponibles para el flujo a través del resistor fluidico de resistencia variable.

Resistores fluidicos de resistencia variable que proporcionan una resistencia variable de forma continua se implementan con preferencia mediante la provisión de una longitud de un material al menos parcialmente comprimible o deformable, tal como un tramo de tubo de plástico, y un medio para aplicar una presión ajustable al exterior del tubo. El tubo se selecciona de tal modo que el tubo sin comprimir proporcione el nivel más bajo de resistencia deseado. Un incremento de la presión aplicada al exterior del tubo, cambiará el diámetro y/o la forma del tubo, incrementando con ello la resistencia fluidica.

Descripción basada en las figuras

Figura 1

La Figura 1 muestra una representación esquemática de elementos de un citómetro de flujo típico, útil con el sistema
 5 fluido de la presente invención. La celda **100** de flujo incluye una cámara **106** de celda de flujo, un puerto **108** de
 entrada de muestra, y un puerto **110** de entrada de fluido de envoltura. El puerto **108** de entrada de muestra y el
 puerto **110** de entrada de envoltura están adaptados para proporcionar un fluido de muestra que contiene partículas
 y un fluido de envoltura libre de partículas, respectivamente, en la cámara **106** de celda de flujo. La cámara **106** de
 celda de flujo converge en una abertura que está unida a un canal **104** de cubeta, el cual pasa a través de la cubeta
102.

10 Durante el uso, el fluido de muestra que contiene las partículas a ser analizadas se introduce en la celda **100** de flujo
 a través del puerto **108** de entrada de muestra, y el fluido de envoltura libre de partículas se introduce en la celda de
 flujo a través del puerto **110** de entrada de envoltura. Los fluidos salen a través del canal **104** de cubeta y son
 dirigidos a un receptáculo de residuos (no representado). La celda de flujo está diseñada de tal como que el fluido de
 15 envoltura forma un flujo anular coaxial con el fluido de muestra, creando con ello un flujo hidrodinámicamente
 enfocado de fluido de muestra que contiene partículas en el centro de la corriente de fluido, circundado por fluido de
 envoltura libre de partículas, puesto que el fluido se acelera convectivamente a través de la ruta convergente de la
 celda de flujo. La corriente de fluido combinada, consistente en fluido de envoltura y fluido de muestra, se menciona
 en la presente memoria como la "corriente de muestra", "corriente de flujo" o "corriente de partículas",

20 El análisis óptico de las partículas del interior de la corriente de muestra se lleva a cabo mediante exposición de la
 corriente de muestra en la región **120** de detección, a luz de excitación procedente de una o más fuentes de luz de
 excitación, y detectando la luz que emana de la región **120** de detección usando uno o más fotodetectores (no
 representados). La cubeta **102** está construida, al menos en parte, a partir de un material ópticamente claro para
 permitir la excitación y la detección ópticas. La Figura 1 representa el uso de dos fuentes de luz de excitación. La
 25 fuente **118** de luz de excitación emite un primer haz de luz que es enfocado por medio de una lente **116** sobre la
 corriente de muestra en un primer punto de interrogación en el interior de la región **120** de detección. La fuente **119**
 de luz de excitación emite un segundo haz de luz que es enfocado por la lente **116** sobre la corriente de muestra en
 un segundo punto de interrogación en el interior de la región **120** de detección, en donde el segundo punto de
 interrogación está corriente abajo respecto al primer punto de interrogación a una distancia **122**. Se usa un espejo o
 30 divisor de haz **117** para redirigir el segundo haz de modo que sea esencialmente paralelo con el primer haz en los
 puntos de interrogación.

Típicamente, para cada una de las múltiples fuentes de luz de excitación, múltiples detectores (no representados)
 están presentes para detectar luz fluorescente emitida desde las partículas presentes en la corriente de muestra,
 estando cada detector configurado para detectar luz emitida dentro de un rango definido de longitudes de onda.
 35 Además, se han dispuesto detectores adicionales para detectar luz de excitación procedente de al menos una fuente
 de luz de excitación que es dispersada por partículas con un ángulo bajo en relación con el haz de excitación,
 mencionada como luz de dispersión frontal, y luz de excitación que es dispersada por partículas formando ángulos
 casi rectos respecto al haz de excitación, mencionada como luz de dispersión lateral. Los fotodetectores adecuados
 para su uso en un analizador de partículas de tipo flujo incluyen, por ejemplo, tubos fotomultiplicadores (PMTs),
 fotodiodos de avalancha o cualquier otro dispositivo adecuado de detección de luz.

40 La separación espacial de los puntos de interrogación permite que las partículas sean expuestas a cada una de las
 luces de excitación, que son de distintas longitudes de onda, por separado. Según se mueven las partículas a través
 del canal **104** de cubeta, éstas se exponen en primer lugar a la luz de excitación procedente de la fuente **118** de luz
 de excitación en el primer punto de interrogación. Las partículas salen a continuación del primer punto de
 45 interrogación y se mueven hacia el segundo punto de interrogación donde son expuestas a la luz de excitación
 procedente de la fuente **119** de luz de excitación. El tiempo que se necesita para que una partícula se mueva desde
 el primer punto de interrogación hasta el segundo punto de interrogación se menciona en la presente memoria como
 "retardo de láser".

50 El retardo de láser es un parámetro importante que se usa para emparejar electrónicamente señales obtenidas a
 partir de las emisiones de una partícula expuesta al primer retardo de excitación, con señales procedentes de las
 emisiones de la misma partícula expuesta a la segunda luz de excitación, de modo que todas las señales sean
 identificadas como originadas desde la misma partícula. El retardo de láser, para una distancia **122** dada entre
 puntos de interrogación, depende completamente de la tasa de flujo a través del canal **104** de cubeta. Al menos por
 esta razón, la tasa de flujo a través de la celda de flujo podrá ser mantenida constante durante el análisis de
 partículas de muestra.

55 La tasa de flujo a través de la celda de flujo puede ser medida analizando una muestra de partículas de prueba que
 sean detectables en cada punto de interrogación. Para cada partícula, se mide el tiempo entre las señales obtenidas
 a partir de las emisiones de la partícula expuesta a la primera luz de excitación y las señales procedentes de las
 emisiones de la partícula expuesta a la segunda luz de excitación. Puesto que la distancia **122** entre puntos de
 interrogación es conocida en virtud del diseño del instrumento, el retardo de tiempo entre la primera y la segunda

señales permite el cálculo de la tasa de flujo a través de la región **120** de detección. Alternativamente, la tasa de flujo puede ser medida midiendo la acumulación de flujo corriente abajo de la celda de flujo durante un período de tiempo especificado.

Figura 2

5 La Figura 2 ilustra una representación esquemática de elementos de un sistema fluido de la presente invención. Se desarrolla un vacío del sistema por medio de una bomba **211** de vacío, la cual arrastra fluido de envoltura desde el depósito **202** de fluido de envoltura, y fluido de muestra que contiene las partículas a ser analizadas desde el tubo **201** de muestra a través de la celda **100** de flujo, en donde se lleva a cabo el análisis óptico (la óptica no se ha mostrado). El efluente residual, que es la mezcla de fluidos de muestra y de envoltura que sale de la celda de flujo, se descarga en un depósito **203** de residuos.

Las pulsaciones del vacío desarrollado por la bomba **211** de vacío, que típicamente es una bomba del tipo de diafragma, son atenuadas por el acumulador **255**, también mencionado como amortiguador de pulsaciones. El acumulador puede ser un frasco sellado con un volumen interno de muchas veces (p. ej., de 10 a 1000 veces) el volumen de eyección de la bomba de vacío.

15 El transductor **231** mide la caída de presión desarrollada por la bomba **211** de vacío con relación a la presión atmosférica. Esta caída de presión se menciona en la presente memoria como "caída de presión estática". La caída de presión estática se mide preferiblemente desde el interior del acumulador **255** de modo que se obtiene una medición estable.

20 El transductor **231** está típicamente conectado al acumulador **255** por medio de un tubo corto, de tal modo que la presión en el tubo es igual a la presión en el acumulador. Resulta deseable incluir un purgador de aire (p. ej., un pequeño orificio que conecte el interior del tubo con el aire del exterior) en el tubo que conecta el transductor **231** y el acumulador **255**, posicionado cerca del transductor, para permitir que una pequeña cantidad de aire sea arrastrada hacia, y a través del tubo, arrastrada por el vacío realizado en el acumulador. El purgador de aire debe ser suficientemente pequeño de tal modo que el flujo de aire a través del tubo tenga un efecto insignificante sobre la medición de la caída de presión estática. Un menor flujo de aire a través del tubo en la dirección desde el orificio (cerca del transductor) hacia el acumulador, impide que cualquier fluido o espuma que pueda estar presente en el acumulador, pueda entrar en el tubo hasta el transductor, lo que podría afectar a la precisión de la medición.

30 El transductor **232** mide la caída de presión a través de la cubeta **102** (medida desde corriente arriba de la celda de flujo hasta el acumulador **255**). Esta caída de presión se menciona en la presente memoria como "caída de presión dinámica". Para una tasa de flujo total dada a través de la cubeta, la caída de presión dinámica es constante. De ese modo, modulando la potencia de la bomba **211** de vacío para proporcionar una caída de presión dinámica constante, se puede mantener una tasa de flujo total constante a través de la cubeta.

35 El fluido de muestra es arrastrado a través de la línea **220** de muestra y por la celda **100** de flujo a través del puerto **108** de entrada de muestra (mostrado en la Figura 1). Esta ruta de muestra completa tiene una resistencia **R0** de fluido.

40 El fluido de envoltura es arrastrado a través de un resistor **222** fluido de resistencia variable y en la celda **100** de flujo a través del puerto **110** de entrada de envoltura (mostrado en la Figura 1). En una realización preferida, la resistencia fluidica del resistor fluido de resistencia variable es ajustable para múltiples configuraciones, de resistencia fluidica discreta. En otra realización, la resistencia fluidica del resistor fluido de resistencia variable es continuamente ajustable a través de un intervalo predefinido.

45 Las proporciones relativas de fluido de muestra y de fluido de envoltura que son arrastradas en la celda **100** de flujo, dependen de la relación de la resistencia **R0** fluidica de la línea de muestra y de la resistencia fluidica del resistor **222** fluido de resistencia variable. De ese modo, modulando la resistencia fluidica de la resistencia fluidica del resistor **222** fluido de resistencia variable, la relación del fluido de muestra respecto al fluido de envoltura puede ser controlada. Si la tasa de flujo total a través de la celda de flujo se mantiene constante manteniendo una caída de presión dinámica constante, cada reducción de la resistencia fluidica efectiva del resistor **222** fluido de resistencia variable da como resultado un descenso de la tasa de flujo del fluido de muestra y un incremento de la tasa de flujo del fluido de envoltura. De ese modo, se puede elegir una tasa de flujo de muestra deseada mediante una modulación apropiada de la resistencia fluidica total del resistor **222** fluido de resistencia variable, mientras se mantiene una tasa de flujo constante a través de la celda de flujo.

50 La válvula **253** facilita el corte del flujo de fluido a través de la celda de flujo completamente. La pausa es para permitir, por ejemplo, un cambio a una nueva fuente de muestra después de cada análisis de muestra. En el presente sistema, el flujo de fluido puede ser pausado mediante el cierre de una válvula situada en la ruta del fluido entre la celda de flujo y la bomba. Cuando esta válvula se cierra, la caída de presión dinámica cae hasta cero, y se detiene el primer bucle de retroalimentación, que está entre la caída de presión dinámica y la bomba, y se activa el segundo bucle de retroalimentación, que está entre la caída de presión estática y la bomba. El segundo bucle de retroalimentación permite el mantenimiento de la caída de presión estática a un nivel constante durante el estado de pausa, manteniendo preferiblemente la caída de la presión estática del sistema que existía mientras estaba en

estado de funcionamiento con anterioridad a pausar el sistema (mientras está bajo el control del primer bucle de retroalimentación). Cuando el flujo de fluido a través de la celda de flujo se restablece, se conmuta de nuevo el control de la bomba al primer bucle de retroalimentación, lo que permite que se mantenga un flujo constante a través de la celda de flujo incluso después de hacer cambios en la tasa del flujo de muestra. Esta conmutación entre circuitos de control de retroalimentación elimina grandes fluctuaciones en el vacío durante las transiciones entre los estados de funcionamiento y de pausa, mientras se mantiene una tasa de flujo constante a través de la celda de flujo para todas las muestras.

La válvula **251** permite el corte del flujo de fluido de envoltura por completo. La válvula **251** se usa para detener temporalmente el flujo del fluido de envoltura e incrementar ("aumentar") temporalmente la tasa de flujo del fluido de muestra a continuación de la conexión del tubo **201** de muestra a la línea **220** de muestra, con el fin de acortar el tiempo que necesita para arrastrar el fluido de muestra hasta la celda **100** de flujo. Cuando el fluido de muestra alcanza la celda de flujo, la válvula **251** se abre, el flujo del fluido de envoltura establece una corriente hidrodinámicamente enfocada, y las tasas de flujo del fluido de muestra y del fluido de envoltura vuelven a las tasas deseadas para el análisis. Las válvulas **251** y **253** estarán preferiblemente bajo un control automático de una manera coordinada, de tal modo que la válvula **253** puede estar abiertas durante un tiempo predeterminado con anterioridad a la apertura de la válvula **251** con el fin de permitir que se desarrolle un vacío en dicha celda de flujo con anterioridad a la apertura de dicha válvula **251**.

El controlador **261** con el mecanismo **263** de conmutación, controla la conmutación entre la modulación de la potencia de la bomba **211** de vacío para proporcionar una caída de presión dinámica constante, y la modulación de la potencia de la bomba **211** de vacío para proporcionar una caída de presión estática constante. Para mantener una caída de presión dinámica constante, el controlador compara la caída de presión dinámica medida por el transductor **232** con una caída de presión P_D dinámica deseada almacenada. La caída de presión P_D dinámica deseada se determina durante la configuración del instrumento como la caída de presión dinámica que proporciona la tasa de flujo deseada a través de la celda de flujo. Para mantener una caída de presión estática constante, el controlador compara la caída de presión dinámica medida por el transductor **231** con una caída de presión P_S estática deseada almacenada. La caída de presión P_S estática deseada es la caída de presión estática medida que corresponde al funcionamiento del instrumento con la tasa de flujo deseada a través de la celda de flujo, la cual depende de la configuración seleccionada del resistor fluídico de resistencia variable. Múltiples valores de la caída de presión P_S estática deseada pueden estar almacenados, correspondiendo cada uno de ellos a una configuración de resistencia predefinida del resistor fluídico de resistencia variable. Alternativamente, la caída de presión P_S estática deseada puede ser almacenada inmediatamente antes de pausar el sistema, y el sistema reiniciado con la misma configuración de resistencia del resistor fluídico de resistencia variable que era efectiva justamente antes de pausar el sistema.

Con preferencia, se puede proporcionar un control automático de los circuitos de retroalimentación de caída de presión (mediante el controlador **261**) y de las válvulas **251** y **253**, de una manera coordinada.

El sensor **235** de flujo está situado en la línea **220** de muestra para proporcionar una medición directa de la tasa de flujo del fluido de muestra. Sensores adecuados del flujo de líquido de alta precisión y medidores del flujo de líquido con rangos de medición por debajo de nanolitros por minuto, se encuentran comercialmente disponibles en, por ejemplo, Sensirion Inc. (Westlake Village, CA). El sensor **235** de flujo es opcional, pero facilita el ajuste del sistema de flujo. Durante el ajuste del instrumento (calibración del sistema), la resistencia fluídica del resistor **222** fluídico de resistencia variable se ajusta de modo que proporcione la relación deseada del fluido de envoltura respecto al de muestra, y el sensor de flujo proporciona una medición independiente de la tasa de flujo del fluido de muestra resultante. Alternativamente, la tasa de flujo del fluido de muestra puede ser medida mediante otros medios, tal como analizando una muestra que contenga una concentración conocida de partículas de prueba. Midiendo la tasa de detección de las partículas de prueba, se puede deducir la tasa de flujo en la línea **220** de muestra.

El ajuste de la resistencia fluídica del resistor **222** fluídico de resistencia variable durante la calibración del instrumento para obtener una tasa de flujo de fluido de muestra deseada, puede estar automatizado, según se describe más adelante, con referencia a la Figura 6.

Figura 3

La Figura 3 ilustra una representación esquemática de una realización de un resistor fluídico de resistencia variable diseñado para proporcionar niveles discretos alternativos de resistencia fluídica. Dentro del resistor fluídico de resistencia variable existen múltiples canales fluídicos paralelos, proporcionando cada uno de ellos una resistencia fluídica distinta, y los niveles de resistencia fluídica total alternativos del resistor fluídico de resistencia variable, en su conjunto, se consiguen seleccionando cuáles de los canales fluídicos internos alternativos están disponibles para el flujo a través del resistor fluídico de resistencia variable.

El resistor **320** fluídico de resistencia variable contiene canales **321**, **322** y **323** de fluido internos, los cuales proporcionan resistencias **R1**, **R2** y **R3** fluídicas, respectivamente. La selección de cuáles de los tres canales de fluido paralelos están disponibles para el flujo de fluido de envoltura, está controlada por la válvula **355** de dos vías, la cual controla el flujo a través del canal **322** de fluido, y por la válvula **356** de dos vías, la cual controla el flujo a

través del canal **323** de fluido. El canal **321** de fluido está siempre abierto para el flujo de fluido de envoltura. La resistencia máxima del resistor **320** fluídico de resistencia variable se proporciona mediante flujo a través del canal **321** de fluido solamente, seleccionado mediante el cierre de ambas válvulas **356** y **355**. La apertura de una u otra, o de ambas, de las válvulas, proporciona al menos un canal de fluido en paralelo con el canal **321** de fluido, lo que reduce la resistencia fluídica total a través del resistor **320** fluídico de resistencia variable.

Aunque el resistor **320** de resistencia variable contiene tres canales de fluido internos, debe quedar claro que se puede conseguir esencialmente cualquier número de niveles discretos de resistencia fluídica usando una multiplicad de canales fluídicos paralelos alternativos, cada uno de ellos con una resistencia fluídica definida, y válvulas para permitir la selección de los canales fluídicos. En general, la resistencia equivalente de un circuito que tiene un conjunto de **N** resistores en paralelo, se relaciona con los valores de resistencia de los canales paralelos constituyentes como sigue:

$$\frac{1}{R} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{R_i} ,$$

en donde **R** es la resistencia equivalente de un circuito, y cada **R_i** es la resistencia del canal **i** paralelo, y la suma se refiere a la totalidad de los **N** canales paralelos.

La resistencia equivalente del resistor **320** fluídico de resistencia variable a través del circuito paralelo, desde el punto en que los canales **321**, **322** y **323** de fluido interno divergen hasta que estos canales de fluido internos se vuelven a juntar, para cada una de las rutas de fluido opcionales definidas por las válvulas **356** y **355**, se muestran en la tabla que sigue.

Resistencia Efectiva del Resistor **320** Fluídico

Válvula 356	Válvula 355	Resistencia total
cerrada	cerrada	R1
abierta	cerrada	1/(1/R1 + 1/R2)
cerrada	abierta	1/(1/R1 + 1/R3)
abierta	abierta	1/(1/R1 + 1/R2 + 1/R3)

Cada reducción de la resistencia fluídica efectiva del resistor **320** fluídico de resistencia variable da como resultado un incremento de la relación del fluido de envoltura respecto al de muestra que circula a través de la celda de flujo. Si la tasa de flujo total a través de la celda de flujo se mantiene constante manteniendo una caída de presión dinámica constante, cada reducción de la resistencia fluídica efectiva del resistor **320** fluídico de resistencia variable da como resultado una reducción de la tasa de flujo del fluido de muestra. De ese modo, se puede seleccionar una tasa de flujo de muestra deseada mediante una modulación apropiada de la resistencia fluídica total del resistor fluídico de resistencia variable, mientras se mantiene una tasa de flujo constante a través de la celda de flujo.

La ruta del fluido de envoltura total desde el depósito **202** de envoltura hasta la celda **100** de flujo (mostrada en la Figura 2), incluye la línea **324** de fluido de envoltura, que tiene una resistencia **R4**, el resistor **320** fluídico de resistencia variable, y la línea **325** de fluido de envoltura, que tiene una resistencia **R5**. La resistencia total de la ruta del fluido de envoltura es la suma de la resistencia de esos tres componentes, **R4 + R5 +** la resistencia del resistor **320** fluídico de resistencia variable. Típicamente, el resistor **320** fluídico de resistencia variable proporcionará la mayor parte de la resistencia total de la ruta del fluido de envoltura.

Figura 4

Las Figuras 4a y 4b ilustran dos vistas de una representación esquemática de una realización alternativa del resistor fluídico de resistencia variable en donde la resistencia es variable de forma continua. En esta realización, la modulación de la resistencia del fluido se consigue mediante compresión de un tramo de tubo, cambiando con ello el diámetro interior.

La línea **421** de fluido de envoltura es un tubo comprimible, tal como un tubo de bomba peristáltica. Una sección de la línea **421** de fluido de envoltura esta arrollada alrededor de un poste **464** central y posicionada en el interior de un alojamiento **460** de base cilíndrica. Orificios en el alojamiento de base permiten que el tubo entre y salga en el alojamiento de base sin ser pellizado. Una placa **464** superior circular está situada en el interior de la abertura superior del alojamiento de base de modo que forma una cavidad cilíndrica que tiene el arrollamiento de línea **421**

de fluido de envoltura. La placa **462** superior contiene un orificio que permite que el poste **464** central se extienda a través de la placa **462** superior de tal modo que la placa superior puede deslizarse hacia abajo, en el alojamiento de base. El poste central está roscado en el extremo superior, y una tuerca **466** se enrosca sobre el extremo del poste central. El apriete de la tuerca presiona la placa **462** sobre la parte superior del arrollamiento de la línea **421** de fluido de envoltura, comprimiendo la línea de fluido de envoltura e incrementando la resistencia fluidica.

La resistencia fluidica de la línea **421** de fluido de envoltura es variable de forma continua, controlada por la fuerza aplicada mediante la tuerca **466**, y por tanto resulta posible un control preciso sobre el cambio en la resistencia. El diámetro del tubo y el número de espiras en el arrollamiento podrán ser seleccionados para proporcionar el intervalo y el control requeridos para la aplicación particular. La ruta de flujo del fluido de envoltura es muy simple, puede ser enjuagada fácilmente para su limpieza, y no tiene ningún borde interno u otras estructuras que pudieran recopilar células o partículas.

Debe quedar claro que la modulación de la resistencia fluidica del resistor fluidico de resistencia variable puede estar automatizada para proporcionar un control remoto de la resistencia fluidica.

Figura 5

La Figura 5 ilustra una representación esquemática de una realización alternativa de un resistor fluidico de resistencia variable en donde la resistencia es variable de forma continua. La línea **521** de fluido de envoltura es un tubo comprimible, tal como un tubo de una bomba peristáltica. La línea **521** de fluido de envoltura se hace pasar a través de un tanque **522** presurizado cerrado herméticamente, el cual se llena con un gas o un fluido bajo presión a través del puerto **525** de entrada. Los cambios en la presión del interior del tanque comprimen la línea de fluido de envoltura, cambiando la resistencia fluidica.

Debe quedar claro que la modulación de la resistencia fluidica del resistor fluidico de resistencia variable puede estar automatizada con el fin de proporcionar un control remoto de la resistencia fluidica.

Figura 6

La Figura 6 ilustra un circuito de control de retroalimentación automatizado para modular automáticamente la tasa de flujo de fluido de muestra para obtener una tasa de flujo de fluido de muestra preseleccionada durante la calibración del sistema. El resistor **622** fluidico de resistencia variable, continuamente variable, está configurado para permitir la modulación de la resistencia fluidica usando un servomecanismo. Ejemplos de resistores fluidicos adecuados de resistencia variable son como los representados en la Figura 4, en donde la tuerca **466** se ajusta usando un servomotor, o como se ha representado en la Figura 5, en donde la modulación de la fuente de presión está bajo el control de un servomotor. El controlador **661** compara la tasa de flujo medida por el sensor **235** de flujo con una tasa **FR** de flujo deseada almacenada, y modula la resistencia fluidica del resistor **622** fluidico de resistencia variable hasta que la tasa de flujo medida se empareja con la tasa **FR** de flujo deseada.

Calibración del sistema

En general, la calibración inicial de un analizador de partículas de tipo flujo que contiene el sistema fluidico impulsado por vacío de la presente invención, se lleva a cabo preferiblemente usando las siguientes etapas:

A. La resistencia del resistor fluidico variable se establece con cualquier ajuste conveniente. Puesto que la caída de presión dinámica requerida para mantener la tasa de flujo deseada a través de la celda de flujo no depende de la resistencia del resistor fluidico variable de forma continua, el ajuste de resistencia usado en esta etapa no es crítico.

B. Se determina la caída de presión dinámica con la que se obtendrá la tasa de flujo deseada a través de la celda de flujo. El valor de la caída de presión dinámica se almacena y se usa en el sistema de control de retroalimentación para mantener una caída de presión dinámica constante.

C. El resistor fluidico de resistencia variable se ajusta para que proporcione una tasa de flujo de muestra deseada, mientras se mantiene la caída de presión dinámica. La tasa de flujo de muestra se mide preferiblemente mediante un medidor de tasa de flujo en línea con la línea de fluido de muestra, según se ha descrito con anterioridad. En realizaciones que usan un resistor fluidico de resistencia variable de valor discreto, los ajustes se realizan en la etapa (C) para cada uno de los niveles de resistencia discreta para obtener cada una de las tasas de flujo de muestra deseadas. Con preferencia, la caída de presión estática correspondiente a cada una de las tasas de flujo de muestra se registra, para su uso en el pausado y el reinicio del sistema.

Por ejemplo, usando un resistor fluidico de resistencia variable, de valor discreto, como se ha representado en la Figura 3, el resistor fluidico variable se configura inicialmente con tramos nominalmente largos de tubo para los canales **321**, **322** y **323** de fluido internos. Los ajustes de la etapa (C) se llevan a cabo con válvulas **356** y **355** inicialmente cerradas, de tal modo que el fluido de envoltura solamente se desplaza a través del canal **321** de fluido. Esto proporciona el nivel más alto de resistencia al fluido de envoltura, lo que corresponde a la relación más alta de fluido de muestra respecto al de envoltura y, la tasa más alta de flujo del fluido de muestra. El canal **321** de fluido se ajusta, por ejemplo, cambiando la longitud del tubo para obtener la deseada tasa "alta" de flujo de muestra, mientras

se mantiene la caída de presión dinámica. A continuación, la válvula **356** se abre de tal modo que el fluido de envoltura se desplaza en paralelo a través de los canales **321** y **322** de fluido. Esto proporciona un nivel reducido de resistencia al fluido de envoltura, lo que corresponde a una tasa reducida de flujo del fluido de muestra. El canal **322** de fluido se ajusta de modo que proporcione la tasa "media" deseada del flujo de muestra, mientras se mantiene la caída de presión dinámica. A continuación, la válvula **355** se abre de tal modo que el fluido de envoltura se desplaza en paralelo a través de los canales **321**, **322** y **323** de fluido. Esto proporciona un nivel reducido adicional de resistencia al fluido de envoltura, lo que corresponde a una tasa de flujo del fluido de muestra reducida adicional. El canal **323** de fluido se ajusta para que proporcione una tasa "baja" deseada de flujo de muestra, mientras se mantiene la caída de presión dinámica. Debe quedar claro que aunque la configuración descrita con anterioridad describe el ajuste de tres niveles de resistencia fluidica discreta, la presencia de dos válvulas permite hasta cuatro niveles de resistencia fluidica discreta.

En realizaciones que usan un resistor fluidico de resistencia variable que es variable de forma continua, el nivel de resistencia se modula, mientras se mantiene la caída de presión dinámica, hasta que se obtiene la tasa del flujo de muestra deseada, con preferencia bajo un control automatizado. Por ejemplo, usando un resistor fluidico de resistencia variable, de valor continuamente discreto, y un circuito de retroalimentación de control como se ha representado en la Figura 6, la resistencia se modula automáticamente en respuesta a la tasa de flujo de muestra medida hasta que se obtiene la tasa de flujo deseada.

Pausar y reiniciar el sistema

Un aspecto de la presente invención consiste en un método mejorado para pausar un sistema fluidico impulsado por vacío en un analizador de fluido de tipo flujo, que facilita el mantenimiento de un nivel de potencia de bomba de vacío constante cuando se conmuta entre estados de funcionamiento y de pausa. El flujo de fluido a través de la celda de flujo puede ser detenido (es decir, el sistema pausado) mediante el cierre de la válvula **253**. Con el fin de evitar fluctuaciones en el arrastre de vacío por parte de la bomba **211**, el control de la bomba de vacío se conmuta, preferentemente de forma automática, al bucle de retroalimentación de presión estática para mantener la caída de presión estática en el valor constante que existía inmediatamente antes de pausar el flujo. El nivel de potencia de bomba de vacío requerido para mantener la caída de presión dinámica deseada mientras el sistema está funcionando, deberá ser igual al nivel de potencia requerido para mantener la caída de presión estática correspondiente (medición justamente antes de pausar el sistema) una vez que el sistema está en pausa. La caída de presión estática justamente antes de poner en pausa el flujo, se determina ya sea en el momento de calibración del instrumento, según se ha descrito con anterioridad, o ya sea midiendo la caída de presión estática con anterioridad al cierre de la válvula **253**.

Para reiniciar el sistema, la válvula **253** se abre, permitiendo que la bomba **211** de vacío arrastre un vacío a través de la celda de flujo. El control de la bomba de vacío se conmuta, preferiblemente de forma automática, al bucle de retroalimentación de presión dinámica, y la potencia en la bomba se ajusta para mantener la caída de presión dinámica en el valor determinado en el ajuste para proporcionar la tasa de flujo deseada a través de la celda de flujo.

El sistema podrá ser puesto en pausa de forma rutinaria para permitir la sustitución del tubo de muestra. Tras el reinicio, el fluido de muestra procedente del nuevo tubo de muestra necesitará ser arrastrado a través de la línea de fluido de muestra con anterioridad a alcanzar la celda de flujo. Resulta deseable acelerar (aumentar) este flujo inicial de muestra hasta que la línea de fluido de muestra se llene de fluido de muestra procedente del nuevo tubo. El flujo máximo de fluido de muestra se consigue cortando el flujo de fluido de envoltura mediante el cierre de la válvula **251**. Cuando se reinicia el sistema, la válvula **253** se abre durante un tiempo predeterminado, que estará basado en la tasa de flujo y en el volumen de la línea de fluido de muestra, con anterioridad a la apertura de válvula **251** con el fin de permitir que se desarrolle un vacío en la celda de flujo con anterioridad a la apertura de la válvula **251**, arrastrando con ello fluido de muestra a través de la línea de muestra y hacia la celda de flujo con anterioridad a la apertura de la válvula **251**.

REIVINDICACIONES

1.- Un sistema fluidoico para un analizador de partículas de tipo flujo, que comprende:

a) una celda (100) de flujo que tiene:

un puerto (108) de entrada de fluido de muestra,

5 un puerto (110) de entrada de fluido de envoltura,

un puerto de salida, y

10 una cubeta (102), en donde dicha cubeta contiene un canal (104) de cubeta que tiene un extremo de entrada y un extremo de salida, en donde dicho extremo de entrada está en comunicación de fluido con dicho puerto (108) de entrada de fluido de muestra y con dicho puerto (110) de entrada de fluido de envoltura, y dicho extremo de salida está en comunicación de fluido con el citado puerto de salida;

b) una línea (220) de fluido de muestra en comunicación de fluido con dicho puerto (108) de entrada de fluido de muestra, para proporcionar un fluido de muestra que contiene partículas procedente de un contenedor (201) de fluido de muestra;

15 c) una línea (421, 521) de fluido de envoltura en comunicación de fluido con dicho puerto (110) de entrada de fluido de envoltura, para proporcionar un fluido de envoltura procedente de un depósito (202) de fluido de envoltura;

d) una línea de salida en comunicación de fluido con dicho puerto de salida;

20 e) una bomba (211) de vacío que tiene un nivel de potencia controlable, en comunicación de vacío con dicha línea de salida, configurada para arrastrar un vacío en dicha línea de salida, arrastrando con ello dichos fluidos de muestra y de envoltura a través de dicha celda (100) de flujo;

en donde,

el sistema de fluido comprende además:

f) un primer sensor (232) configurado para medir una caída de presión dinámica desde el puerto de entrada de fluido de envoltura de la cubeta hasta dicho puerto de salida de cubeta;

25 g) un primer circuito de retroalimentación de control configurado para regular la potencia de dicha bomba (211) de vacío en respuesta a la caída de presión medida por medio de dicho primer sensor;

h) un segundo sensor (231) configurado para medir una caída de presión estática desde dicho puerto de salida de cubeta hasta la presión atmosférica, y

30 i) un segundo circuito de retroalimentación de control configurado para regular la potencia de dicha bomba (211) de vacío en respuesta a la caída de presión medida por medio de dicho segundo sensor,

donde dicha línea (220) de fluido de muestra o dicha línea (421, 521) de fluido de envoltura comprende un resistor (222, 320, 622) fluidoico de resistencia variable.

2.- El sistema fluidoico de la reivindicación 1, en donde dicha línea (421, 521) de fluido de envoltura comprende un resistor (222, 320, 622) fluidoico de resistencia variable.

35 3.- El sistema fluidoico de la reivindicación 2, que comprende además:

a) una primera válvula (251), posicionada en línea con dicha línea (421, 521) de fluido de envoltura, configurada para controlar el flujo de dicho fluido de envoltura en la citada celda (100) de flujo;

b) una segunda válvula (253), posicionada en línea con dicha línea de salida, configurada para controlar el flujo de dicho fluido de envoltura fuera de la citada celda (100) de flujo;

40 c) un controlador de válvula conectado operativamente a dichas primera y segunda válvulas (251, 253).

4.- Un sistema fluidoico de la reivindicación 2, en donde dicho resistor (222, 320, 622) fluidoico de resistencia variable está configurado para proporcionar una pluralidad de niveles discretos de resistencia.

5.- El sistema fluidoico de la reivindicación 4, en donde dicho resistor (222, 320, 622) fluidoico de resistencia variable comprende una pluralidad de rutas (321, 322, 323) de fluido seleccionables.

45

- 6.- El sistema fluídico de la reivindicación 5, en donde dicho resistor (222, 320, 622) fluídico de resistencia variable comprende además una pluralidad de válvulas (355, 356) configuradas para permitir la selección de dichas rutas (321, 322, 323) de fluido seleccionables.
- 5 7.- Un sistema fluídico de la reivindicación 2, en donde dicho resistor (222, 320, 622) fluídico de resistencia variable está configurado para proporcionar una resistencia (R1, R2, R3) fluídica variable de forma continua.
- 8.- El sistema fluídico de la reivindicación 7, en donde dicho resistor (222, 320, 622) fluídico de resistencia variable comprende un conducto compuesto por un material al menos parcialmente comprimible o deformable, y un medio (261) controlable para aplicar presión a la parte externa de dicho conducto.
- 10 9.- El sistema fluídico de la reivindicación 8, en donde dicho medio (261) controlable para aplicar presión está configurado para aplicar una presión mecánica.
- 10.- El sistema fluídico de la reivindicación 8, en donde dicho medio (261) controlable para aplicar presión está configurado para aplicar una presión por medio de un fluido o un gas que circunda a dicho conducto.
- 11.- El sistema fluídico de la reivindicación 7, que comprende además:
- 15 a) un medidor (235) de flujo, configurado para medir una tasa de flujo en dicha línea (220) de fluido de muestra, y
- b) un controlador (661) conectado operativamente a dicho medidor (235) de flujo y a dicho resistor (222, 320, 622) fluídico de resistencia variable, configurado para modular automáticamente la resistencia de dicho resistor (222, 320, 622) fluídico de resistencia variable en respuesta a dicha tasa de flujo medida por dicho medidor (235) de flujo.

FIGURA 1

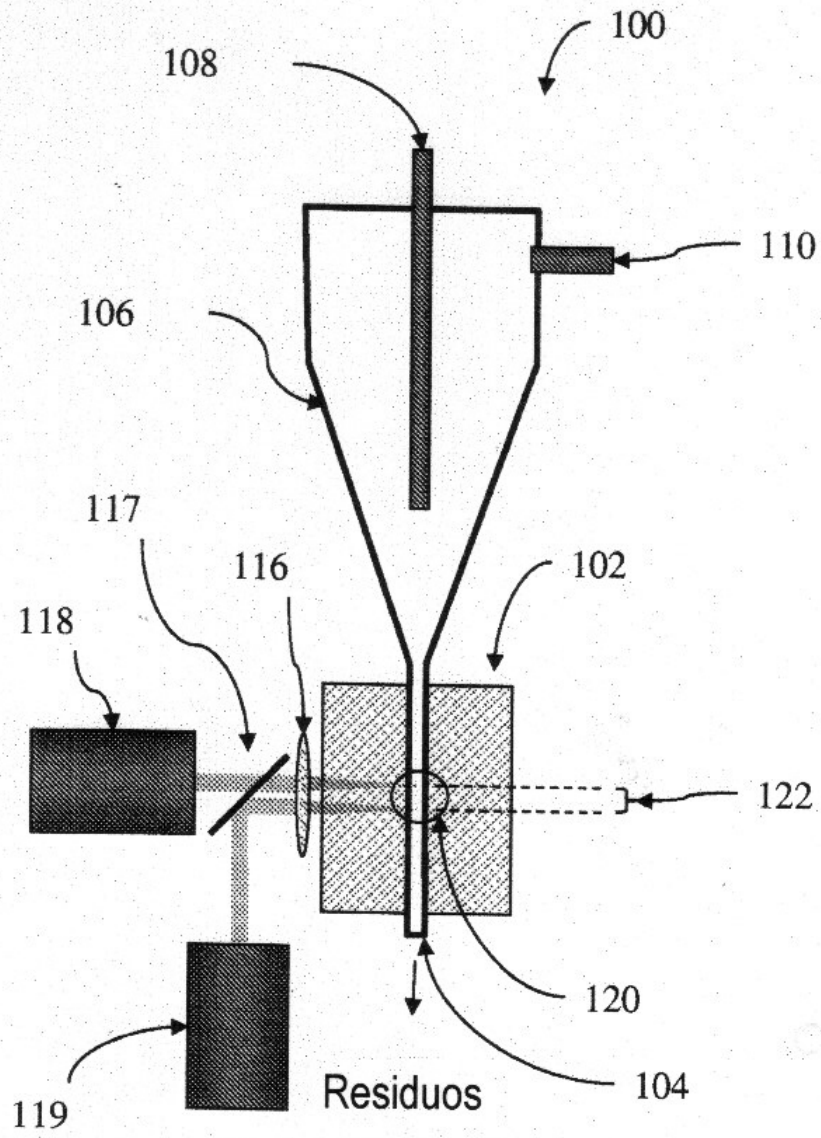


FIGURA 2

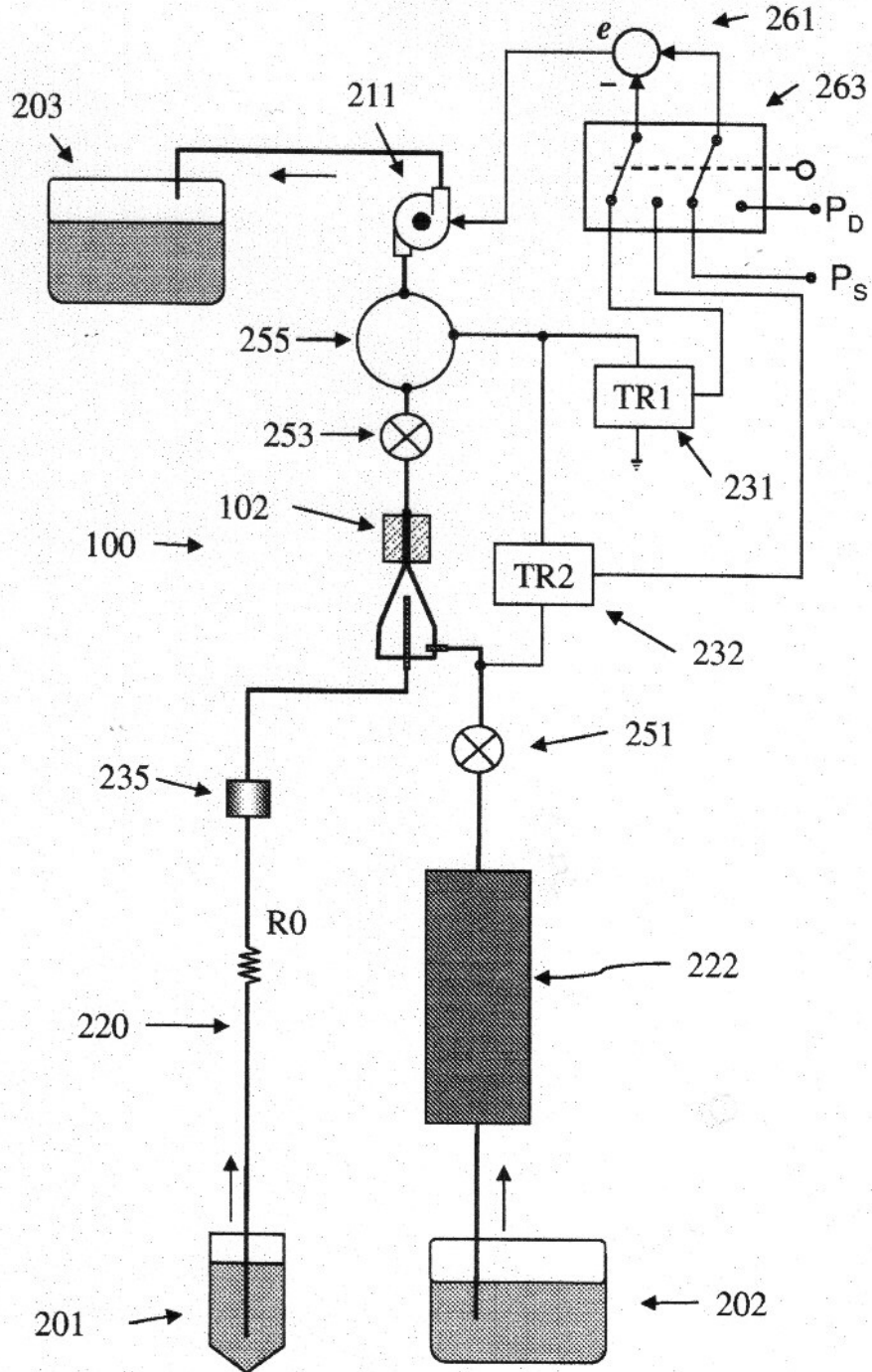


FIGURA 3

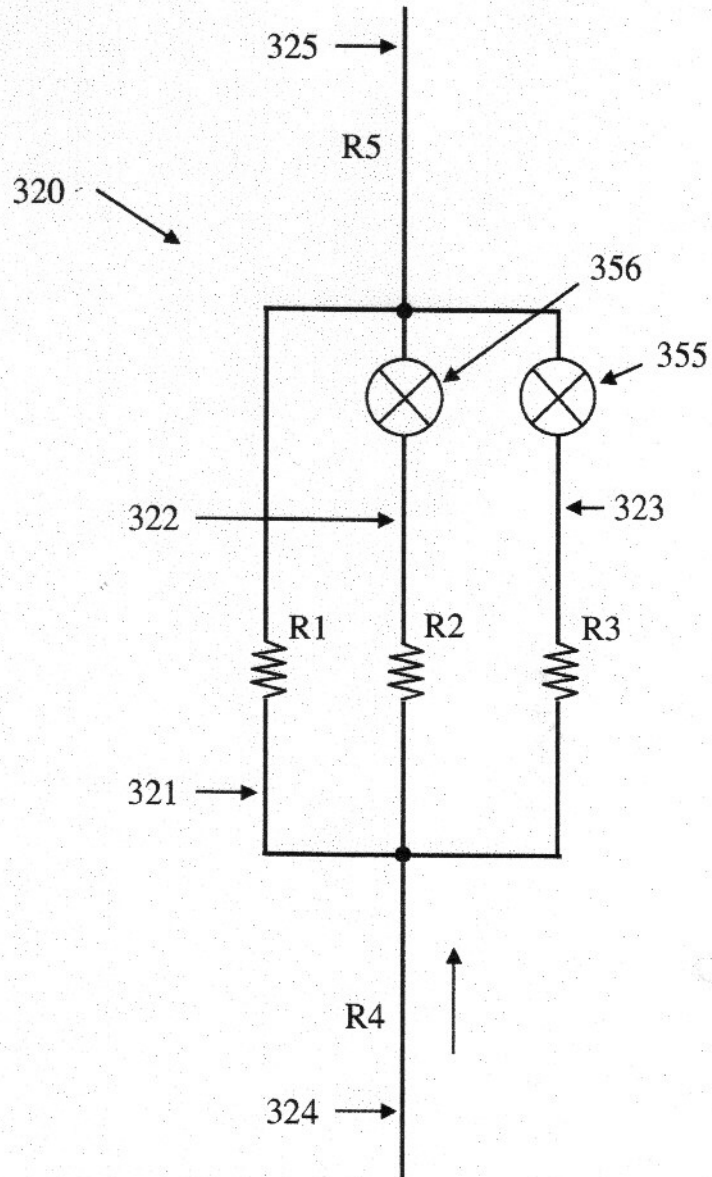


FIGURA 4a

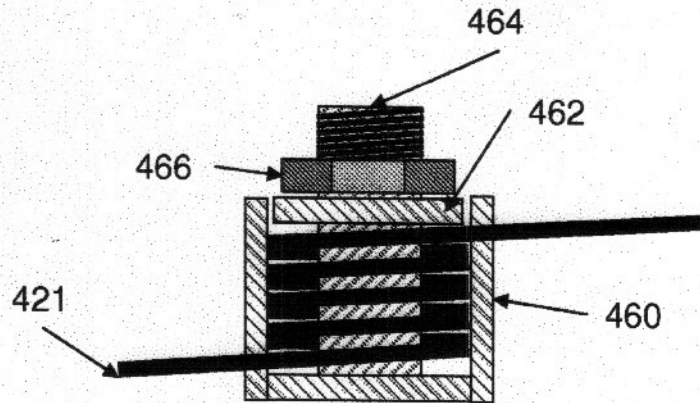


FIGURA 4b

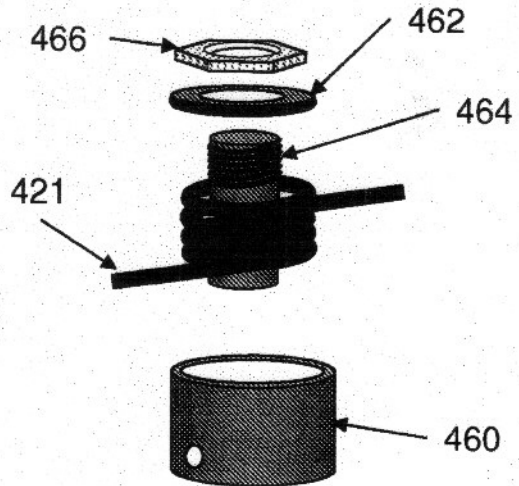


FIGURA 5

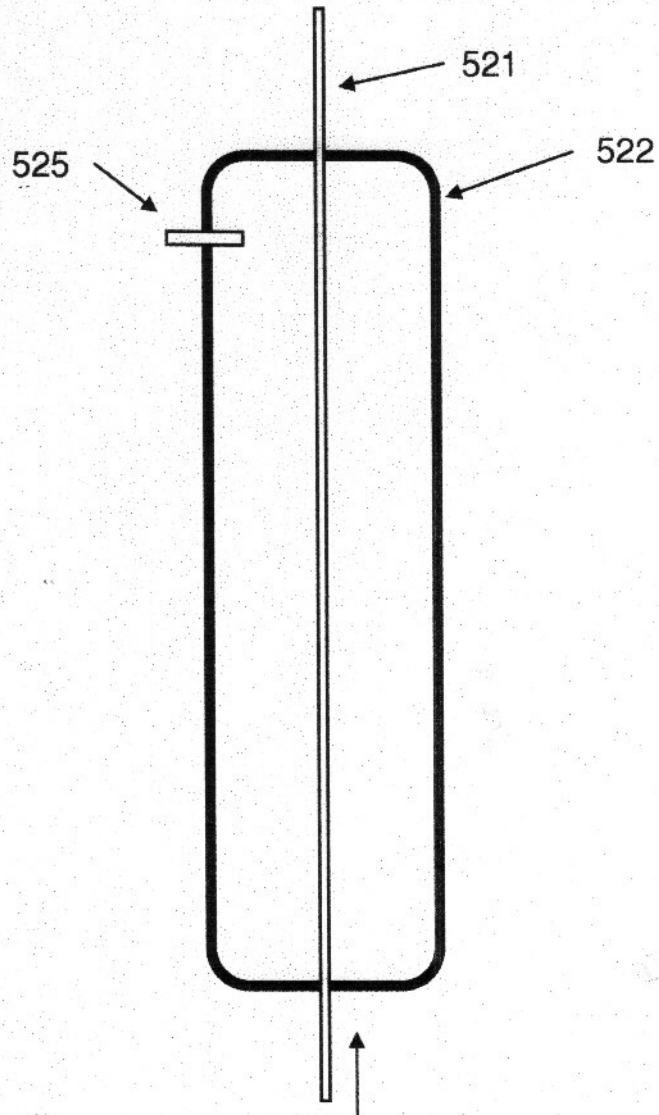


FIGURA 6

