

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 956**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2003 PCT/US2003/04352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2003 WO03072253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2003 E 03711029 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 1487579**

54 Título: **Procesamiento y control de fluidos**

30 Prioridad:
25.02.2002 US 84409

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2019

73 Titular/es:
**CEPHEID (100.0%)
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089, US**

72 Inventor/es:
**DORITY, DOUGLAS, B. y
CHANG, RONALD**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 732 956 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

Procesamiento y control de fluidos

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a la manipulación de fluidos y, más particularmente, a un sistema y método para medir y distribuir fluidos para procesamiento y análisis.

10 El análisis de fluidos, tales como los fluidos clínicos o ambientales, generalmente implica una serie de pasos de procesamiento, que pueden incluir el procesamiento químico, óptico, eléctrico, mecánico, térmico o acústico de las muestras de fluidos. Ya sea que se incorpore a un instrumento de sobremesa, un cartucho desechable o una combinación de los dos, tal procesamiento normalmente implica complejos conjuntos de fluidos y algoritmos de procesamiento.

15 Los sistemas convencionales para procesar muestras de fluidos emplean una serie de cámaras, cada una configurada para someter la muestra de fluidos a un paso de procesamiento específico. A medida que la muestra de fluidos fluye a través del sistema secuencialmente de una cámara a otra, la muestra de fluidos se somete a los pasos de procesamiento de acuerdo con un protocolo específico. Debido a que los diferentes protocolos requieren configuraciones diferentes, los sistemas convencionales que emplean tales disposiciones de procesamiento secuencial no son versátiles o fácilmente adaptables a diferentes protocolos.

20 El documento US 5.731.212 describe un dispositivo que comprende una cubeta que define al menos un conducto. Los reactivos que deben mezclarse con una muestra de fluidos introducidos en la misma se disponen dentro de los conductos. Una bomba neumática extrae la muestra de fluidos en los conductos para contactar y mezclar la muestra de fluidos con los diversos reactivos. Se procede a la mezcla moviendo la muestra de fluidos a través de una obstrucción en el conducto, cuya obstrucción causa un flujo turbulento en la muestra de fluidos. Un punto de la cubeta está dispuesto debajo de un detector usado para medir una característica de la muestra de fluidos.

30 El documento US 4.726.237 describe un sistema de valor de transferencia, un método y un aparato que tiene una válvula de tres elementos. Un elemento central está intercalado entre los elementos exteriores delantero y trasero. El movimiento específico de estos elementos se describe con respecto a los otros elementos. En una posición de aspiración, dos segmentos de muestra están contenidos en serie dentro de la válvula.

35 El documento WO 02/18902 A1 describe sistemas de control y procesamiento de fluidos que facilitan el procesamiento de una muestra de fluidos de acuerdo con diferentes protocolos que usan el mismo aparato. Este documento está comprendido en el estado de la técnica solo en virtud del art. 54(3) EPC.

40 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un aparato y un método para manipular fluidos, a modo de ejemplo, para determinar la presencia o ausencia de un analito en una muestra. En una realización específica, el aparato emplea una configuración de válvula giratoria que permite la comunicación de fluidos entre una región de procesamiento de fluidos selectivamente con una pluralidad de cámaras que incluyen, por ejemplo, una cámara de muestras, una cámara de desechos, una cámara de lavado, una cámara de lisis y una cámara de mezcla maestra o de reactivos. El flujo de fluido entre la región de procesamiento de fluidos y las cámaras se controla ajustando la posición de la válvula giratoria. De esta manera, la medición y la distribución de fluidos en el aparato se pueden variar dependiendo del protocolo específico. A diferencia de los dispositivos convencionales, el flujo de fluido ya no está limitado a un protocolo específico.

50 De acuerdo con un aspecto de la presente descripción, un sistema de control y procesamiento de fluidos comprende una carcasa que tiene una pluralidad de cámaras y un cuerpo de válvula que incluye una primera región de procesamiento de fluidos acoplada de forma continua de manera fluida con una región de desplazamiento de fluidos. La región de desplazamiento de fluidos se puede despresurizar para extraer el fluido en la región de desplazamiento de fluidos y se puede presurizar para expulsar el fluido desde la región de desplazamiento de fluidos. El cuerpo de válvula incluye una pluralidad de puertos externos. La primera región de procesamiento de fluidos está acoplada de manera fluida con al menos dos de los puertos externos. La región de desplazamiento de fluidos está acoplada de manera fluida con al menos uno de los puertos externos del cuerpo de válvula. El cuerpo de válvula se puede ajustar con respecto a la carcasa para permitir que los puertos externos se coloquen selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras. Al menos una de la pluralidad de cámaras es una cámara de procesamiento que incluye un primer puerto y un segundo puerto para comunicarse selectivamente con al menos uno de los puertos externos del cuerpo de válvula. La cámara de procesamiento proporciona una región adicional de procesamiento de fluidos.

65 En algunas realizaciones, al menos una de las regiones de procesamiento de fluidos en el cuerpo de válvula o en la cámara de procesamiento contiene un material de procesamiento de fluidos que es un material de enriquecimiento o

- un material de agotamiento. El material de procesamiento de fluidos puede comprender al menos un material en fase sólida. El material en fase sólida puede comprender al menos uno de perlas, fibras, membranas, papel de filtro, lana de vidrio, polímeros y geles. El material de procesamiento de fluidos puede comprender un filtro y perlas, o al menos dos tipos de perlas. En unas realizaciones específicas, se usa un único tipo de perlas para realizar al menos dos funciones diferentes que se seleccionan del grupo que consiste en captura de células, lisis celular, unión de analito y unión de material no deseado. En algunas realizaciones, la cámara de procesamiento incluye un área de recepción para recibir un módulo de procesamiento que contiene un material de enriquecimiento o un material de agotamiento. En una realización específica, al menos una de las cámaras es una cámara de reactivos que contiene reactivos secos o liofilizados.
- En algunas realizaciones, el material de procesamiento de fluidos comprende al menos un material en fase líquida, tal como ficol, dextrano, polietilenglicol y sacarosa. El material de procesamiento de fluidos está contenido en la región de procesamiento de fluidos por una o más fritas. En una realización específica, los puertos externos están dispuestos en una superficie de puerto externo generalmente plana del cuerpo de válvula.
- De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un sistema de control y procesamiento de fluidos comprende una carcasa que tiene una pluralidad de cámaras y al menos un canal de separación (p. ej., para realizar electroforesis capilar o enfoque isoeléctrico) y un cuerpo de válvula que incluye una región de procesamiento de fluidos acoplada de forma continua de manera fluida con una región de desplazamiento de fluidos. La región de desplazamiento de fluidos se puede despresurizar para extraer el fluido en la región de desplazamiento de fluidos y se puede presurizar para expulsar el fluido desde la región de desplazamiento de fluidos. El cuerpo de válvula incluye al menos un puerto externo, la región de procesamiento de fluidos está acoplada de manera fluida con el al menos un puerto externo y la región de desplazamiento de fluidos está acoplada de manera fluida con al menos un puerto externo del cuerpo de válvula. El cuerpo de válvula se puede ajustar con respecto a la carcasa para permitir que el al menos un puerto externo se coloque selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras y con el al menos un canal de separación.
- En algunas realizaciones, una pluralidad de electrodos se acoplan a la carcasa para aplicar un campo eléctrico a través de al menos una parte del canal de separación. Los electrodos comprenden preferiblemente un par de tubos metálicos en los dos extremos opuestos del canal de separación. Se proporcionan depósitos en ambos extremos del canal de separación y se proporciona un puerto de depósito en uno de los depósitos para comunicarse con el al menos un puerto externo del cuerpo de válvula.
- Otro aspecto de la presente invención se dirige a un método para controlar el flujo de fluido entre una válvula, una pluralidad de cámaras y al menos un canal de separación, en donde la válvula incluye al menos un puerto externo y una región de desplazamiento de fluidos acoplada de forma continua de manera fluida con una región de procesamiento de fluidos que está acoplada de manera fluida con el al menos un puerto externo. El método comprende ajustar la válvula con respecto a la pluralidad de cámaras y el al menos un canal de separación para colocar el al menos un puerto externo selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras y el al menos un canal de separación.
- En algunas realizaciones, un campo eléctrico se aplica a través de al menos una parte del canal de separación. El método puede comprender la detección ópticamente de bandas de especies en el canal de separación.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, un sistema de control y procesamiento de fluidos comprende una carcasa que tiene una pluralidad de cámaras y un cuerpo de válvula que incluye una región de procesamiento de fluidos acoplada de forma continua de manera fluida con una región de desplazamiento de fluidos. La región de desplazamiento de fluidos se puede despresurizar para extraer el fluido en la región de desplazamiento de fluidos y se puede presurizar para expulsar el fluido desde la región de desplazamiento de fluidos. El cuerpo de válvula incluye un puerto externo. La región de procesamiento de fluidos está acoplada de manera fluida con el puerto externo del cuerpo de válvula. El cuerpo de válvula se puede ajustar con respecto a la carcasa para permitir que el puerto externo se coloque selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras.
- En algunas realizaciones, el cuerpo de válvula se puede ajustar con respecto a la carcasa para cerrar el puerto externo, de modo que la región de desplazamiento de fluidos y la región de procesamiento de fluidos estén aisladas de manera fluida de las cámaras. Al menos una de las cámaras y la región de procesamiento de fluidos pueden contener un material de enriquecimiento o un material de agotamiento. La región de desplazamiento de fluidos se puede despresurizar al aumentar el volumen y se puede presurizar al disminuir el volumen. Un miembro de desplazamiento de fluidos está dispuesto en la región de desplazamiento de fluidos y es móvil para ajustar el volumen de la región de desplazamiento de fluidos. Un miembro transmisor de energía está acoplado operativamente con la región de procesamiento de fluidos para transmitir energía a la misma para procesar el fluido contenido en ella.
- En realizaciones específicas, el cuerpo de válvula incluye un canal de cruce.

El cuerpo de válvula se puede ajustar con respecto a la carcasa para colocar el canal de cruce en comunicación de fluidos con una cámara de aspiración y una cámara de origen para permitir la aspiración de un fluido desde la cámara de origen a través del canal de cruce a la cámara de aspiración. El cuerpo es de manera giratoria ajustable alrededor de un eje. El al menos un puerto externo está dispuesto dentro de un rango de radios de puerto externo desde el eje y el canal de cruce está dispuesto dentro de un rango de radios de canal de cruce desde el eje. El rango de radios de puerto externo y el rango de radios de canal de cruce no se superponen. El canal de cruce puede ser un arco circular que se tiende sobre un radio de canal de cruce común desde el eje.

De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, un sistema de control y procesamiento de fluidos para controlar el flujo de fluido entre una pluralidad de cámaras comprende un cuerpo que incluye una región de procesamiento de fluidos acoplada de forma continua de manera fluida con una región de desplazamiento de fluidos. La región de desplazamiento de fluidos se puede despresurizar para extraer el fluido en la región de desplazamiento de fluidos y se puede presurizar para expulsar el fluido desde la región de desplazamiento de fluidos, incluyendo el cuerpo al menos un puerto externo. La región de procesamiento de fluidos está acoplada de manera fluida con el al menos un puerto externo del cuerpo de válvula. El cuerpo se puede ajustar de manera giratoria y con respecto a la pluralidad de cámaras para colocar el al menos un puerto externo selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras.

Los sistemas de la invención se definen en las reivindicaciones 1 y 18. Los métodos de la invención se definen en las reivindicaciones 23 y 24. Las características preferidas de los sistemas y métodos se definen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en perspectiva del sistema de control y procesamiento de fluidos de acuerdo con una realización de la presente descripción;

La Fig. 2 es otra vista en perspectiva del sistema de la Fig. 1;

La Fig. 3 es una vista en despiece del sistema de la Fig. 1;

La Fig. 4 es una vista en despiece del sistema de la Fig. 2;

La Fig. 5 es una vista en alzado de un aparato de control de fluidos y una junta en el sistema de la Fig. 1;

La Fig. 6 es una vista en planta desde abajo del aparato de control de fluidos y la junta de la Fig. 5;

La Fig. 7 es una vista en planta desde arriba del aparato de control de fluidos y la junta de la Fig. 5;

La Fig. 8 es una vista en sección transversal del aparato de control de fluidos giratorio de la Fig. 7 a lo largo de 8-8;

Las Fig. 9A-9LL son vistas en planta desde arriba y vistas en sección transversal que ilustran un protocolo específico para controlar y procesar el fluido usando el sistema de control y procesamiento de fluidos de la Fig. 1;

La Fig. 10 es una vista en perspectiva en despiece del sistema de control y procesamiento de fluidos de acuerdo con otra realización de la presente descripción;

La Fig. 11 es una vista en sección transversal de un aparato de control de fluidos en el sistema de la Fig. 10;

Las Fig. 12A-12N son vistas en planta que ilustran un protocolo específico para controlar y procesar el fluido usando el sistema de control y procesamiento de fluidos de la Fig. 10;

La Fig. 13 es una vista en sección transversal de una cámara de paredes blandas;

La Fig. 14 es una vista en sección transversal de un conjunto de pistón;

La Fig. 15 es una vista en sección transversal de una cámara de filtración lateral;

La Fig. 16 es una vista en planta desde arriba de un sistema de control y procesamiento de fluidos que incluye una cámara de procesamiento de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Fig. 17 es una vista en perspectiva de la cámara de procesamiento de la Fig. 16;

La Fig. 18 es una vista en sección, parcialmente recortada, del sistema de control y procesamiento de fluidos de la Fig. 16;

La Fig. 19 es una vista en perspectiva en sección de la cámara de procesamiento de la Fig. 16;

La Fig. 20 es una vista en perspectiva de un miembro de retención de la cámara de procesamiento de la Fig. 16;

La Fig. 21 es una vista en alzado del miembro de retención de la Fig. 20;

La Fig. 22 es una vista en planta desde arriba del miembro de retención de la Fig. 20;

La Fig. 23 es una vista en sección transversal del miembro de retención a lo largo de 23-23 de la Fig. 22;

La Fig. 24 es una vista en sección de un sistema de control y procesamiento de fluidos que incluye un canal de separación de acuerdo con otra realización de la presente invención;

La Fig. 25 es una vista en sección transversal de un aparato de control de fluidos en un sistema de control y procesamiento de fluidos de acuerdo con otra realización de la presente invención; y

Las Fig. 26A-26EE son vistas en planta desde arriba y vistas en sección transversal que ilustran un protocolo específico para controlar y procesar fluidos usando el sistema de control y procesamiento de fluidos de la Fig. 25.

Descripción de las realizaciones específicas

Las Fig. 1-4 muestran un sistema de control y procesamiento de fluidos 10 que incluye una carcasa 12 que tiene una

pluralidad de cámaras 13. La Fig. 1 muestra las cámaras 13 expuestas con fines ilustrativos. Normalmente, se proporcionará una cubierta superior para encerrar las cámaras 13. Como se ve mejor en las Fig. 3 y 4, un dispositivo de control de fluidos 16 y un recipiente de reacción 18 están conectados a diferentes partes de la carcasa 12. El dispositivo de control de fluidos en la realización mostrada es una válvula de control de fluidos giratoria 16. La válvula 16 incluye un cuerpo de válvula 20 que tiene una parte de disco 22 y una parte tubular 24. La parte de disco 22 tiene una superficie de puerto externo generalmente plana 23, como se ve mejor en la Fig. 3. La válvula 16 puede girar con respecto a la carcasa 12. La carcasa 12 incluye una pluralidad de cámaras 25 orientados hacia la superficie del puerto externo 23 de la parte de disco 22 de la válvula 16 (Fig. 4) para permitir la comunicación de fluidos entre las cámaras 13 y la válvula 16. Un sello o junta opcional 26 está dispuesto entre la parte de disco 22 y la carcasa 12. La parte de disco 22 incluye, además, un filtro o una pila de filtros 27 y una cubierta exterior 28 y una periferia dentada 29. La cubierta 28 puede ser una funda rígida o una película flexible.

Como se ve mejor en la Fig. 4, la parte de disco 22 incluye una región de procesamiento de fluidos 30. Como se usa en el presente documento, la expresión "región de procesamiento de fluidos" se refiere a una región en la que un fluido está sujeto a procesamiento, que incluye, sin limitación, el procesamiento químico, óptico, eléctrico, mecánico, térmico o acústico. Por ejemplo, el procesamiento químico puede incluir un catalizador; el procesamiento óptico puede incluir activación UV; el procesamiento eléctrico puede incluir electroporación o electroforesis o enfoque isoelectrónico; el procesamiento mecánico puede incluir mezcla, filtrado, presurización y rotura celular; el procesamiento térmico puede incluir calentamiento o enfriamiento; y el procesamiento acústico puede incluir el uso de ultrasonido. La región de procesamiento de fluidos puede incluir un miembro activo, tal como el filtro 27, para facilitar el procesamiento del fluido. Los ejemplos de miembros activos incluyen un microchip de fluidos, un material en fase sólida, un filtro o una pila de filtros, una matriz de afinidad, una matriz de separación magnética, una columna de exclusión de tamaño, un tubo capilar o similares. Los materiales en fase sólida adecuados incluyen, sin limitación, perlas, fibras, membranas, papel de filtro, papel de lisis impregnado con un agente de lisis, lana de vidrio, polímeros o geles. En una realización específica, la región de procesamiento de fluidos se usa para preparar una muestra para procesamiento, además, a modo de ejemplo, en el recipiente de reacción 18.

Como se muestra en las Fig. 5-8, la cubierta exterior 28 encierra la región de procesamiento de fluidos 30 y el extremo inferior de la parte de disco 22 de la válvula 16. En la Fig. 8, la región de procesamiento 30 incluye un primer puerto de procesamiento de fluidos 32 acoplado a un primer canal de procesamiento de fluidos 34 y un segundo puerto de procesamiento de fluidos 36 acoplado a un segundo canal de procesamiento de fluidos 38. El primer canal de procesamiento de fluidos 34 está acoplado a un primer conducto externo 40 que termina en un primer puerto externo 42 en la superficie del puerto externo 23, mientras que el segundo canal de procesamiento de fluidos 38 está acoplado a un segundo conducto externo 44 que termina en un segundo puerto externo 46 en la superficie del puerto externo 23. Un canal de desplazamiento de fluidos 48 está acoplado al primer canal de procesamiento de fluidos 34 y al primer conducto 40 cerca de un extremo y a una región de desplazamiento de fluidos 50 en el otro extremo. El primer conducto externo 40 sirve como un conducto común para permitir la comunicación de fluidos entre el primer puerto externo 42 y cualquiera o ambos del primer canal de procesamiento de fluidos 34 y el canal de desplazamiento de fluidos 48. La región de procesamiento 30 está en comunicación de fluidos continua con la región de desplazamiento de fluidos 50.

Como se muestra en las Fig. 6-8, los puertos externos 42, 46 están espaciados angularmente entre sí con respecto al eje 52 de la válvula 16 en aproximadamente 180°. Los puertos externos 42, 46 están espaciados radialmente por la misma distancia desde el eje 52. El eje 52 es perpendicular a la superficie del puerto externo 23. En otra realización, el espaciado angular entre los puertos externos 42, 46 puede ser diferente. La configuración de los canales en la parte de disco 22 también puede ser diferente en otra realización. Por ejemplo, el primer canal de procesamiento de fluidos 34 y el primer conducto externo 40 pueden estar inclinados y acoplados directamente con la región de desplazamiento de fluidos 50, eliminando así el canal de desplazamiento de fluidos 48. El segundo canal de desplazamiento de fluidos 38 también puede estar inclinado y extenderse entre el segundo puerto de procesamiento de fluidos 36 y el segundo puerto externo 46 a través de una línea recta, eliminando así el segundo conducto externo 44. Adicionalmente, se pueden proporcionar más canales y puertos externos en la válvula 16. Como se ve mejor en la Fig. 3, un canal o ranura de cruce 56 está provisto de manera deseable en la superficie del puerto externo 23. La ranura 56 está curvada y de manera deseable está espaciada desde el eje 52 por un radio constante. En una realización, la ranura 56 es un arco circular que se tiende sobre un radio común desde el eje 52. Como se explica con más detalle a continuación, la ranura 56 se usa para llenar el recipiente.

Como se muestra en la Fig. 8, la región de desplazamiento de fluidos 50 está dispuesta sustancialmente dentro de la parte tubular 24 de la válvula 16 y se extiende parcialmente en la parte de disco 22. En una realización preferida, la región de desplazamiento de fluidos 50 es un canal o cámara de bombeo. Un miembro de desplazamiento de fluidos en forma de émbolo o pistón 54 está dispuesto de manera móvil en la cámara de bombeo 50. Cuando el pistón 54 se mueve hacia arriba, expande el volumen de la cámara de bombeo 50 para producir una succión para extraer el fluido en la cámara de bombeo 50. Cuando el pistón 54 se mueve hacia abajo, disminuye el volumen de la cámara de bombeo 50 para conducir el fluido fuera de la cámara 50. Alternativamente, por ejemplo, la presurización y despresurización de la región de desplazamiento 50 se puede llevar a cabo usando un diafragma, un sistema externo de control de presión o neumático o similar.

A medida que la válvula giratoria 16 se gira alrededor de su eje 52 con respecto a la carcasa 12 de las Fig. 1-4, uno de los puertos externos 42, 46 puede ser abierto y acoplado de manera fluida con una de las cámaras 13 o recipiente de reacción 18 o ambos puertos externos 42, 46 pueden estar bloqueados o cerrados. En esta realización, a lo sumo, solo uno de los puertos externos 42, 46 está acoplado de manera fluida con una de las cámaras o
5 recipiente de reacción 18. Otras realizaciones pueden configurarse para permitir que ambos puertos externos 42, 46 se acoplen de manera fluida con cámaras separadas o el recipiente de reacción 18. De este modo, la válvula 16 puede girar con respecto a la carcasa 12 para permitir que los puertos externos 42, 46 se coloquen selectivamente en comunicación de fluidos con una pluralidad de cámaras que incluyen las cámaras 13 y el recipiente de reacción 18. Dependiendo de qué puerto externo 42, 46 esté abierto o cerrado y si el pistón 54 se mueve hacia arriba o hacia
10 abajo, el flujo de fluido en la válvula 16 puede cambiar de dirección, los puertos externos 42, 46 pueden cada uno cambiar de ser un puerto de entrada a un puerto de salida y el flujo de fluido puede pasar a través de la región de procesamiento 30 o circunvalar la región de procesamiento 30. En una realización específica, el primer puerto externo 42 es el puerto de entrada, de modo que el lado de entrada de la región de procesamiento 30 está más cerca de la región de desplazamiento de fluidos 50 que el lado de salida de la región de procesamiento 30.

Para demostrar la función de medición y distribución de fluidos de la válvula 16, las Fig. 9A-9LL ilustran el funcionamiento de la válvula 16 para un protocolo específico. En las Fig. 9A y 9AA, el primer puerto externo 42 se coloca en comunicación de fluidos con una cámara de muestra 60 girando la válvula 16 y el pistón 54 se tira hacia
15 arriba para extraer una muestra de fluidos desde la cámara de muestra 60 a través del primer conducto externo 40 y el canal de desplazamiento de fluidos 48 a la región de desplazamiento de fluidos 50, circunvalando la región de procesamiento 30. Por simplicidad, el pistón 54 no se muestra en las Fig. 9A-9LL. La válvula 16 se gira luego para colocar el segundo puerto externo 46 en comunicación de fluidos con una cámara de desechos 64, como se muestra en las Fig. 9B y 9BB. El pistón 54 se empuja hacia abajo para conducir la muestra de fluidos a través de la región de
20 procesamiento de fluidos 30 a la cámara de desechos 64. En una realización específica, la región de procesamiento de fluidos 30 incluye un filtro o una pila de filtros 27 para capturar componentes de muestra (p. ej., células, esporas, microorganismos, virus, proteínas o similares) de la muestra de fluidos a medida que pasa ahí a través. Un ejemplo de una pila de filtros se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 09/584.327, comúnmente asignada, en tramitación titulada "Aparato y Método para la interrupción de células", presentada el 30 de mayo de 2000. En realizaciones alternativas, otros miembros activos pueden proporcionarse en la región de procesamiento
25 30. Estos dos primeros pasos de la captura de componentes de muestra se pueden repetir según se desee.

En las Fig. 9C y 9CC, la válvula 16 se gira para colocar el primer puerto externo 42 en comunicación de fluidos con una cámara de lavado 66 y el pistón 54 se tira hacia arriba para extraer un líquido de lavado de la cámara de lavado
30 66 en la región de desplazamiento de fluidos 50, circunvalando la región de procesamiento 30. La válvula 16 se gira luego para colocar el segundo puerto externo 46 en comunicación de fluidos con la cámara de desechos 64, como se muestra en las Fig. 9D y 9DD. El pistón 54 se empuja hacia abajo para conducir el líquido de lavado a través de la región de procesamiento de fluidos 30 a la cámara de desechos 64. Los pasos de lavado anteriores se pueden repetir según se desee. El lavado intermedio se usa para eliminar los residuos no deseados dentro de la válvula 16.

En las Fig. 9E y 9EE, la válvula 16 se gira para colocar el primer puerto externo 42 en comunicación de fluidos con una cámara de lisis 70 y el pistón 54 se tira hacia arriba para extraer un fluido de lisis (p. ej., un reactivo de lisis o
40 tampón) de la cámara de lisis 70 en la región de desplazamiento de fluidos 50, circunvalando la región de procesamiento 30. La válvula 16 se gira luego para colocar el segundo puerto externo 46 en comunicación de fluidos con la cámara de desechos 64, como se muestra en las Fig. 9F y 9FF. El pistón 54 se empuja hacia abajo para conducir el fluido de lisis a través de la región de procesamiento de fluidos 30 a la cámara de desechos 64. En las Fig. 9G y 9GG, la válvula 16 se gira para cerrar los puertos externos 42, 46. El pistón 54 se empuja hacia abajo para presurizar el líquido de lisis restante y los componentes de la muestra capturados en la región de procesamiento de
45 fluidos 30. Se puede aplicar energía adicional a la mezcla en la región de procesamiento 30. A modo de ejemplo, un miembro sónico 76, tal como una bocina ultrasónica, puede colocarse en contacto con la cubierta exterior 28 para transmitir energía sónica en la región de procesamiento 30 para facilitar la lisis de los componentes de la muestra. En una realización, la cubierta exterior 28 está hecha de una película flexible que se estira bajo presión para contactar con el miembro sónico 76 durante la lisis para permitir la transmisión de la energía sónica en la región de
50 procesamiento 30.

La cubierta 28 en una realización es una película flexible de material polimérico, tal como polipropileno, polietileno, poliéster u otros polímeros. La película puede ser ya sea en capas, p. ej., laminados o las películas pueden ser homogéneas. Se prefieren las películas en capas, porque generalmente tienen mejor resistencia e integridad
55 estructural que las películas homogéneas. En particular, las películas de polipropileno en capas se prefieren actualmente, porque el polipropileno no es inhibidor de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés). Alternativamente, la cubierta 28 puede comprender otros materiales, tales como una pieza rígida de plástico. En una realización preferida, la cubierta 28 es una pared de interfaz que tiene forma de cúpula o incluye costillas de refuerzo, como se muestra, por ejemplo, en la publicación PCT WO 00/73413 titulada "Aparato y método para la interrupción de célula" o solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 09/972.221, comúnmente asignada, en tramitación, titulada "Aparato y método para la rápida interrupción de células o virus", presentada el 4 de octubre
60 de 2001.

En general, el miembro de transmisión de energía que está acoplado operativamente a la región de procesamiento 30 para transmitir energía a la misma puede ser un transductor ultrasónico, piezoeléctrico, magnetostrictivo o electrostático. El miembro de transmisión de energía también puede ser un dispositivo electromagnético que tiene una bobina enrollada, tal como un motor de bobina de voz o un dispositivo de solenoide. Actualmente se prefiere que el miembro de transmisión de energía sea un miembro sónico, tal como una bocina ultrasónica. Las bocinas adecuadas están disponibles comercialmente en Sonics & Materials, Inc. que tienen una oficina en 53 Church Hill, Newton, Connecticut 06470-1614, EE.UU. Alternativamente, el miembro sónico puede comprender un disco piezoeléctrico o cualquier otro tipo de transductor ultrasónico que se pueda acoplar a la cubierta 28. En realizaciones alternativas, el miembro de transmisión de energía puede ser un elemento térmico (p. ej., un calentador) para transmitir energía térmica a la región de procesamiento 30 o un elemento eléctrico para transmitir energía eléctrica a la región de procesamiento 30. Adicionalmente, se pueden emplear múltiples miembros de transmisión de energía simultáneamente, p. ej., calentando y sonicando simultáneamente la región de procesamiento para efectuar la lisis de células, esporas, virus o microorganismos atrapados en la región de procesamiento.

En las Fig. 9H y 9HH, la válvula 16 se gira para colocar el segundo puerto externo 46 en comunicación de fluidos con una cámara de mezcla maestra o de reactivos 78 y el pistón 54 se empuja hacia abajo para eluir la mezcla desde la región de procesamiento 30 a la cámara de reactivos 78. La cámara de reactivos 78 contiene normalmente reactivos (p. ej., reactivos de amplificación de ácido nucleico y sondas) para mezclarse con la muestra. Cualquier exceso de mezcla se dispensa en la cámara de desechos 64 a través del segundo puerto externo 46 después de girar la válvula 16 para colocar el puerto 46 en comunicación de fluidos con la cámara de desechos 64, como se muestra en las Fig. 9I y 9II. La mezcla se mezcla luego en la cámara de reactivos 78 mediante alternancia. Esto se lleva a cabo colocando la región de desplazamiento de fluidos 50 en comunicación de fluidos con la cámara de reactivos 78, como se muestra en las Fig. 9J y 9JJ y moviendo el pistón 54 arriba y abajo. La alternancia de la mezcla a través del filtro en la región de procesamiento 30, a modo de ejemplo, permite que las partículas más grandes atrapadas en el filtro se muevan fuera del camino temporalmente para permitir el paso a través de partículas más pequeñas. La cámara de reactivos 78 puede contener reactivos secos o liofilizados que se reconstituyen cuando se mezclan con fluido.

En las Fig. 9K, 9KK y 9K'K', la válvula 16 se gira para colocar el primer puerto externo 42 en comunicación de fluidos con una primera rama 84 acoplada al recipiente de reacción 18, mientras que la segunda rama 86 que está acoplada al recipiente de reacción 18 se coloca en comunicación de fluidos con la ranura de cruce 56. La primera rama 84 y la segunda rama 86 están dispuestas a diferentes radios desde el eje 52 de la válvula 16, con la primera rama 84 teniendo un radio común con el primer puerto externo 42 y la segunda rama 86 teniendo un radio común con la ranura de cruce 56. La ranura de cruce 56 también está en comunicación de fluidos con la cámara de reactivos 78 (Fig. 9K) y sirve para puentear el hueco entre la cámara de reactivos 78 y la segunda rama 86 para proporcionar un flujo de cruce ahí entre ellas. Los puertos externos están dispuestos dentro de un rango de radios de puerto externo desde el eje y la ranura de cruce está dispuesta dentro de un rango de radios de ranura de cruce desde el eje, donde el rango de los radios de puerto externo y el rango de radios de ranura de cruce no se superponen. La colocación de la ranura de cruce 56 en un radio diferente al radio de los puertos externos 42, 46 es ventajosa, porque evita la contaminación cruzada de la ranura de cruce 56 por contaminantes que pueden estar presentes en el área cerca de las superficies entre la válvula 16 y la carcasa 12 en el radio de los puertos externos 42, 46 como resultado del movimiento de giro de la válvula 16. Por lo tanto, aunque se pueden usar otras configuraciones de la ranura de cruce, que incluyen las que se superponen con el radio de los puertos externos 42, 46, la realización como se muestra es una disposición preferida que aísla la ranura de cruce 56 de la contaminación del área cerca de las superficies entre la válvula 16 y la carcasa 12 en el radio de los puertos externos 42, 46.

Para llenar el recipiente de reacción 18, el pistón 54 se tira hacia arriba para extraer la mezcla en la cámara de reactivos 78 a través de la ranura de cruce 56 y la segunda rama 86 en el recipiente de reacción 18. En tal disposición, el recipiente de reacción 18 es la cámara de aspiración o se denomina como la primera cámara y la cámara de reactivos 78 es la cámara de origen o se denomina como la segunda cámara. La válvula 16 luego se gira para colocar el segundo puerto externo 46 en comunicación de fluidos con la primera rama 84 y para cerrar el primer puerto externo 42, como se muestra en las Fig. 9L y 9LL. El pistón 54 se empuja hacia abajo para presurizar la mezcla dentro del recipiente de reacción 18. El recipiente de reacción 18 puede insertarse en una cámara de reacción térmica para realizar la amplificación y/o detección de ácido nucleico. Las dos ramas 84, 86 permiten el llenado y la evacuación de la cámara de reacción del recipiente de reacción 18. El recipiente puede estar conectado a la carcasa 12 mediante soldadura ultrasónica, acoplamiento mecánico o similar o puede estar formado integralmente con la carcasa 12, tal como mediante moldeo. El uso de un recipiente de reacción para analizar una muestra de fluidos se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 09/584.328, comúnmente asignada, en tramitación titulada "Cartucho para proceder a una reacción química", presentada el 30 de mayo de 2000.

Para operar la válvula 16 de las Fig. 3-8, un motor, tal como un motor paso a paso se acopla normalmente a la periferia dentada 29 de la parte de disco 22 para girar la válvula 16 con respecto a la carcasa 12 para distribuir el fluido con alta precisión. El motor puede ser controlado por ordenador de acuerdo con el protocolo deseado. Un motor lineal o similar se usa normalmente para conducir el pistón 54 arriba y abajo con precisión para proporcionar una medición precisa y también puede ser controlado por ordenador de acuerdo con el protocolo deseado.

La Fig. 10 muestra otra válvula 100 que está acoplada de manera giratoria a una carcasa o bloque 102 del canal de control de fluido. Un recipiente de reacción 104 está acoplado de manera desmontable a la carcasa 102. La válvula 100 es un miembro generalmente tubular con un eje longitudinal 105, como se muestra en la Fig. 11. Un pistón 106 está conectado de manera móvil a la válvula 100 para cambiar el volumen de la región de desplazamiento de fluidos 108 cuando el pistón 106 se mueve arriba y abajo. Una cubierta 109 se coloca cerca de la parte inferior de la válvula 100. Una región de procesamiento de fluidos 110 está dispuesta en la válvula 100 y está en comunicación de fluidos continua con la región de desplazamiento de fluidos 108. La válvula 100 incluye un par de aberturas que sirven como un primer puerto 111 y un segundo puerto 112, como se ve mejor en la Fig. 11. En la realización mostrada, los puertos 111, 112 están espaciados angularmente en aproximadamente 120 °, pero el espaciado puede ser diferente en realizaciones alternativas. Un canal o ranura de cruce 114 se forma en la superficie externa 116 de la válvula 100 y se extiende generalmente en la dirección longitudinal, como se ve en la Fig. 10. Los dos puertos 111, 112 están dispuestos en diferentes niveles desviados longitudinalmente entre sí a lo largo del eje longitudinal 105 y la ranura de cruce 114 se extiende en la dirección longitudinal del eje 105 que puentea los dos niveles de los puertos 111, 112.

La carcasa 102 tiene una abertura 118 para recibir la parte de la válvula 100 que tiene los puertos 111, 112 y la ranura 114. La superficie interna 120 alrededor de la abertura 118 tiene forma para cooperar con la superficie externa 116 de la válvula 100. Aunque se puede colocar una junta entre la superficie interna 120 y la superficie externa 116, una realización preferida emplea superficies ahusadas o cónicas 120, 116 que producen un efecto de sellado sin el uso de una junta adicional. La carcasa 102 incluye una pluralidad de canales y puertos y la válvula 100 puede girar alrededor de su eje 105 para permitir que los puertos 111, 112 se coloquen selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de canales en la carcasa 102. Dependiendo de qué puerto se abra o cierre y de si el pistón 106 se mueve hacia arriba o hacia abajo, el flujo de fluido en la válvula 100 puede cambiar de dirección y los puertos 111, 112 pueden cada uno cambiar de ser un puerto de entrada a un puerto de salida.

Para demostrar la función de medición y distribución de fluidos de la válvula 100, las Fig. 12A-12N ilustran el funcionamiento de la válvula 100 para un protocolo específico. Como se muestra en la Fig. 12A, la carcasa 102 incluye una pluralidad de canales de fluidos. Por conveniencia, los canales se etiquetan de la siguiente manera: canal de reactivos 130, canal de lisis 132, canal de muestras 134, canal de lavado 136, canal de desechos 138, primera rama 140 y segunda rama 142. Los canales 130-138 se extienden desde la superficie interna 120 a una superficie externa 144 que es generalmente plana y las ramas 140, 142 se extienden desde la superficie interna 120 a otra superficie externa 146 que también es generalmente plana (Fig. 10). Cuando se ensamblan, el primer puerto 111 y los canales 130-134 se tienden en un primer plano transversal que es perpendicular al eje longitudinal 105, mientras que el segundo puerto 112, los canales 136, 138 y las dos ramas 140, 142 se tienden en un segundo plano transversal que es perpendicular al eje longitudinal 105. El segundo plano transversal está desviado longitudinalmente desde el primer plano transversal. Por conveniencia, el segundo puerto 112, los canales 136, 138 y las ramas 140, 142 están sombreados para indicar que están desviados longitudinalmente desde el primer puerto 111 y los canales 130-134. La ranura de cruce 114 se extiende longitudinalmente para puentear el desvío entre los planos transversales primero y segundo. Un cuerpo de cámara 150 está conectado a la carcasa 102 (Fig. 10) e incluye la cámara de reactivos, la cámara de lisis, la cámara de muestras, la cámara de lavado y la cámara de desechos que están acopladas respectivamente de manera fluida con los canales 130-138. La primera y la segunda ramas 140, 142 están acopladas de manera fluida con el recipiente de reacción 104.

En la Fig. 12A, el primer puerto 111 se coloca en comunicación de fluidos con el canal de muestras 134 y el pistón 106 se tira hacia arriba para extraer una muestra de fluidos en la región de desplazamiento de fluidos 108 (Fig. 11). Luego, la válvula 100 se gira para colocar el segundo puerto 112 en comunicación de fluidos con el canal de desechos 138 y el pistón 106 se empuja hacia abajo para conducir la muestra de fluidos desde la región de desplazamiento 108 a través de la región de procesamiento 110 y hacia afuera a través del canal de desechos 138, como se muestra en la Fig. 12B. Estos pasos se repiten normalmente hasta que una muestra completa se procesa a través de la región de procesamiento 110, a modo de ejemplo, para capturar componentes de la muestra en un miembro de atrapamiento, tal como un filtro.

En la Fig. 12C, la válvula 100 se gira para colocar el segundo puerto 112 en comunicación de fluidos con el canal de lavado 136 para aspirar un líquido de lavado en la región de procesamiento 110 tirando del pistón 106 hacia arriba. La válvula 100 se gira luego para colocar el segundo puerto 112 en comunicación de fluidos con el canal de desechos 138 y el pistón 106 se empuja hacia abajo para conducir el líquido de lavado desde la región de procesamiento 110 hacia afuera a través del canal de desechos 138. Los pasos de lavado anteriores se pueden repetir según se desee para eliminar los residuos no deseados dentro de la válvula 100.

Para la lisis, la válvula 100 se gira para colocar el primer puerto 111 en comunicación de fluidos con el canal de lisis 132 y el pistón 106 se tira hacia arriba para extraer un líquido de lisis en la región de desplazamiento de fluidos 108, como se muestra en la Fig. 12E. En la Fig. 12F, la válvula 110 se gira para cerrar ambos puertos 111, 112. El pistón 106 se empuja hacia abajo para empujar el fluido de lisis en la región de procesamiento 110 y para presurizar el fluido de lisis y los componentes de la muestra capturados en la región de procesamiento de fluidos 110. Se puede aplicar energía adicional a la mezcla en la región de procesamiento 110 que incluye, a modo de ejemplo, la energía sónica transmitida en la región de procesamiento 110 al acoplar operativamente un miembro sónico con la cubierta

109 (Fig. 11).

En la Fig. 12G, se aspira una cantidad predeterminada deseada de líquido de lavado en la región de procesamiento 110 desde el canal de lavado 136 a través del segundo puerto 112 para diluir la mezcla. La válvula 100 se gira luego para colocar el primer puerto 111 en comunicación de fluidos con el canal de reactivos 130 para descargar una cantidad predeterminada de la mezcla desde la región de procesamiento 110 a la cámara de reactivos, como se muestra en la Fig. 12H. El pistón 106 se mueve arriba y abajo para agitar y mezclar la mezcla mediante alternancia. El sobrante de la mezcla se descarga a través del segundo puerto 112 al canal de desechos 138, como se muestra en la Fig. 12I. Se realiza otro lavado extrayendo un fluido de lavado desde el canal de lavado 136 a través del segundo puerto 112 en la región de procesamiento 110 (Fig. 12J) y descargando el fluido de lavado desde la región de procesamiento 110 a través del segundo puerto 112 al canal de desechos 138 (Fig. 12K).

En la Fig. 12L, la válvula 100 se gira para colocar el segundo puerto 112 en comunicación de fluidos con la primera rama 140 acoplada al recipiente de reacción 104, mientras que la segunda rama 142 que está acoplada al recipiente de reacción 104 se coloca en comunicación de fluidos con la ranura de cruce 114. La segunda rama 142 está desviada longitudinalmente desde el canal de reactivos 130. En la posición como se muestra en la Fig. 12L, la ranura de cruce 114 se extiende longitudinalmente para puentear el desvío entre la segunda rama 142 y el canal de reactivos 130 para colocarlos en comunicación de fluidos entre sí. Como resultado, la región de procesamiento de fluidos 110 está en comunicación de fluidos, a través de la primera rama 140, el recipiente de reacción 104, la segunda rama 142 y la ranura de cruce 114, con el canal de reactivos 130.

Al tirar del pistón 106 hacia arriba, la mezcla en la cámara de reactivos se extrae desde el canal de reactivos 130 a través de la ranura de cruce 114 y la segunda rama 142 en el recipiente de reacción 104. La válvula 100 se gira luego para colocar el segundo puerto 112 en comunicación de fluidos con la segunda rama 142 y para cerrar el primer puerto 111, como se muestra en la Fig. 12M. El pistón 106 se empuja hacia abajo para presurizar la mezcla dentro del recipiente de reacción 104. En la Fig. 12N, la válvula 100 se gira para cerrar los puertos 111, 112 y aislar el recipiente de reacción 104. El recipiente de reacción 104 puede insertarse en una cámara de reacción térmica para realizar la amplificación y/o detección de ácido nucleico.

Como se ilustra en las realizaciones anteriores, el sistema de control y procesamiento de fluidos es ventajosamente un sistema completamente contenido que es versátil y adaptable. La región de desplazamiento de fluidos es la fuerza motivadora para mover el fluido en el sistema. Al mantener una comunicación de fluidos continua entre la región de desplazamiento de fluidos y la región de procesamiento de fluidos, la fuerza motivadora para mover el fluido en el sistema se acopla de manera fluida a la región de procesamiento en todo momento. La región de desplazamiento de fluidos (fuerza motivadora) también actúa como un área de almacenamiento temporal para el fluido que se conduce a través del sistema. Mientras que las realizaciones mostradas emplean un pistón móvil en la región de desplazamiento de fluidos como la fuerza motivadora, se pueden usar otros mecanismos que incluyen, p. ej., mecanismos de bomba neumática o similares que usan presión como la fuerza motivadora sin un cambio en el volumen de la región de desplazamiento de fluidos. El lado de entrada o salida de la región de procesamiento de fluidos puede dirigirse a cualquiera de las cámaras para permitir el acceso aleatorio a los reactivos y otros fluidos. Los protocolos complejos se pueden programar con relativa facilidad en un controlador de ordenador y luego ejecutarse usando el versátil sistema de control y procesamiento de fluidos. Se puede realizar una gran cantidad de protocolos diferentes usando una única plataforma.

En las realizaciones mostradas, el control de fluidos ocurre al dirigirse a un par de puertos en la válvula para colocar solo un puerto a la vez selectivamente en comunicación de fluidos con las cámaras. Esto se consigue manteniendo el par de puertos fuera de fase con respecto a las cámaras. Un canal de cruce o de circunvalación proporciona una capacidad adicional de control de fluidos (p. ej., permitiendo un llenado y vaciado conveniente del recipiente de reacción dentro del sistema cerrado). Por supuesto, se pueden usar diferentes esquemas de puertos para lograr el control de fluidos deseado en otras realizaciones. Es más, si bien las realizaciones mostradas incluyen cada una una única región de procesamiento de fluidos en el cuerpo de válvula, regiones de procesamiento adicionales pueden ubicarse en el cuerpo de válvula si se desea. Generalmente, el cuerpo de válvula necesita $(n+1)$ puertos por n regiones de procesamiento.

El uso de una única válvula produce altos rendimientos de fabricación debido a la presencia de solo un elemento de falla. La concentración de los componentes de control y procesamiento de fluidos da como resultado un aparato compacto (p. ej., en forma de un pequeño cartucho) y facilita el moldeo y el ensamblaje automatizados. Como se ha discutido anteriormente, el sistema incluye ventajosamente la capacidad de dilución y mezcla, la capacidad de lavado intermedio y la capacidad de presurización positiva. Las vías de fluido dentro del sistema normalmente están cerradas para minimizar la contaminación y facilitar la contención y el control de los fluidos dentro del sistema. El recipiente de reacción es convenientemente desmontable y reemplazable y puede ser desechable en algunas realizaciones.

Los componentes del sistema de control y procesamiento de fluidos pueden estar hechos de varios materiales que son compatibles con los fluidos que se usan. Los ejemplos de materiales adecuados incluyen materiales poliméricos, tales como polipropileno, polietileno, policarbonato, acrílico o nailon. Las diversas cámaras, canales, puertos y

similares en el sistema pueden tener diversas formas y tamaños.

Las disposiciones de aparatos y métodos descritas anteriormente son meramente ilustrativas de las aplicaciones de los principios de esta descripción y pueden hacerse muchas otras realizaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

A modo de ejemplo, la Fig. 13 muestra una cámara de pared blanda 200 que puede incorporarse al sistema de control y procesamiento de fluidos. Normalmente, un cartucho estilo reactivo a bordo requiere un volumen total de fluidos de al menos el doble del volumen total de reactivos y muestras combinados en sistemas rígidos. El uso de cámaras de paredes blandas puede reducir el volumen requerido. Estas cámaras tienen paredes flexibles y pueden formarse normalmente usando películas y termoformado. Una ventaja añadida de las paredes blandas es que no es necesario proporcionar ventilación si las paredes son lo suficientemente flexibles para permitir que colapsen cuando se vacía la cámara. En la Fig. 13, una pared lateral flexible 202 separa una cámara de reactivos 204 y una cámara de desechos 206. Debido a que los desechos se componen de la muestra y los reactivos, el volumen requerido para los desechos no es más que la suma de la muestra y los reactivos. La cámara de reactivos 204 se contrae mientras la cámara de desechos 206 se expande y viceversa. Esto puede ser un sistema cerrado sin conexión al exterior. La configuración puede reducir el tamaño global del cartucho y puede permitir cambios rápidos de los volúmenes de la cámara. También puede eliminar la ventilación y puede reducir los costes al reducir el número de plataformas que de otra manera deberían construirse con herramientas duras. En una realización, al menos dos de la pluralidad de cámaras en el sistema están separadas por una pared flexible para permitir el cambio de los volúmenes de cámara entre las cámaras.

La Fig. 14 muestra un conjunto de pistón 210 que incluye un vástago de pistón 212 conectado a un árbol de pistón 214 que tiene una sección transversal más pequeña que el vástago 212 para conducir pequeñas cantidades de fluidos. El árbol de pistón delgado 214 puede doblarse bajo una fuerza aplicada si es demasiado largo. El vástago de pistón 212 se mueve a lo largo de la parte superior del cañón o carcasa 216, mientras que el árbol de pistón 214 se mueve a lo largo de la parte inferior del cañón 216. El movimiento del vástago de pistón 212 guía el movimiento del árbol de pistón 214 y absorbe gran parte de la fuerza aplicada, de modo que se transmite muy poca fuerza de doblado al árbol de pistón delgado 214.

La Fig. 15 muestra una cámara lateral 220 que puede incorporarse al sistema. La cámara lateral 220 incluye un puerto de entrada 222 y un puerto de salida 224. En este ejemplo, la cámara lateral 220 incluye un filtro 226 dispuesto en el puerto de entrada 222. El fluido se dirige a fluir a través del puerto de entrada 222 en la cámara lateral 220 y hacia afuera a través del puerto de salida 224 para el filtrado lateral. Esto permite el filtrado de una muestra de fluidos o similar usando el sistema de control de fluidos de la invención. El fluido se puede recircular para lograr un mejor filtrado a través del filtro 226. Este prefiltrado es útil para eliminar partículas antes de introducir el fluido en las cámaras principales del sistema para evitar la obstrucción. El uso de una cámara lateral es ventajoso, a modo de ejemplo, para evitar contaminar la válvula y las cámaras principales en el sistema.

Se puede introducir una muestra de fluidos en la carcasa 12 del sistema de control y procesamiento de fluidos 10, que puede configurarse como un cartucho, por varios mecanismos, manuales o automatizados. Para la adición manual, un volumen medido de material puede colocarse en un área de recepción de la carcasa 12 (p. ej., una de la pluralidad de cámaras) a través de un puerto de entrada y luego se coloca una tapa sobre el puerto. Alternativamente, el área de recepción puede cubrirse mediante una barrera de goma o similar y la muestra se inyecta en el área de recepción pinchando la barrera con una aguja e inyectando la muestra a través de la aguja. Alternativamente, se puede añadir una mayor cantidad de material de muestra que la requerida para el análisis a la carcasa 12 y los mecanismos dentro de la carcasa 12 pueden efectuar la medición precisa y la división alícuota de la muestra necesaria para el protocolo especificado.

Puede ser deseable colocar ciertas muestras, tal como material de biopsia de tejido, tierra, heces, exudados y otro material complejo en otro dispositivo o accesorio y luego colocar el dispositivo secundario o accesorio en la carcasa causando una acción mecánica que efectúa una función, tal como mezcla, división o extracción. Por ejemplo, se puede colocar una pieza de tejido en el lumen de un dispositivo secundario que sirve como la tapa del puerto de entrada. Cuando se presiona la tapa en el puerto, el tejido se fuerza a través de una malla que rebana o de otra manera divide el tejido.

Para la introducción automatizada de muestras, se emplean características de diseño de cartuchos o carcasas adicionales y, en muchos casos, se imparte una funcionalidad de recogida de muestras directamente en la carcasa. Con ciertas muestras, tales como las que presentan un riesgo de peligro para el operador o el entorno, tales como los patógenos del retrovirus humano, la transferencia de la muestra a la carcasa puede suponer un riesgo. Por lo tanto, en una realización, una jeringa o un sorbedor se pueden integrar en el dispositivo para proporcionar un medio para mover una muestra directamente a la carcasa. Alternativamente, el dispositivo puede incluir una aguja de punción venosa y un tubo que forma un conjunto que puede usarse para adquirir una muestra. Después de la recogida, el tubo y la aguja se eliminan y descartan y la carcasa 12 se coloca luego en un instrumento para efectuar el procesamiento. La ventaja de este enfoque es que el operador o el entorno no están expuestos a patógenos.

El puerto de entrada se puede diseñar teniendo en cuenta los factores humanos apropiados en función de la naturaleza del espécimen previsto. Por ejemplo, los especímenes respiratorios se pueden adquirir del tracto respiratorio inferior como expectorantes de la tos o como muestras de frotis o cepillos de la parte posterior de la garganta o las narinas. En el primer caso, el puerto de entrada puede diseñarse para permitir que el paciente tosa directamente en la carcasa 12 o de otra manera para facilitar el escupido de la muestra expectorada en la carcasa. Para especímenes de cepillo o frotis, el espécimen se coloca en el puerto de entrada donde las características del puerto y el cierre facilitan la ruptura y retención del extremo del frotis o cepillo en el área de recepción del cartucho.

En otra realización, la carcasa 12 incluye uno o más tubos de entrada o sorbedores que pueden colocarse en un grupo de muestras, de modo que el material de muestra fluya en la carcasa 12. Alternativamente, un material de mecha hidrófila puede funcionar para extraer una muestra en el dispositivo. Por ejemplo, todo el cartucho se puede sumergir directamente en la muestra y una cantidad suficiente de muestra se absorbe en el material de mecha y se mecha en la carcasa 12. Luego se elimina la carcasa y se puede transportar al laboratorio o analizar directamente usando un instrumento portátil. En otra realización, el sistema de tubo puede utilizarse de modo que un extremo del tubo esté en comunicación directa con la carcasa para proporcionar una interfaz de fluidos con al menos una cámara y el otro extremo esté accesible al entorno externo para servir como un receptor para la muestra. El tubo se puede colocar luego en una muestra y servir como un sorbedor. Por lo tanto, el dispositivo puede incluir varias características para recoger una muestra de diversas fuentes diferentes y para mover la muestra a la carcasa 12, reduciendo así el manejo y los inconvenientes.

La Fig. 16 muestra un sistema de control y procesamiento de fluidos 310 que incluye una carcasa 312 que tiene una pluralidad de cámaras 313 en donde una de las cámaras es una cámara de procesamiento 314. La carcasa 312 incluye una pluralidad de puertos de cámara 325 configurados para comunicarse con un dispositivo de control de fluidos, tal como una válvula de control de fluidos giratoria similar a la válvula giratoria 16 en el sistema 10 de las Fig. 1-4. La válvula tiene una región de desplazamiento de fluidos similar a la región de desplazamiento de fluidos 50 en el sistema 10. Las cámaras 313 pueden incluir las mismas cámaras que en la realización de las Fig. 1-4 (es decir, la cámara de muestras 60, la cámara de desechos 64, la cámara de lavado 66, la cámara de lisis 70, la cámara de reactivos 78 y el recipiente de reacción 18). La carcasa 312 también incluye una región de procesamiento de fluidos o región activa similar a la región de procesamiento de fluidos 30 del sistema 10 en las Fig. 1-4. En tal configuración, los puertos de la cámara 325 estarán orientados hacia la superficie del puerto externo de la parte del disco de una válvula de control de fluidos giratoria.

La cámara de procesamiento 314 tiene un primer puerto 326 y un segundo puerto 327. En un ejemplo, el primer puerto 326 puede ser un puerto de entrada para recibir fluido y el segundo puerto 327 puede ser un puerto de salida para descargar fluido desde la cámara de procesamiento 314. La cámara de procesamiento 314 normalmente está formada o construida integralmente en el cuerpo principal de la carcasa 312, de modo que los puertos de entrada y salida de la cámara de procesamiento son dos de los puertos de la cámara. Alternativamente, la cámara de procesamiento 314 puede formarse como un miembro separado que puede insertarse en el cuerpo principal de la carcasa 312, teniendo el miembro insertado puertos de entrada y salida que se alinean con dos de los puertos de la cámara.

La cámara de procesamiento 314 puede contener un material de cámara de procesamiento, tal como un material o medio de enriquecimiento o un material o medio de agotamiento. Un material de enriquecimiento captura un objetivo, tal como un analito, del fluido que pasa a través de la cámara de procesamiento 314. Un material de agotamiento atrapa o retiene material no deseado del fluido que pasa a través de la cámara de procesamiento 314. El material de enriquecimiento o agotamiento puede comprender uno o más materiales en fase sólida. En general, los materiales en fase sólida pueden incluir perlas, fibras, membranas, papel de filtro, lana de vidrio, polímeros y geles.

Por ejemplo, los materiales de enriquecimiento pueden incluir materiales cromatográficos, más particularmente materiales de fase absorbente, tales como materiales de fase inversa, materiales de intercambio iónico o materiales cromatográficos de afinidad en los que un miembro de unión se une covalentemente a una matriz insoluble. Para los materiales cromatográficos de afinidad, el miembro de unión puede ser específico de grupo (p. ej., una lectina, cofactor de enzima, Proteína A y similares) o específico de sustancia (p. ej., anticuerpo o fragmento de unión del mismo, antígeno para un anticuerpo particular de interés, oligonucleótido y similares). La matriz insoluble a la que se une el miembro de unión puede ser partículas, tales como vidrio poroso o perlas poliméricas, redes de hebras o filamentos de vidrio, una pluralidad de vástagos o capilares estrechos y similares. Por ejemplo, la matriz insoluble puede incluir perlas funcionalizadas con anticuerpos para capturar antígenos o haptenos para un proceso de inmunoensayo.

En lugar de partículas recubiertas u otras matrices insolubles, se puede emplear una membrana recubierta/impregnada que proporciona una retención selectiva del analito que comprende la fracción de una muestra de fluidos mientras que permite que el resto de la muestra fluya a través de la membrana y fuera de la cámara de procesamiento. Se ha desarrollado varias membranas hidrófilas, hidrófobas y de intercambio iónico para la extracción en fase sólida.

Otro ejemplo de un material de enriquecimiento es un medio de gel, que puede usarse para proporcionar diversas

capacidades de tamizado diferentes. El canal de enriquecimiento a través de la cámara de procesamiento 314 sirve para enriquecer un analito particular que comprende la fracción de una muestra líquida. Al variar el tamaño de los poros del medio, empleando dos o más medios de gel de diferente porosidad y/o proporcionando un gradiente de tamaño de los poros, se puede asegurar que el analito que comprende la fracción de interés de la muestra inicial se retiene en el medio de gel.

Para algunos materiales de enriquecimiento o materiales de agotamiento, puede ser necesario emplear un mecanismo de retención para mantener el material particular en la cámara de procesamiento. Se pueden usar fritas, tales como las fritas de vidrio para retener el material en la cámara de procesamiento. Las Fig. 18-23 muestran dos fritas 330, 332 dispuestas dentro de la cámara de procesamiento 314. En la realización mostrada, las fritas 330, 332 se mantienen en su lugar mediante una estructura de retención o miembro 336. El miembro de retención 336 puede configurarse como un módulo de procesamiento o un inserto que puede encajarse fácilmente en su lugar en un área de recepción de la cámara de procesamiento 314 y puede eliminarse convenientemente según se desee. Como se muestra en la Fig. 17, en una realización específica, la cámara de procesamiento 314 incluye un área de recepción 329 para recibir un módulo de procesamiento que contiene un material de enriquecimiento o un material de agotamiento. En otras realizaciones, el módulo de procesamiento puede comprender una columna que contiene un material de separación o una estructura que contiene un canal de separación para electroforesis capilar o enfoque isoelectrico. La cámara de procesamiento 314 tiene un área de recogida 331 para recibir fluido que ha fluido a través del módulo de procesamiento 336.

Haciendo referencia a las Fig. 18-23, el módulo de procesamiento 336 incluye preferiblemente un pico 333 que dirige el fluido en el área de recogida 331. El módulo de procesamiento incluye una primera frita 330 que está dispuesta adyacente al primer puerto 326 y la segunda frita 332 está espaciada de la primera frita 330 para proporcionar un espacio 338 para el material de enriquecimiento o el material de agotamiento. En una realización, el fluido entra en la cámara de procesamiento 314 a través del primer puerto 326, pasa a través de la primera frita 330, el material de enriquecimiento o el material de agotamiento en el espacio 338 y la segunda frita 332 y luego por gravedad fluye al área de recogida 331 de la cámara de procesamiento sobre el segundo puerto 327 y sale de la cámara de procesamiento 314 a través del puerto 327. El espacio 338 sirve como otra región de procesamiento de fluidos.

En un ejemplo, se extrae un fluido de muestra de la cámara de muestras girando la válvula para colocar la región de desplazamiento de fluidos en comunicación de fluidos con la cámara de muestras a través del primer puerto externo. Esto se ilustra para el sistema 10 de las Fig. 1-4 en las Fig. 9A y 9AA, que generalmente es el mismo que el sistema 310 de las Fig. 16-23, excepto para la cámara de procesamiento adicional 314 en el sistema 310. El fluido de muestra circunvala la región de procesamiento de fluidos (región 30 en el sistema 10) y entra en la región de desplazamiento de fluidos (región 50 en el sistema 10). La válvula (válvula 16 en el sistema 10) se gira para colocar el primer puerto externo en comunicación de fluidos con la cámara de procesamiento 314. El fluido de muestra se conduce desde la región de desplazamiento de fluidos en la cámara de procesamiento 314 a través del puerto de entrada 326, circunvalando la región de procesamiento de fluidos. A medida que el fluido fluye a través de la cámara de procesamiento 314 que contiene un material de enriquecimiento a través del puerto de entrada 326, por ejemplo, el analito que comprende la fracción de muestra será retenido por el material de enriquecimiento, tal como un material cromatográfico en la cámara de procesamiento 314. La parte de desechos restante del fluido se extrae fuera de la cámara de procesamiento 314 a través del puerto de salida 327 y en la región de desplazamiento de fluidos de la válvula girando la válvula para colocar el primer puerto externo en comunicación de fluidos con el puerto de salida 327 de la cámara de procesamiento 314. Luego, la válvula se gira para colocar el primer puerto externo en comunicación de fluidos con la cámara de desechos (cámara 64 en el sistema 10) y el fluido de desechos se conduce desde la región de desplazamiento de fluidos en la cámara de desechos. Un líquido de elución puede fluir luego a través del material de enriquecimiento en la cámara de procesamiento 314 para liberar la fracción de muestra enriquecida del material de enriquecimiento y transportarla desde la cámara de procesamiento 314 a otra cámara u otra región, tal como una región activa. El líquido de elución se puede extraer primero en la región de desplazamiento de fluidos de la válvula desde otra cámara y luego conducirse desde la región de desplazamiento de fluidos en el puerto de entrada 326 de la cámara de procesamiento 314 mediante la manipulación de la válvula giratoria. El líquido de elución y la fracción de muestra enriquecida liberada pueden extraerse desde la cámara de procesamiento 314 a través del puerto de salida 327, ya sea en la región de desplazamiento de fluidos a través del primer puerto externo (puerto 42 en el sistema 10) circunvalando la región de procesamiento de fluidos o a través de la región de procesamiento de fluidos (región 30 en el sistema 10) y en la región de desplazamiento de fluidos a través del segundo puerto externo (puerto 46 en el sistema 10). La válvula giratoria puede manipularse, además, para transferir el fluido a otras cámaras o regiones del sistema 310.

En otro ejemplo, se proporciona un material de agotamiento en la cámara de procesamiento 314 para atrapar o eliminar material no deseado de un fluido de muestra. La válvula se puede usar para transferir el fluido de muestra desde la cámara de muestra a la cámara de procesamiento 314, como se ha descrito anteriormente. A medida que el fluido fluye a través de la cámara de procesamiento 314 que contiene un material de agotamiento a través del puerto de entrada 326, los materiales no deseados, tales como desperdicios celulares, contaminantes o inhibidores de la amplificación, se agotan del fluido. El fluido restante se extrae fuera de la cámara de procesamiento 314 a través del puerto de salida 327 girando la válvula para colocar la región de desplazamiento de fluidos en comunicación de fluidos con el puerto de salida 327. El fluido se puede extraer a través del segundo puerto externo

(puerto 46 en el sistema 10) primero en la región de procesamiento de fluidos (región 30 en el sistema 10) y luego en la región de desplazamiento de fluidos de la válvula. Alternativamente, el fluido se puede extraer a través del primer puerto externo (puerto 42 en el sistema 10) en la región de desplazamiento de fluidos circunvalando la región de procesamiento de fluidos. El fluido puede ser posteriormente conducido desde la región de desplazamiento de fluidos en otra cámara o región del sistema 310 mediante la manipulación de la válvula giratoria.

En lugar de materiales en fase sólida, la cámara de procesamiento 314 puede albergar materiales en fase líquida, tales como, por ejemplo, ficol, dextrano, polietilenglicol (PEG), sacarosa y similares.

Al proporcionar una o más cámaras de procesamiento en el sistema de procesamiento de fluidos 310, el sistema 310 se vuelve más versátil y es capaz de realizar pasos adicionales de preparación de la muestra distintos a los realizados en la región activa o la región de procesamiento en el cuerpo de válvula (p. ej., región de procesamiento 30 en la Fig. 8), para lograr una filtración de múltiples etapas, funciones consecutivas y similares en un único dispositivo. Es más, la cámara de procesamiento puede estar acoplada de manera fluida con un volumen de fluido externo para facilitar el procesamiento de gran volumen. La cámara de procesamiento también puede estar acoplada de manera fluida con una cámara externa que contiene materiales que no son deseables dentro del cuerpo principal 312 del sistema de procesamiento de fluidos 310.

En general, las regiones de procesamiento en las cámaras de procesamiento (p. ej., la cámara de procesamiento 314 en la Fig. 16) y en el cuerpo de válvula (p. ej., la región de procesamiento 30 en la Fig. 8) pueden contener cada una materiales de enriquecimiento o materiales de agotamiento. En algunas realizaciones, cada región de procesamiento puede contener uno o más de tales materiales. Por ejemplo, un filtro (p. ej., el filtro o la pila de filtros 27 en la Fig. 8) o perlas se pueden colocar en una región de procesamiento para eliminar materiales no deseados, tales como desperdicios celulares de la muestra o para conseguir la concentración de células. El filtro o las perlas se pueden usar para unir objetivos específicos, tales como moléculas particulares en la muestra o para eliminar objetivos específicos, tales como proteínas, inhibidores o similares. En algunas realizaciones, una región de procesamiento incluye un filtro y otro material en fase sólida, tales como perlas, fibras o lana, para el aislamiento molecular de objetivos moleculares o la eliminación molecular de materiales moleculares. En otras realizaciones, una región de procesamiento puede incluir diferentes tipos de perlas, tales como perlas magnéticas, perlas de vidrio, perlas poliméricas y similares. Las perlas se pueden usar para captura de células, lisis celular, unión de analito, unión de material no deseado o similares. En algunas realizaciones, se puede usar un único tipo de perlas para realizar dos o más de las funciones de captura de células, lisis celular, unión de analito y unión de material no deseado. A modo de ejemplo, las células pueden adherirse a las perlas y lisarse para liberar su contenido de ácido nucleico y el lisado junto con el ácido nucleico liberado se puede mover a una región o cámara separada para su posterior procesamiento, dejando atrás las perlas y sus desperdicios celulares adherentes.

En otra realización, se proporciona un canal de separación para realizar electroforesis capilar (CE por sus siglas en inglés), enfoque isoeléctrico (IEF por sus siglas en inglés) o similares. Esto se puede hacer antes o después de la amplificación del ácido nucleico. El canal de separación puede ser un miembro separado que se inserta en una cámara del sistema de procesamiento de fluidos, se puede formar como un microcanal en la carcasa del sistema o se puede construir en una de las cámaras del sistema.

La Fig. 24 muestra un canal o región de separación 350 en el sistema de control y procesamiento de fluidos 354. El canal de separación 350 se forma normalmente como un miembro separado que se ensambla en el sistema 354 y, en algunas realizaciones, se puede disponer en una cámara 352. Alternativamente, el canal de separación 350 puede estar formado integralmente o construido en el sistema 354. El canal de separación 350 puede ser un canal delgado o un capilar acoplado entre al menos dos electrodos, que en la realización específica mostrada incluyen dos tubos metálicos 356, 358. El extremo inferior del canal 350 está acoplado de manera fluida a un depósito inferior 361 que está acoplado de manera fluida a un puerto de cámara o puerto de depósito 360, mientras que el extremo superior del canal 350 está acoplado de manera fluida a un depósito ventilado 362 provisto en una estructura de soporte 366 para soportar el canal de separación 350. Los tubos metálicos 356, 358 sirven como electrodos para recibir energía eléctrica y aplicar un campo eléctrico al fluido en el canal de separación 350. Los cables conductores en contacto con los tubos metálicos 356, 358 pueden moldearse en plástico y llevan a áreas de contacto respectivas en la superficie externa de la carcasa del sistema 354. Luego se puede conectar una fuente de voltaje a las áreas de contacto para aplicar una diferencia de voltaje entre las áreas de contacto y, por lo tanto, entre los electrodos. Alternativamente, pueden proporcionarse electrodos como parte de un instrumento externo para aplicar el campo eléctrico y estar inmersos en depósitos en los extremos del canal de separación 350. El fluido de muestra es bombeado normalmente por el pistón 368 de la válvula 370 desde la región de desplazamiento de fluidos 372 a través de uno de los puertos externos del cuerpo de válvula (p. ej., el puerto externo 342) al canal de separación 350 a través del puerto de depósito 360 y el depósito 361. Se inyecta un tapón de muestra en el canal de separación 350 y la parte restante del fluido de muestra en el depósito 361 se puede extraer luego a través del puerto de la cámara 360 en la región de desplazamiento de fluidos 372 de la válvula 370 por el pistón 368. El depósito 362 se puede usar para introducir soluciones tampón, disolvente de elución, reactivo, enjuague y lavado o similares en la trayectoria de flujo electroforético del canal de separación 350.

Las entidades en el tapón de muestra, tales como moléculas, partículas, células y similares, se mueven a través de

un medio contenido en el canal de separación 350 bajo la influencia del campo eléctrico aplicado. Dependiendo de la naturaleza de las entidades (p. ej., si llevan una carga eléctrica), así como de la química de la superficie de la cámara electroforética en la que la electroforesis se lleva a cabo, las entidades pueden moverse a través del medio bajo la influencia directa del campo eléctrico aplicado o como resultado del flujo de fluido a granel a través del paso de vía resultante de la aplicación del campo eléctrico, tal como un flujo electroosmótico. Cuando el tapón de muestra se separa en bandas de especies en el canal de separación 350, las bandas se detectan, a modo de ejemplo, ópticamente por un detector de un único punto dispuesto en una ubicación fija o por un detector de escaneo que escanea a lo largo de la longitud del canal 350. Para facilitar la detección óptica, una parte de la carcasa puede ser ópticamente transmisora o transparente. Alternativamente, el detector puede insertarse en la carcasa y colocarse adyacente al canal 350 (p. ej., en una cámara que alberga el canal 350).

Normalmente, la separación se realiza después de la amplificación, a modo de ejemplo, usando el método como se ha descrito anteriormente en las Fig. 9A-9LL. En un ejemplo, un producto amplificado (p. ej., ácido nucleico amplificado por PCR) se introduce como muestra en el depósito 361. El canal de separación 350 está prelleno con un material de separación, tal como un gel o tampón. Se aplica un voltaje a través de los electrodos 356, 358 para inyectar un tapón de muestra desde el depósito 361. El resto de la muestra se elimina luego del depósito 361. A continuación, se introduce un tampón, tal como una solución de electrolito, en el depósito 361. Se aplica una diferencia de voltaje entre los electrodos 356, 358 para formar un campo eléctrico que induce el flujo de un tapón de muestra a través del canal de separación 350 y separa el tapón de muestra ahí en bandas de especies, que se detectan usando, a modo de ejemplo, un detector óptico de punto único o un detector de escaneo.

La Fig. 25 muestra la válvula 416 de otro sistema 410 que tiene una carcasa con una pluralidad de cámaras similares al sistema 10 de las Fig. 1-4, excepto que la válvula 416 tiene solo un puerto externo 442. La válvula 416 incluye un cuerpo de válvula 420 que tiene una parte de disco 422 y una parte tubular 424. La parte de disco 422 tiene una superficie de puerto externo generalmente plana 423. La válvula 416 puede girar con respecto a la carcasa 412 del sistema 410 (ver Fig. 26A y 26AA). La carcasa 412 incluye una pluralidad de puertos de cámara orientados hacia la superficie del puerto externo 423 de la parte de disco 422 de la válvula 416 para permitir la comunicación de fluidos entre las cámaras de la carcasa 412 y la válvula 416. La parte de disco 422 incluye una región de procesamiento de fluidos 430, un primer canal de flujo 440 que se extiende entre el puerto externo 442 y la región de procesamiento de fluidos 430 y un segundo canal de flujo 438 que se extiende entre la región de procesamiento de fluidos 430 y una región de desplazamiento de fluidos 450 en el parte tubular 424 de la válvula 416. La región de procesamiento de fluidos 430 está en comunicación de fluidos continua con la región de desplazamiento de fluidos 450. Una cubierta exterior 428 se coloca sobre la región de procesamiento de fluidos 430. La región de procesamiento de fluidos 430 se puede usar para someter un fluido que fluye ahí a través a diversos procesamientos acústicos, ópticos, térmicos, eléctricos, mecánicos o químicos.

Como se muestra en la Fig. 25, un miembro de desplazamiento de fluidos en forma de un émbolo o pistón 454 está dispuesto de manera móvil en la región de desplazamiento 450 de la parte tubular 424 para moverse arriba y abajo a lo largo del eje 452. Cuando el pistón 454 se mueve hacia arriba, expande el volumen de la región de desplazamiento 450 para producir una succión para extraer el fluido en la región 450. Cuando el pistón 454 se mueve hacia abajo, disminuye el volumen de la región de desplazamiento 450 para conducir el fluido fuera de la región 450. A medida que la válvula giratoria 416 se gira alrededor de su eje 452 con respecto a la carcasa 412, el puerto externo 442 puede acoplarse de manera fluida con una de las cámaras o recipiente de reacción en la carcasa 412. Dependiendo de la acción del pistón 454, el puerto externo 442 es ya sea un puerto de entrada o un puerto de salida.

Para demostrar la función de medición y distribución de fluidos de la válvula 416, las Fig. 26A-26EE ilustran el funcionamiento de la válvula 416 para un protocolo específico. En las Fig. 26A y 26AA, el puerto externo 442 se coloca en comunicación de fluidos con una cámara de muestras 460 girando la válvula 416 y el pistón 454 se tira hacia arriba para extraer una muestra de fluidos desde la cámara de muestras 460 a través del primer canal de flujo 440, la región de procesamiento de fluidos 430 y el segundo canal de flujo 438 y en la región de desplazamiento de fluidos 450. Por simplicidad, el pistón 454 no se muestra en las Fig. 26A-26EE.

Como se muestra en las Fig. 26B y 26BB, la válvula 416 luego se gira para colocar el puerto externo 442 en comunicación de fluidos con una cámara de almacenamiento 470 que contiene un fluido de lisis (p. ej., un reactivo de lisis o tampón). El pistón 454 se empuja hacia abajo para transferir la muestra de fluidos desde la región de desplazamiento de fluidos 450 a la cámara de almacenamiento 470. El pistón 454 se tira luego hacia arriba para extraer la muestra de fluidos y el fluido de lisis desde la cámara de almacenamiento 470 a la región de desplazamiento de fluidos 450. El líquido de lisis se mezcla con la muestra y efectúa la lisis de células o virus en la muestra. Se puede aplicar energía adicional a la región de procesamiento 430 para ayudar al proceso de lisis. A modo de ejemplo, un miembro sónico 476, tal como una bocina ultrasónica puede colocarse en contacto con la cubierta exterior 428 para transmitir energía ultrasónica en la región de procesamiento 430 para facilitar la lisis de células o virus de la muestra de fluidos a medida que el fluido fluye desde la región de desplazamiento de fluidos 450 a la cámara de almacenamiento 470 y/o desde la cámara de almacenamiento 470 de vuelta a la región de desplazamiento de fluidos 450. La cubierta exterior 428 en una realización preferida es una pared de interfaz que tiene forma de cúpula o incluye costillas de refuerzo.

5 En las Fig. 26C y 26CC, la válvula 416 se gira para colocar el puerto externo 442 en comunicación de fluidos con una cámara de reactivos 478 y el pistón 454 se empuja hacia abajo para forzar que el líquido fluya desde la región de procesamiento de fluidos 430 a la cámara de reactivos 478. La cámara de reactivos 478 contiene normalmente reactivos (p. ej., reactivos de PCR y sondas fluorescentes) para mezclarse con la muestra de fluidos. Luego, los fluidos se mezclan en la cámara de reactivos 478 mediante alternancia de la mezcla entre la región de desplazamiento de fluidos 450 y la cámara de reactivos 478 a medida que el pistón 454 se mueve arriba y abajo.

10 En las Fig. 26D, 26DD y 26D'D', la válvula 416 se gira para colocar el puerto externo 442 en comunicación de fluidos con una primera rama 484 acoplada al recipiente de reacción 418, mientras que la segunda rama 486 que está acoplada al recipiente de reacción 418 se coloca en comunicación de fluidos con la ranura de cruce 456. La primera rama 484 y la segunda rama 486 están dispuestas a diferentes radios desde el eje 452 de la válvula 416, con la primera rama 484 teniendo un radio común con el puerto externo 442 y la segunda rama 486 teniendo un radio común con la ranura de cruce 456. La ranura de cruce 456 también está en comunicación de fluidos con la cámara de reactivos 478 (Fig. 26D) y sirve para puentear el hueco entre la cámara de reactivos 478 y la segunda rama 486 para proporcionar un flujo de cruce ahí entre ellas. El puerto externo está dispuesto dentro de un rango de radios de puerto externo desde el eje y la ranura de cruce está dispuesta dentro de un rango de radios de ranura de cruce desde el eje, donde el rango de radios de puerto externo y el rango de radios de ranura de cruce no se superponen. La colocación de la ranura de cruce 456 en un radio diferente al radio del puerto externo 442 es ventajosa, porque evita la contaminación cruzada de la ranura de cruce 456 por contaminantes que pueden estar presentes en el área cerca de las superficies entre la válvula 416 y la carcasa 412 en el radio del puerto externo 442 como resultado del movimiento giratorio de la válvula 416.

25 Para llenar el recipiente de reacción 418, el pistón 454 se tira hacia arriba para extraer la mezcla en la cámara de reactivos 478 a través de la ranura de cruce 456 y la segunda rama 486 en el recipiente de reacción 418. En tal disposición, el recipiente de reacción 418 es la cámara de aspiración o se denomina como la primera cámara y la cámara de reactivos 478 es la cámara de origen o se denomina como la segunda cámara. La válvula 416 se gira luego para colocar el puerto externo en comunicación de fluidos con la primera rama 484, como se muestra en las Fig. 26E y 26EE. El pistón 454 se empuja hacia abajo para presurizar la mezcla dentro del recipiente de reacción 418. El recipiente de reacción 418 puede insertarse en una cámara de reacción térmica para realizar la amplificación y/o detección de ácido nucleico. Las dos ramas 484, 486 permiten el llenado y la evacuación de la cámara de reacción del recipiente de reacción 418.

35 El sistema de control y procesamiento de fluidos 410 de las Fig. 26-26EE se modifica del sistema 10 de las Fig. 1-9LL para proporcionar solo un puerto externo. Del mismo modo, la válvula 100 de las Fig. 10-12 también puede modificarse para proporcionar solo un puerto externo eliminando uno de los dos puertos externos 111, 112 y reconfigurando los canales de fluidos 130-138 y las ramas 140, 142 entre la válvula 100 y las diversas cámaras y el recipiente de reacción 104.

40 El alcance de la invención, por lo tanto, debe determinarse no con referencia a la descripción anterior, sino que, en su lugar, debe determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de control y procesamiento de fluidos (310) para controlar el flujo de fluido de una muestra de fluidos entre una pluralidad de cámaras (313), comprendiendo el sistema:
- 5 una carcasa (312) que contiene la pluralidad de cámaras (313);
 un cuerpo de válvula (20) que incluye una única región principal de procesamiento de fluidos (30) acoplada de forma continua de manera fluida con una única región de desplazamiento de fluidos (50), pudiendo la región de desplazamiento de fluidos (50) despresurizarse para extraer el fluido en la región de desplazamiento de fluidos (50) y pudiendo presurizarse para expulsar el fluido desde la región de desplazamiento de fluidos (50),
 10 incluyendo el cuerpo de válvula (20) una pluralidad de puertos externos (42, 46), estando la región principal de procesamiento de fluidos (30) acoplada de manera fluida con al menos un puerto externo, estando la región de desplazamiento de fluidos (50) acoplada de manera fluida con al menos un puerto externo (42, 46) del cuerpo de válvula (20) y pudiendo el cuerpo de válvula (20) ajustarse de manera giratoria con respecto a la pluralidad de cámaras (313) para colocar al menos un puerto externo selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras (313),
 15 en donde al menos una de la pluralidad de cámaras (313) es una cámara de procesamiento (314), incluyendo la cámara de procesamiento (314) un primer puerto (326) y un segundo puerto (327) para comunicarse selectivamente con al menos uno de los puertos externos (42, 46) del cuerpo de válvula (20), proporcionando la cámara de procesamiento (314) una región adicional de procesamiento de fluidos, conteniendo la cámara de procesamiento (314) un material de procesamiento de fluidos, que es un material de enriquecimiento que captura un objetivo de la muestra de fluidos o un material de agotamiento que atrapa material no deseado de la muestra de fluidos.
- 20
- 25 2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la región principal de procesamiento de fluidos (30) está acoplada de manera fluida con al menos dos de los puertos externos (42, 46) y el cuerpo de válvula (20) se puede ajustar de manera giratoria con respecto a la carcasa (312) para permitir colocar los puertos externos (42, 46) selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras (313).
- 30 3. El sistema de la reivindicación 1, en donde la carcasa comprende, además:
 al menos un canal de separación y en donde el cuerpo de válvula (20) se puede ajustar de manera giratoria con respecto a la carcasa (312) para permitir colocar selectivamente al menos un puerto externo (42, 46) en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras (313) y con el al menos un canal de separación.
- 35 4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el material de procesamiento de fluidos comprende al menos un material en fase sólida.
5. El sistema de la reivindicación 4, en donde el material en fase sólida comprende al menos uno de perlas, fibras, membranas, papel de filtro, lana de vidrio, polímeros y geles.
- 40 6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el material de procesamiento de fluidos comprende un filtro y perlas.
7. El sistema de la reivindicación 6, en donde el material de procesamiento de fluidos comprende al menos dos tipos de perlas.
- 45 8. El sistema de la reivindicación 7, en donde los al menos dos tipos de perlas realizan al menos dos funciones diferentes que se seleccionan del grupo que consiste en captura de células, lisis celular, unión de analito y unión de material no deseado.
- 50 9. El sistema de la reivindicación 1, en donde la región principal de procesamiento de fluidos (30) contiene un material en fase sólida que realiza al menos dos funciones diferentes seleccionadas del grupo que consiste en captura de células, lisis celular, unión de analito y unión de material no deseado.
10. El sistema de la reivindicación 9, en donde el material de procesamiento de fluidos comprende al menos un material en fase líquida.
- 55 11. El sistema de la reivindicación 10, en donde el material en fase líquida comprende al menos uno de ficol, dextrano, polietilenglicol y sacarosa.
- 60 12. El sistema de la reivindicación 9, en donde el material de procesamiento de fluidos está contenido en la región de procesamiento de fluidos adicional por una o más fritas.
13. El sistema de la reivindicación 2, en donde los puertos externos (42, 46) están dispuestos en una superficie de puerto externo generalmente plana (23) del cuerpo de válvula (20) y en donde el cuerpo de válvula (20) se puede girar alrededor de un eje (52) y con respecto a la pluralidad de cámaras (313) para permitir colocar selectivamente los puertos externos (42, 46) en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras (313), siendo el eje (52)
- 65

perpendicular a la superficie del puerto externo (23) y estando los puertos externos (42, 46) espaciados desde el eje (52) por un radio común.

- 5 14. El sistema de la reivindicación 1, en donde la región principal de procesamiento de fluidos (30) contiene un tipo de perlas que realizan al menos dos funciones diferentes seleccionadas del grupo que consiste en captura de células, lisis celular, unión de analito y unión de material no deseado.
- 10 15. El sistema de la reivindicación 1, en donde la cámara de procesamiento (314) incluye un área de recepción (329) para recibir un módulo de procesamiento (336) que contiene un material de enriquecimiento que captura un objetivo de la muestra de fluidos o un material de agotamiento que atrapa material no deseado de la muestra de fluidos.
- 15 16. El sistema de la reivindicación 15, en donde la cámara de procesamiento incluye, además, un área de recogida (331) para recibir fluido que ha fluido a través del módulo de procesamiento (336) y en donde el módulo de procesamiento (336) incluye medios para retener el material de enriquecimiento o agotamiento en el módulo de procesamiento (336) y un pico (333) para dirigir el fluido en el área de recogida (331).
- 20 17. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos una de las cámaras (313) es una cámara de reactivos (78) que contiene reactivos secos o liofilizados.
- 25 18. Un sistema de control y procesamiento de fluidos (354) para controlar el flujo de fluido de una muestra de fluidos entre una pluralidad de cámaras, que comprende:
una carcasa que tiene una pluralidad de cámaras y al menos un canal de separación (350); y un cuerpo de
30 válvula que incluye una única región principal de procesamiento de fluidos acoplada de forma continua de manera fluida con una única región de desplazamiento de fluidos (372), pudiendo despresurizarse la región de desplazamiento de fluidos (372) para atraer el fluido a la región de desplazamiento de fluidos (372) y pudiendo presurizarse para expulsar el fluido desde la región de desplazamiento de fluidos (372), incluyendo el cuerpo de válvula al menos un puerto externo (342), estando la región principal de procesamiento de fluidos acoplada de
35 manera fluida con el al menos un puerto externo (342), estando la región de desplazamiento de fluidos (372) acoplada de manera fluida con al menos un puerto externo (342) del cuerpo de válvula y pudiendo el cuerpo de válvula ajustarse de manera giratoria con respecto a la carcasa para permitir colocar selectivamente el al menos un puerto externo (342) en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras y con el al menos un canal de separación (350).
- 40 19. El sistema (310) de las reivindicaciones 3 o 18, que comprende, además, una pluralidad de electrodos acoplados a la carcasa para aplicar un campo eléctrico a través de al menos una parte del canal de separación (350).
- 45 20. El sistema de la reivindicación 19, en donde los electrodos comprenden un par de tubos metálicos (356, 358) en los dos extremos opuestos del canal de separación (350).
- 50 21. El sistema de las reivindicaciones 3 o 18, que comprende, además, depósitos (361, 362) acoplados de manera fluida a extremos opuestos del canal de separación (350) y un puerto de depósito (360) acoplado de manera fluida a uno de los depósitos (361, 362) para comunicarse con el al menos un puerto externo (342) del cuerpo de válvula.
- 55 22. El sistema de la reivindicación 18, en donde al menos una de las cámaras es una cámara de reactivos que contiene reactivos secos o liofilizados.
- 60 23. Un método para controlar el flujo de fluido entre el cuerpo de válvula (20) y la pluralidad de cámaras (313) de un sistema (310) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, comprendiendo el método:
ajustar de manera giratoria el cuerpo de válvula (20) con respecto a la pluralidad de cámaras (313) para colocar selectivamente al menos un puerto externo (42, 46) en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras (313).
- 65 24. Un método para controlar el flujo de fluido de una muestra de fluidos entre una válvula (370), una pluralidad de cámaras y al menos un canal de separación (350), incluyendo la válvula (370) al menos un puerto externo (342) y una única región de desplazamiento de fluidos (372) acoplada de forma continua de manera fluida con una única región principal de procesamiento de fluidos que está acoplada de manera fluida con el al menos un puerto externo (342), comprendiendo el método: ajustar de manera giratoria la válvula (370) con respecto a la pluralidad de cámaras y el al menos un canal de separación (350) para colocar el al menos un puerto externo (342) selectivamente en comunicación de fluidos con la pluralidad de cámaras y el canal de separación (350).
25. El método de la reivindicación 24, que comprende, además, aplicar un campo eléctrico a través de al menos una parte del canal de separación (350).
26. El método de la reivindicación 24, en donde se coloca el puerto externo (342) en comunicación de fluidos con el canal de separación (350) a través de un depósito (361) acoplado de manera fluida a un extremo del canal de separación (350), teniendo el depósito (361) un puerto de depósito (360) para comunicarse con el al menos un

puerto externo (342) de la válvula.

27. El método de la reivindicación 24, que comprende, además, detectar ópticamente bandas de especies en el canal de separación (350).

5 28. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la válvula (370), la pluralidad de cámaras y el al menos un canal de separación (350) son de un sistema (354) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22.

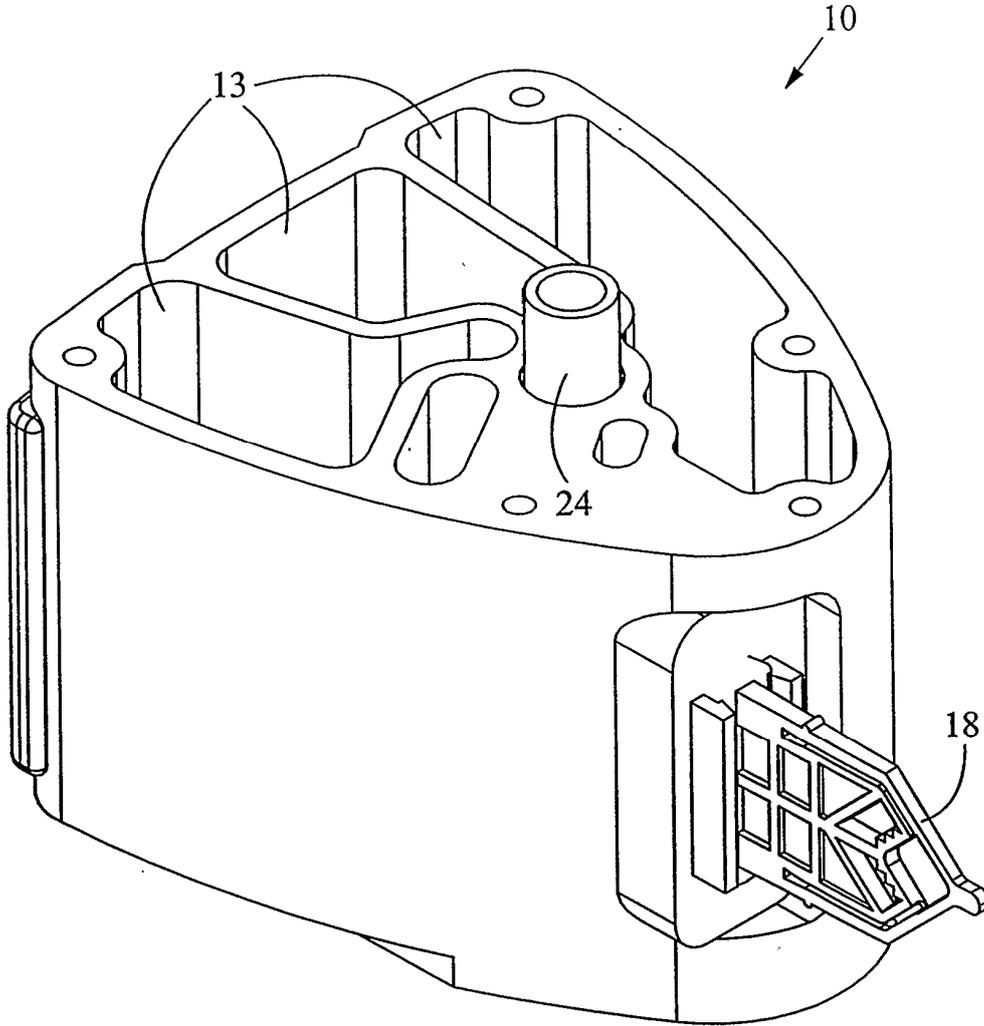


FIG. 1

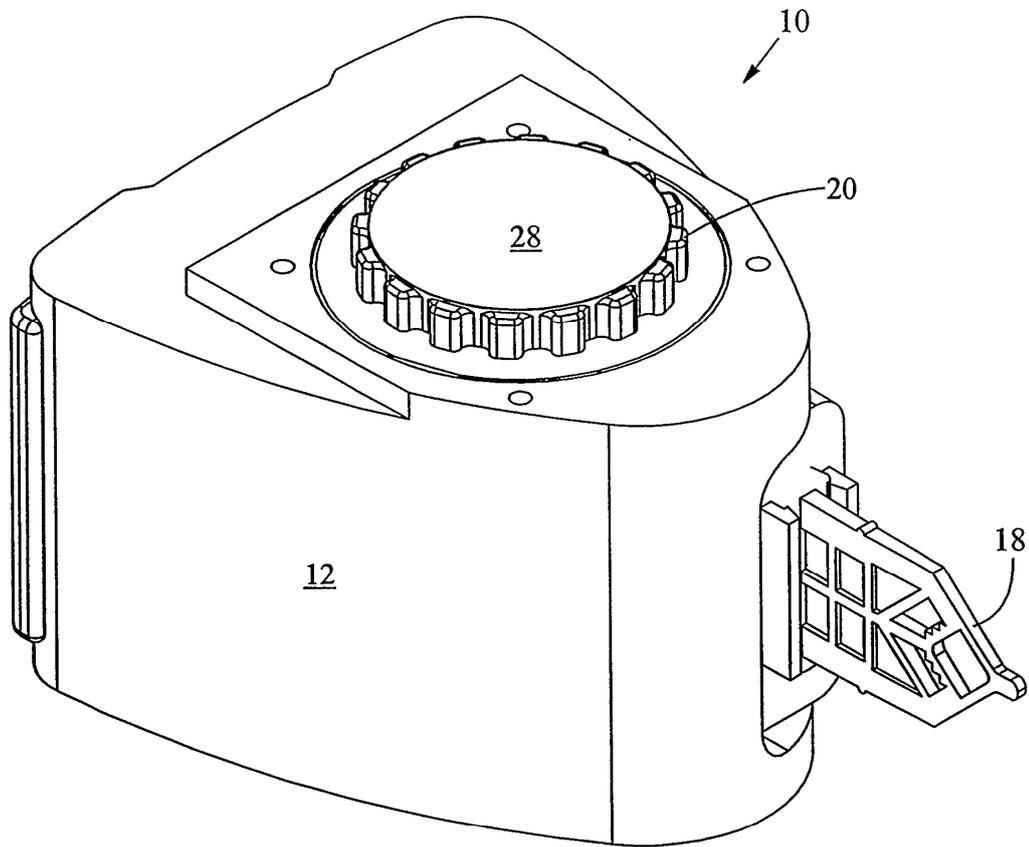


FIG. 2

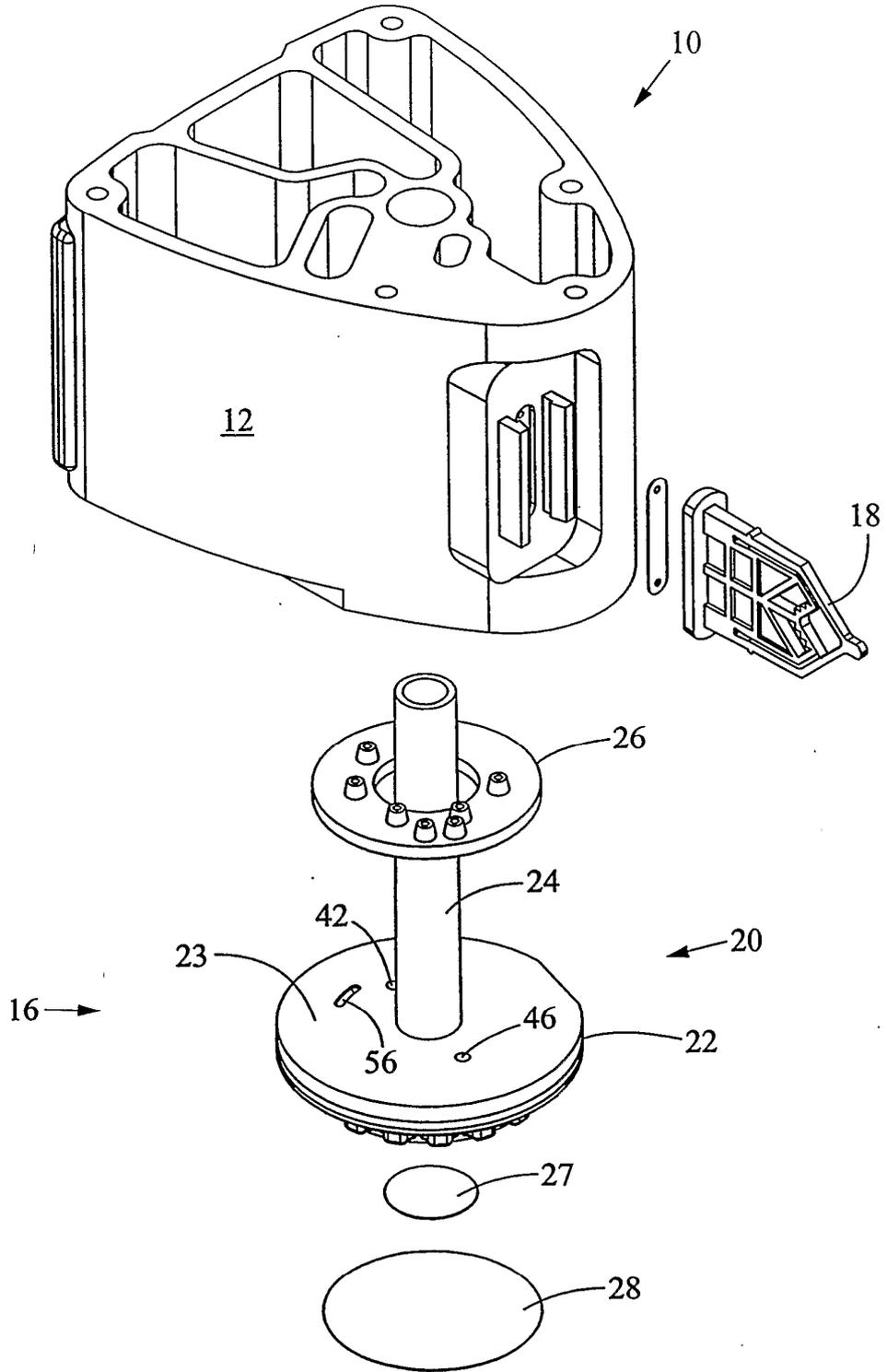


FIG. 3

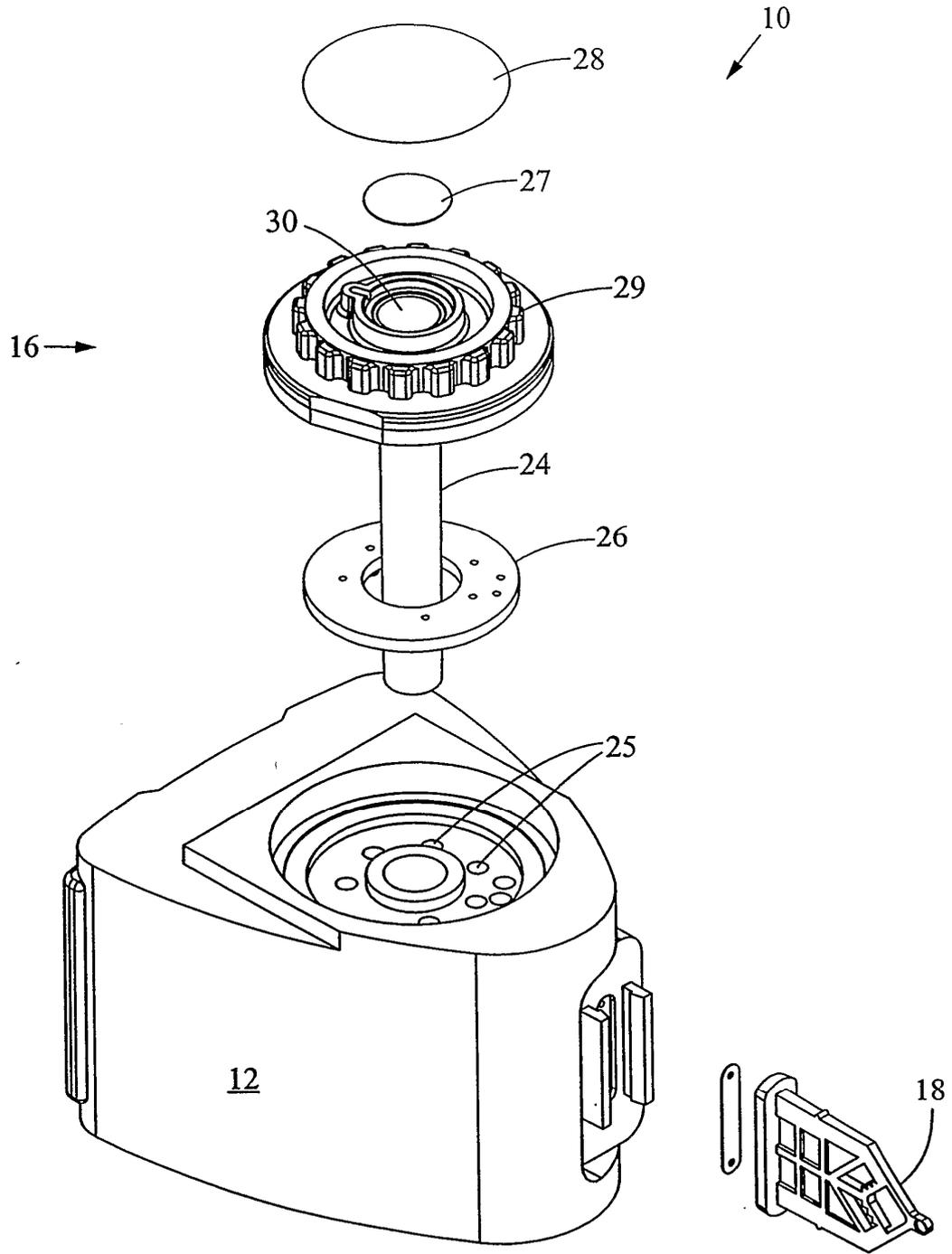


FIG. 4

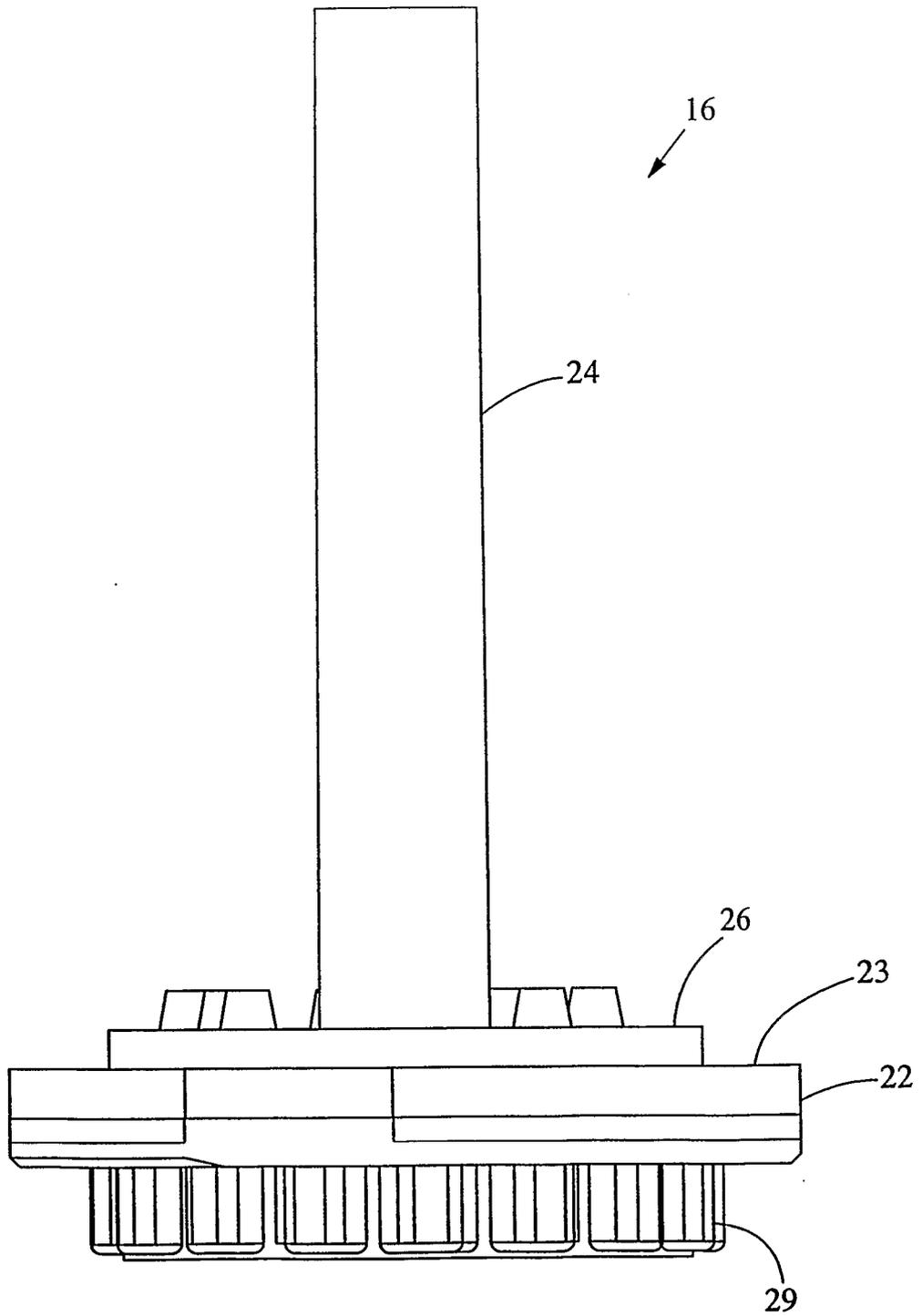


FIG. 5

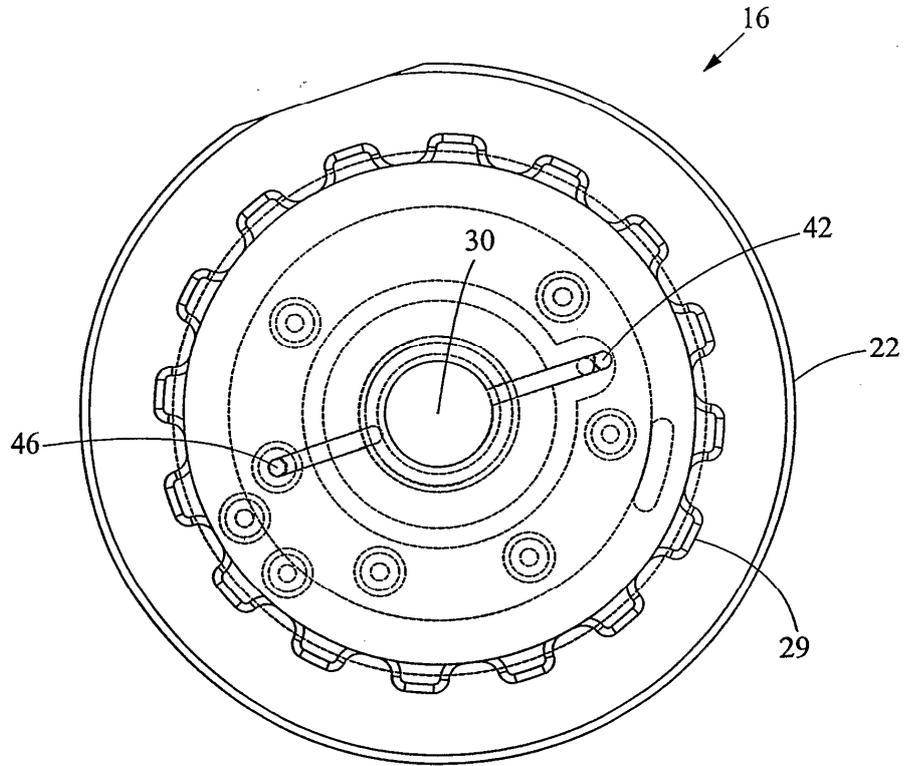


FIG. 6

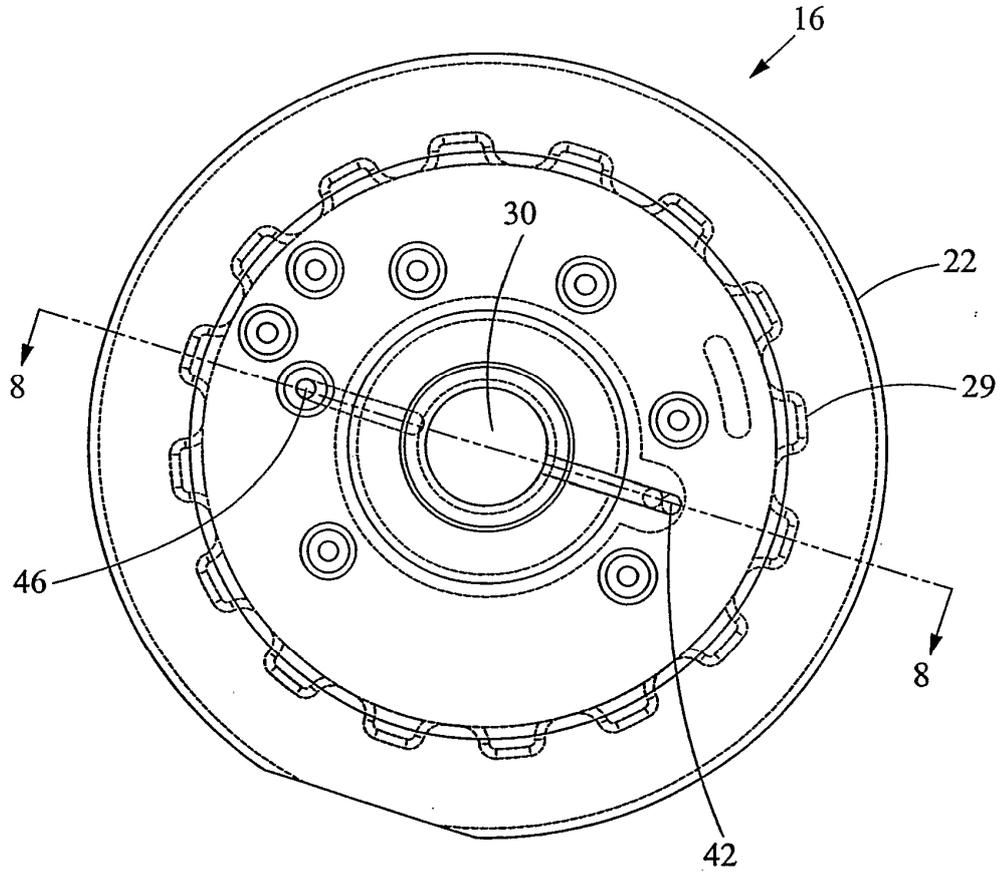


FIG. 7

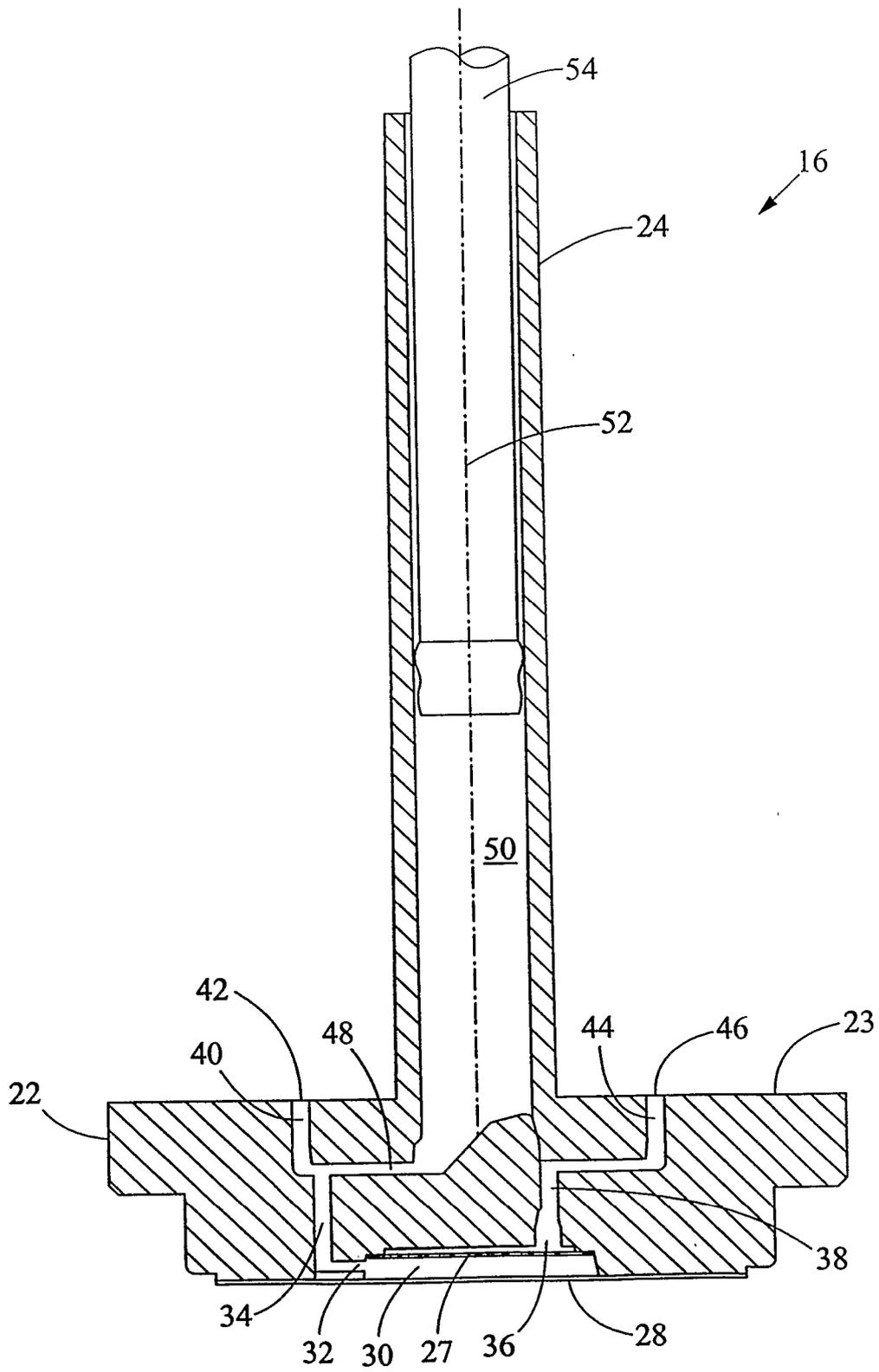


FIG. 8

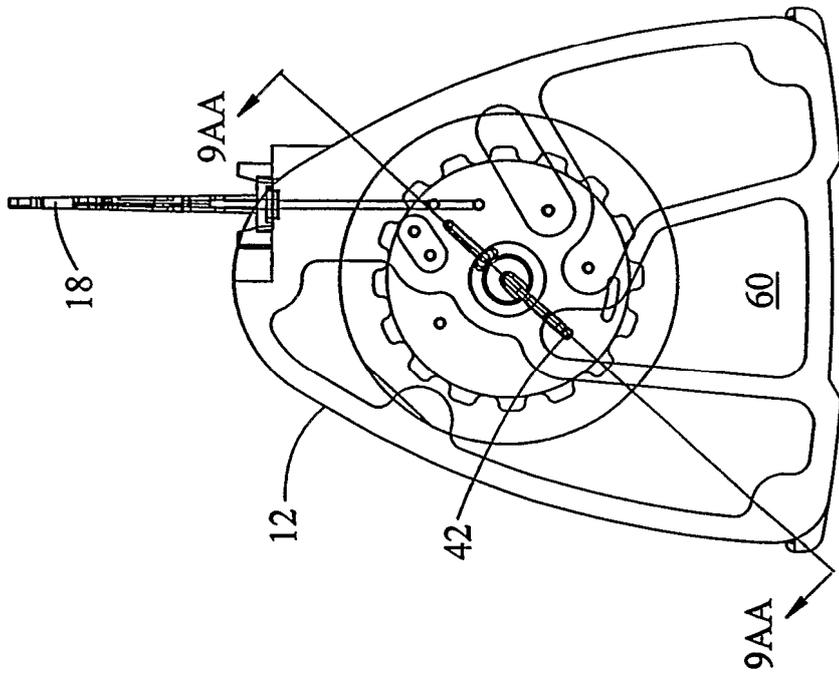


FIG. 9A

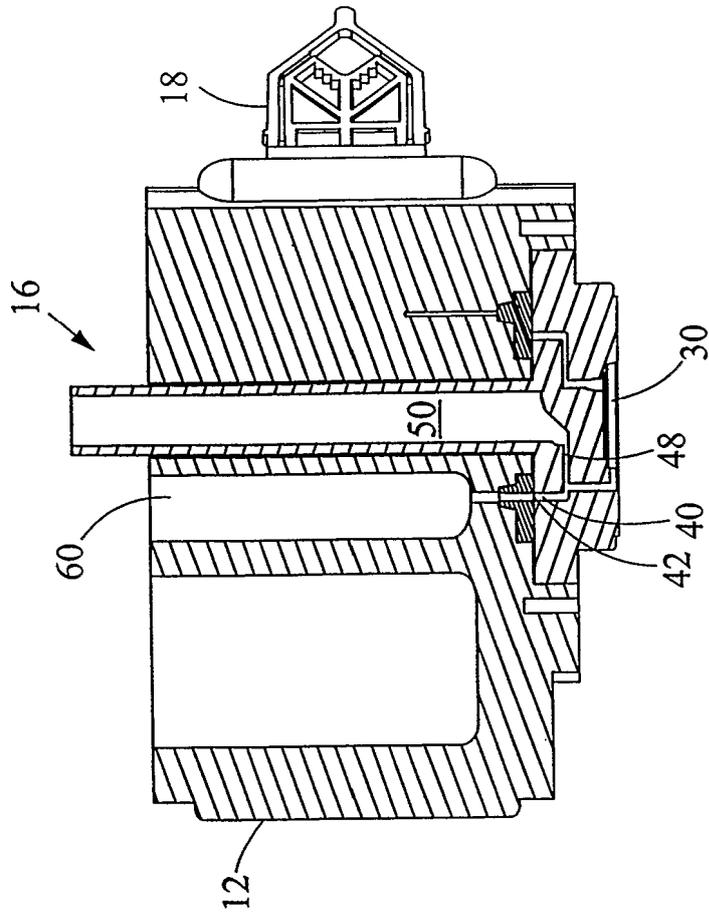


FIG. 9AA

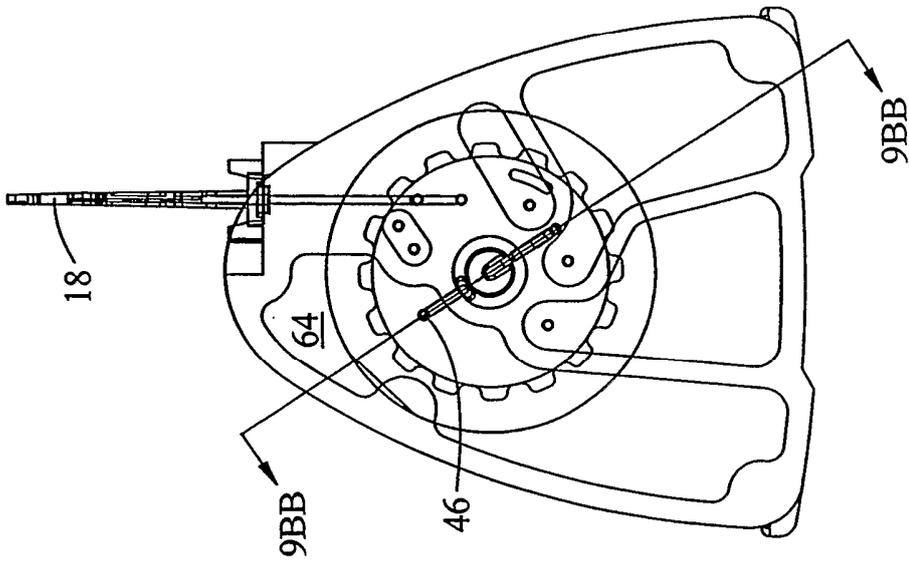


FIG. 9B

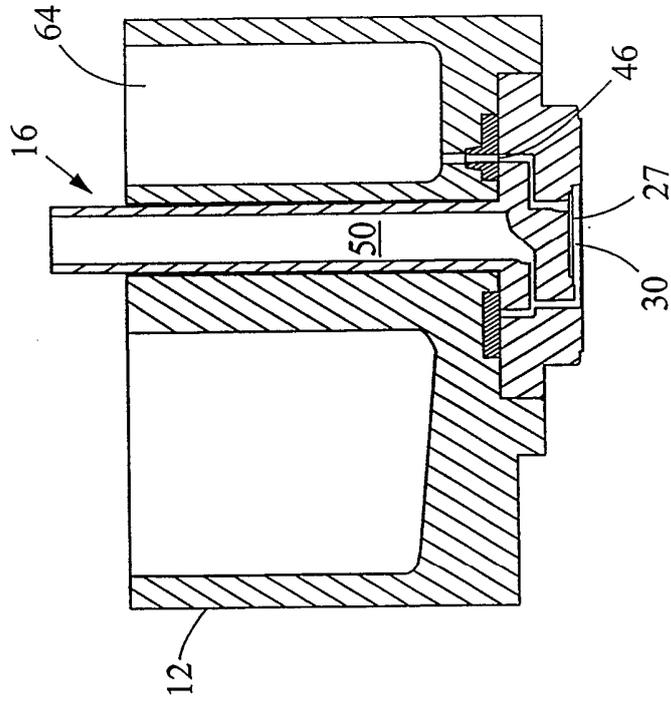


FIG. 9BB

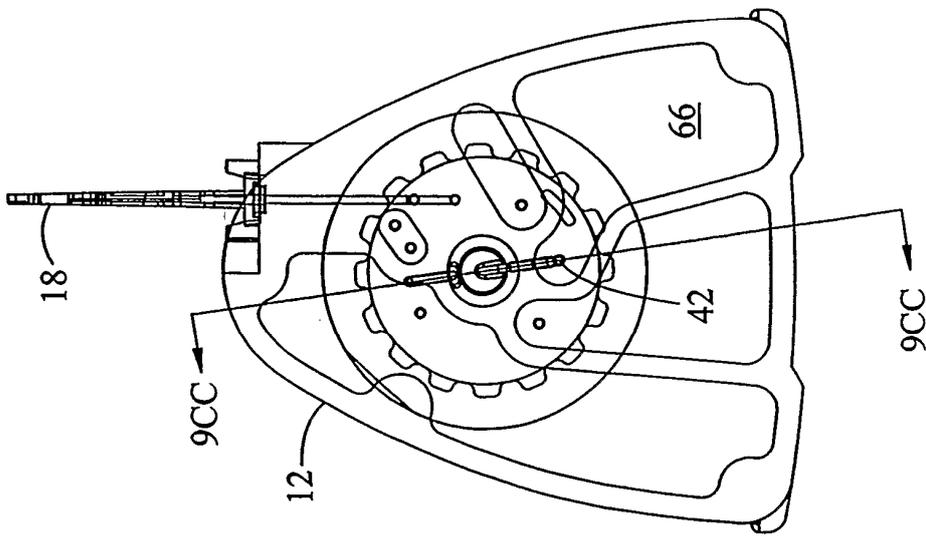


FIG. 9C

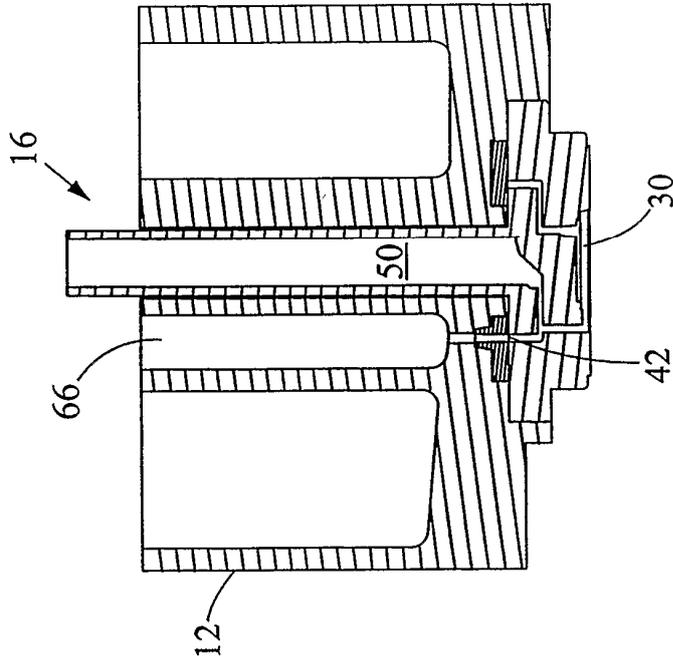


FIG. 9CC

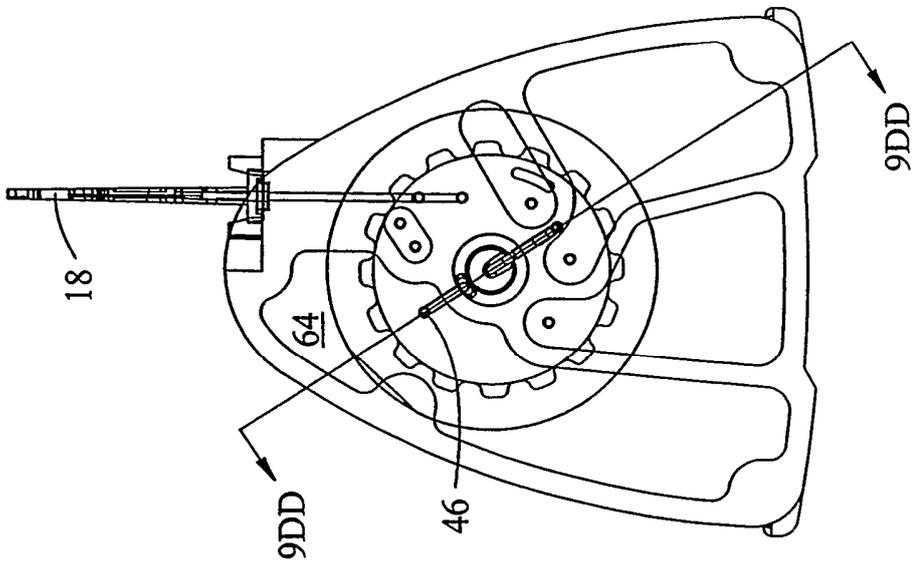


FIG. 9D

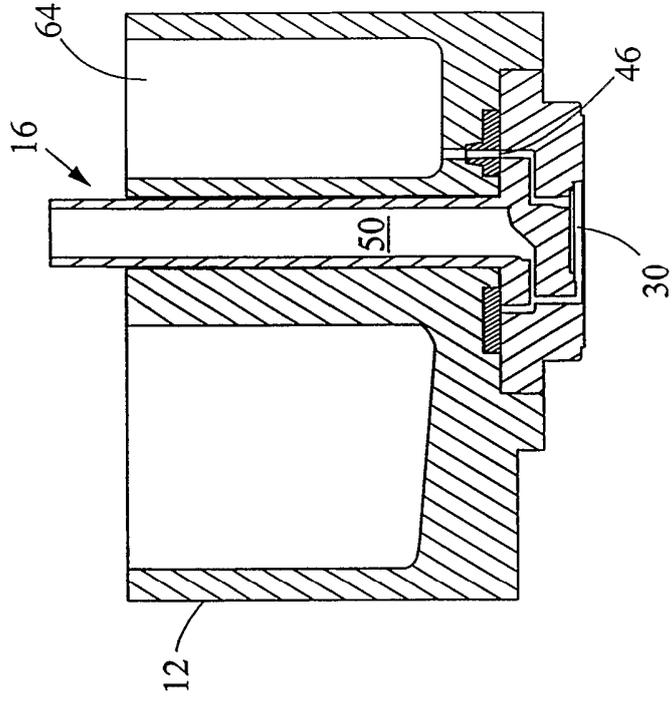


FIG. 9DD

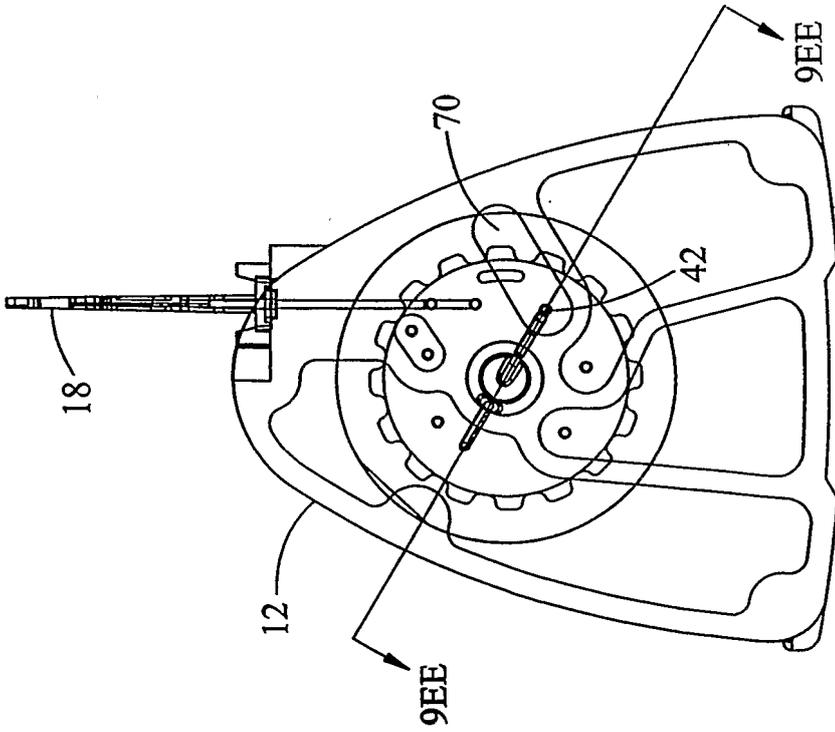


FIG. 9E

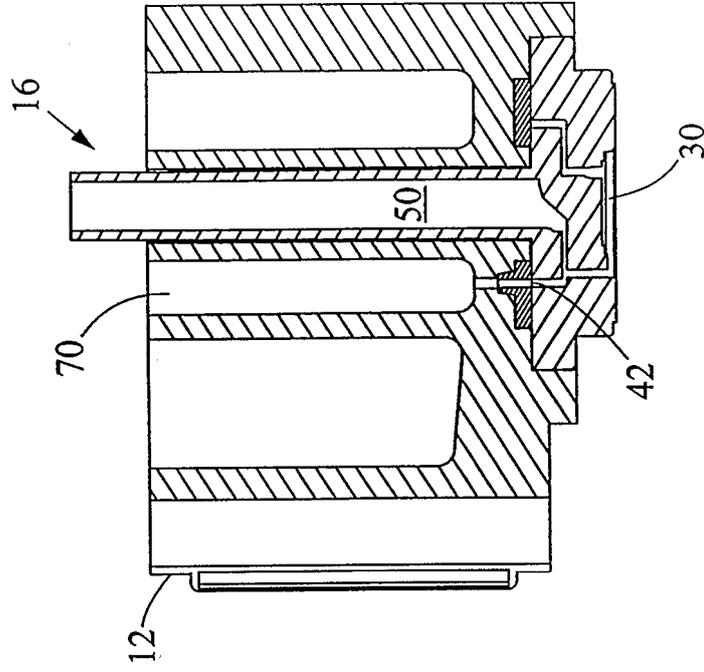


FIG. 9EE

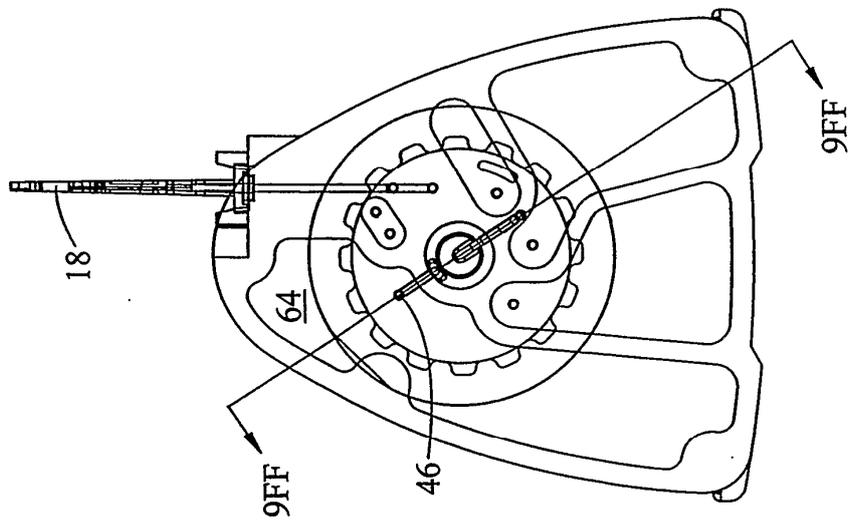


FIG. 9F

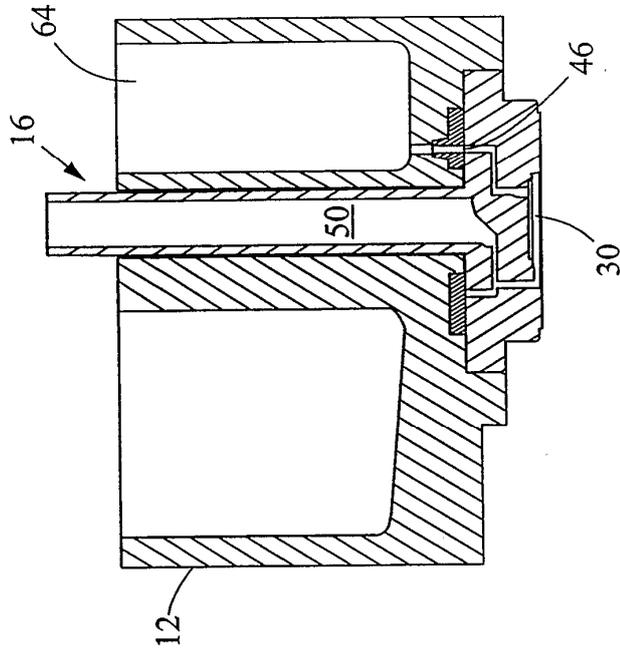


FIG. 9FF

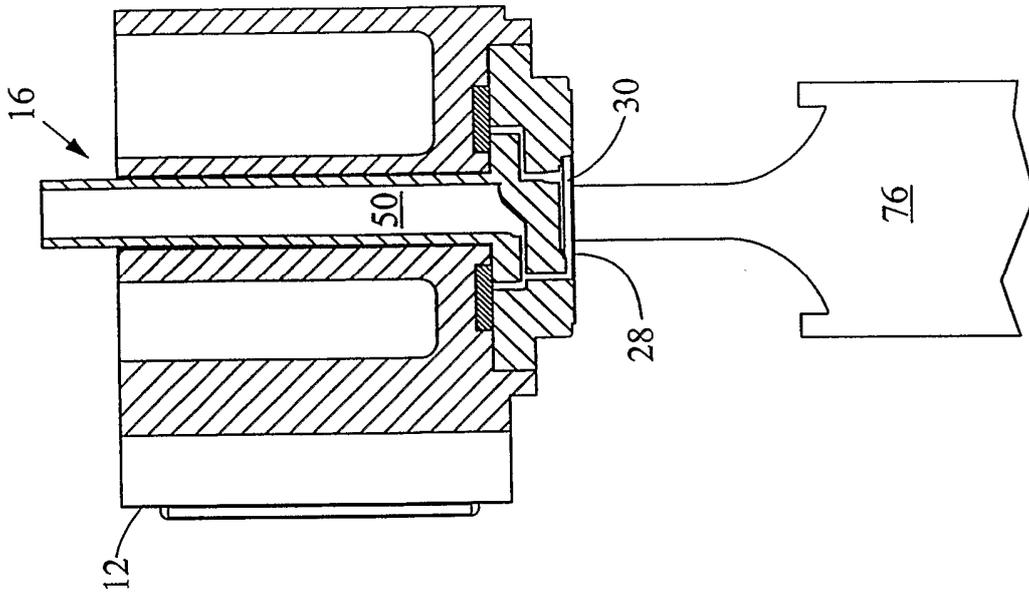


FIG. 9GG

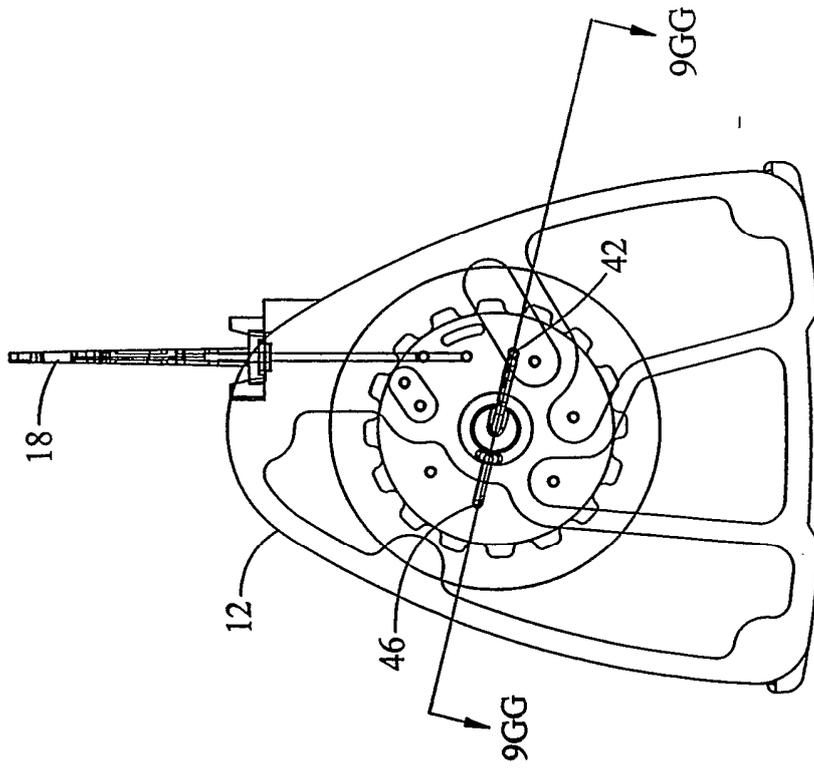


FIG. 9G

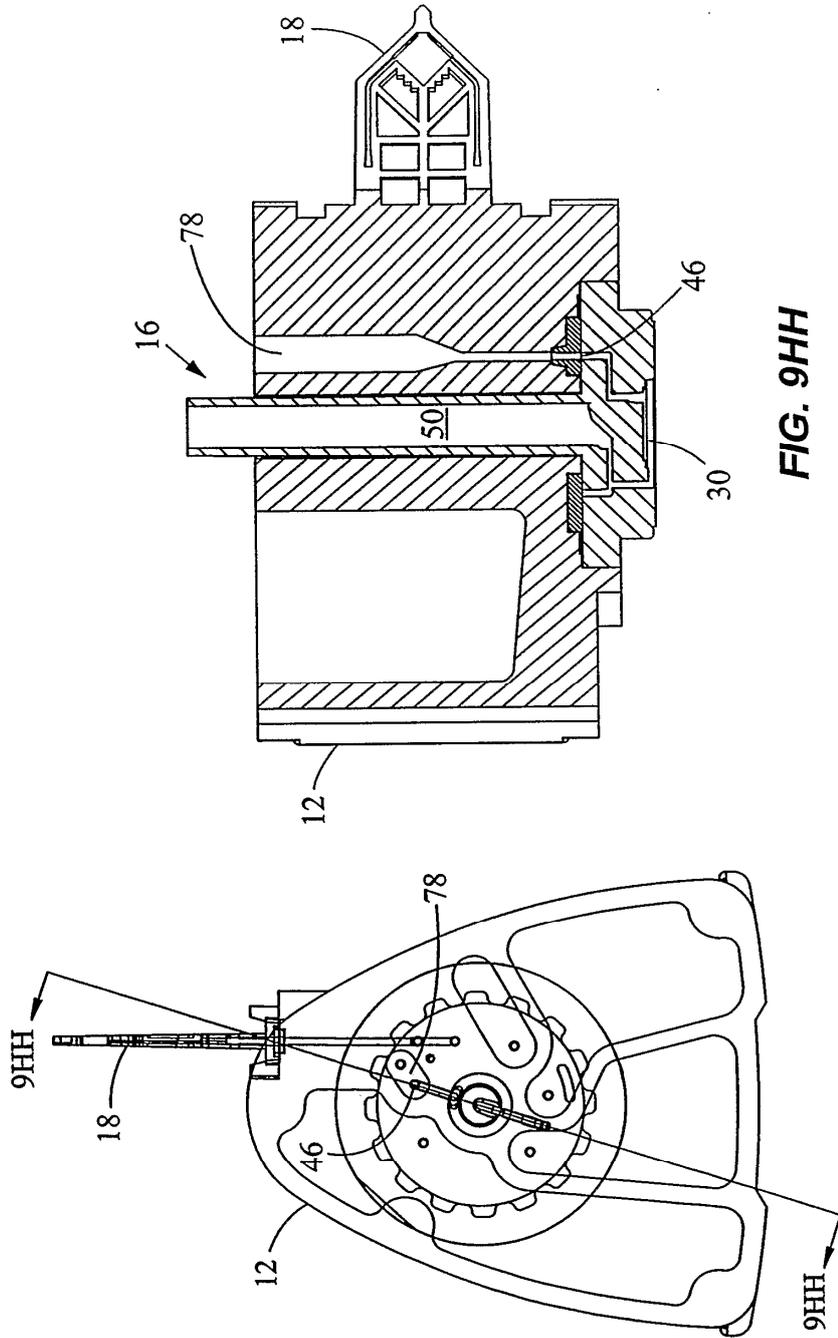


FIG. 9HH

FIG. 9H

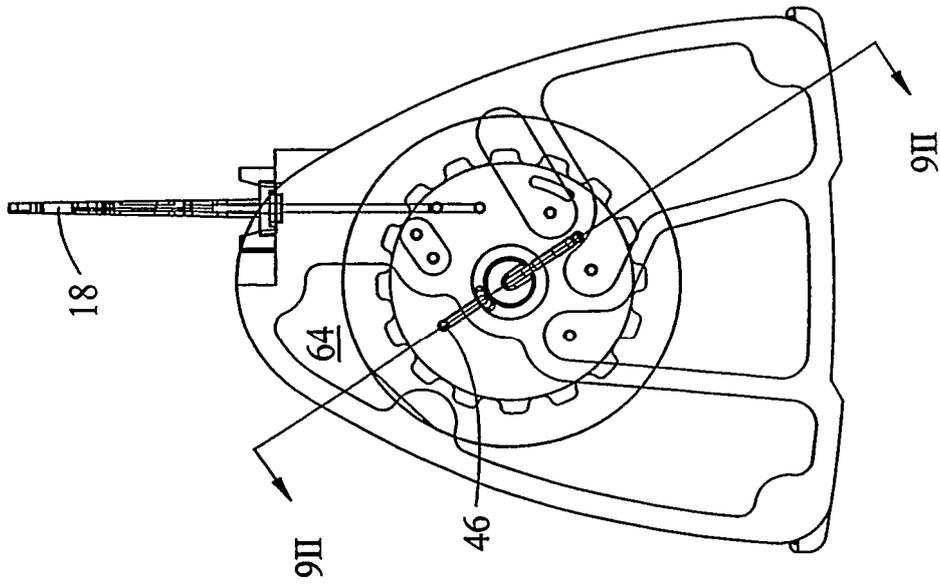


FIG. 9I

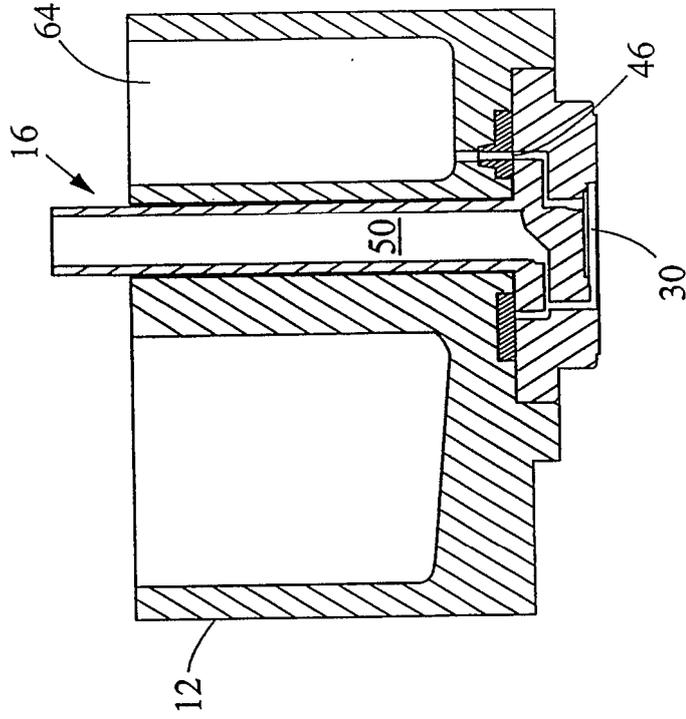


FIG. 9II

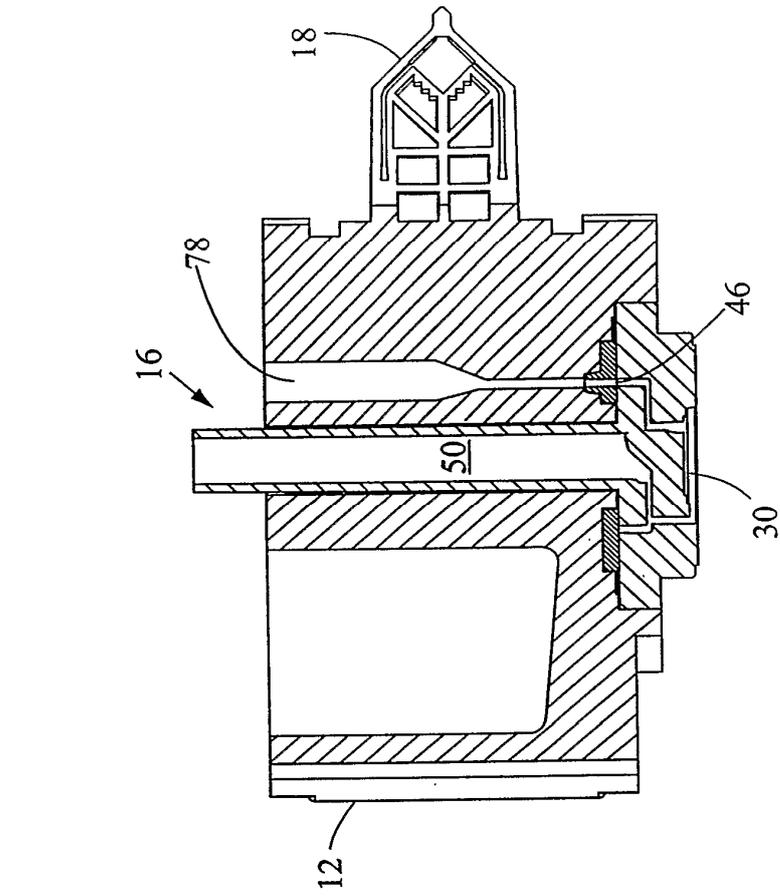


FIG. 9JJ

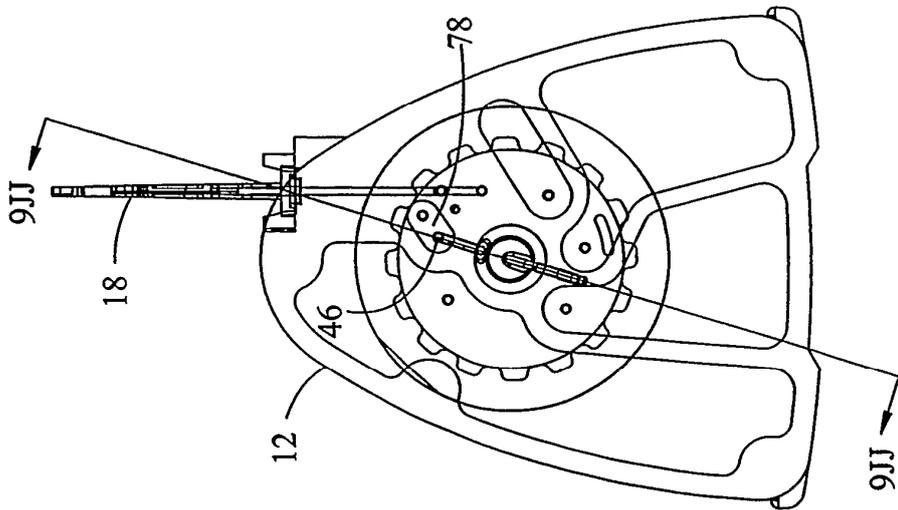


FIG. 9J

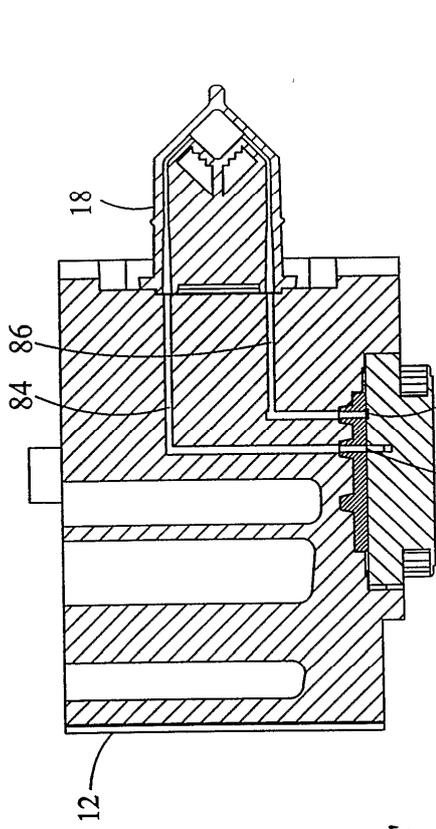


FIG. 9KK

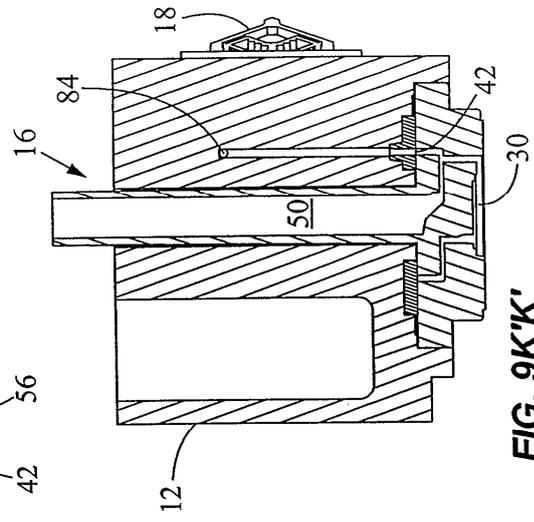


FIG. 9K'K'

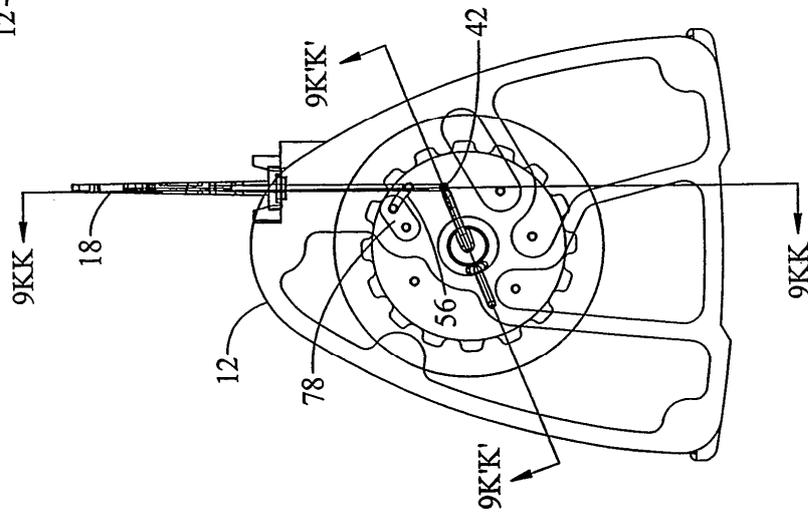


FIG. 9K

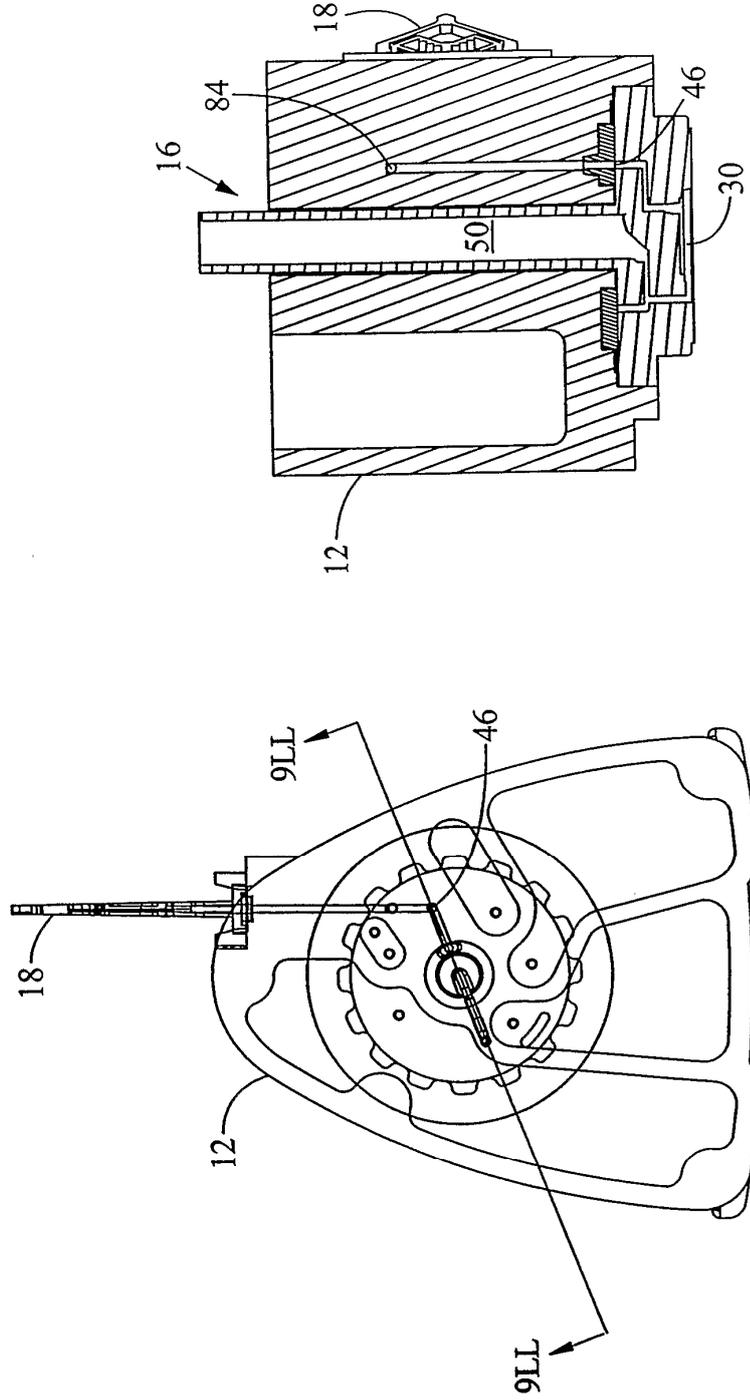
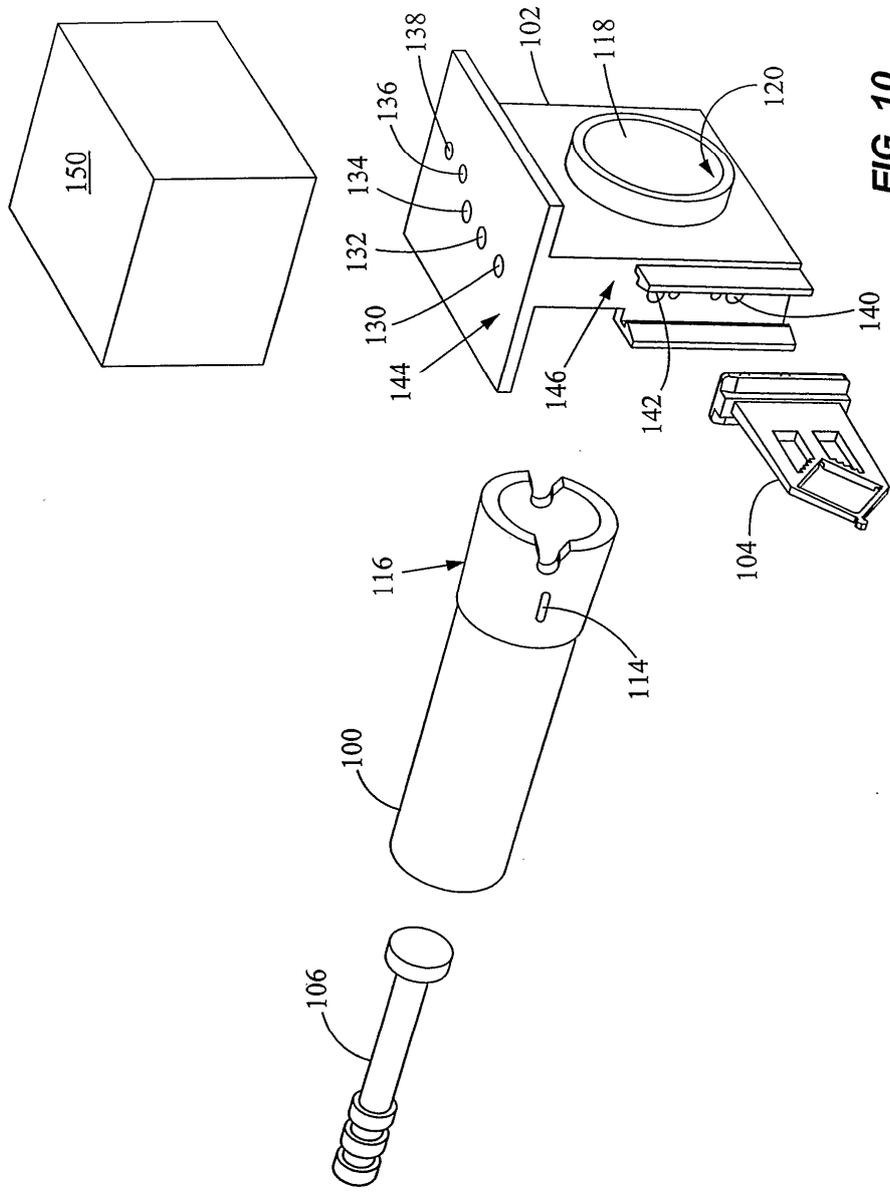


FIG. 9LL

FIG. 9L



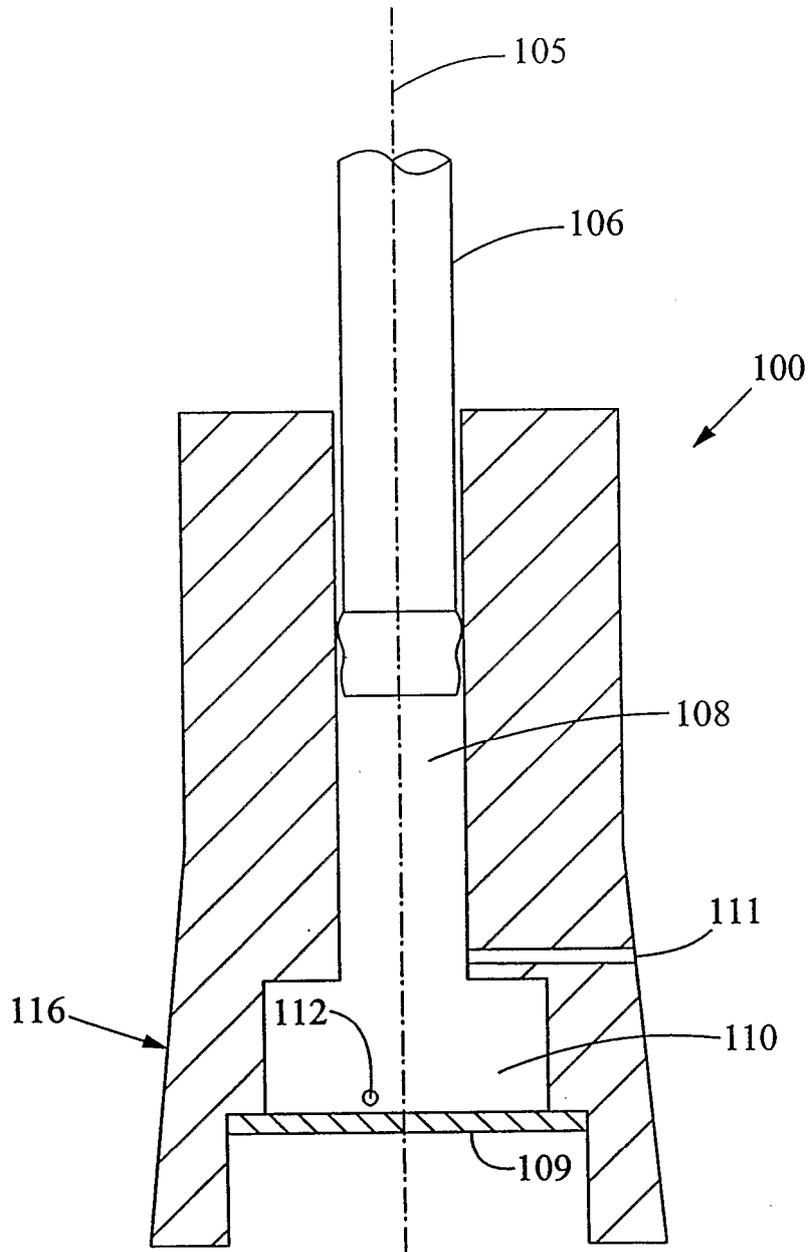


FIG. 11

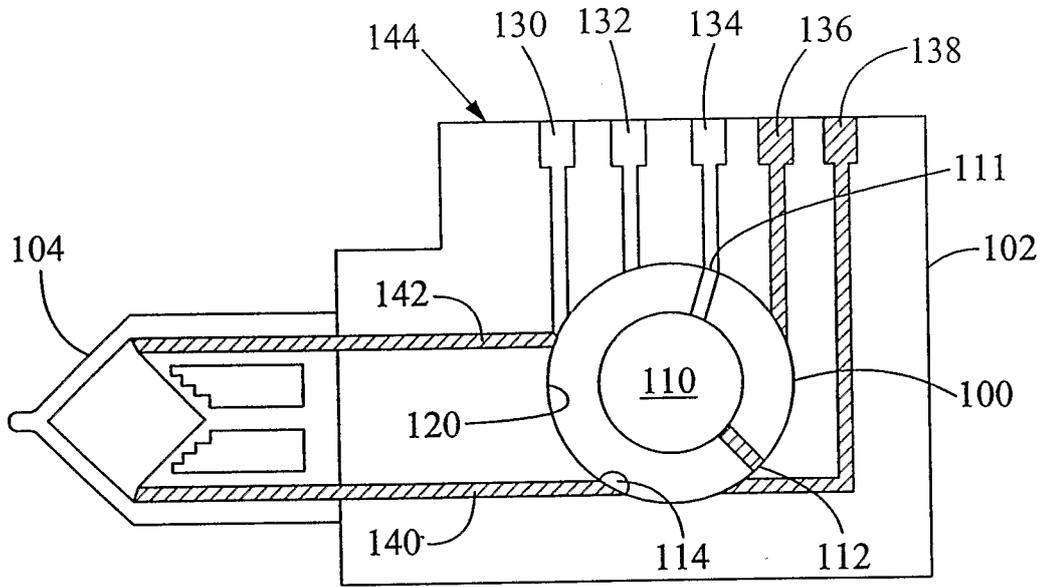


FIG. 12A

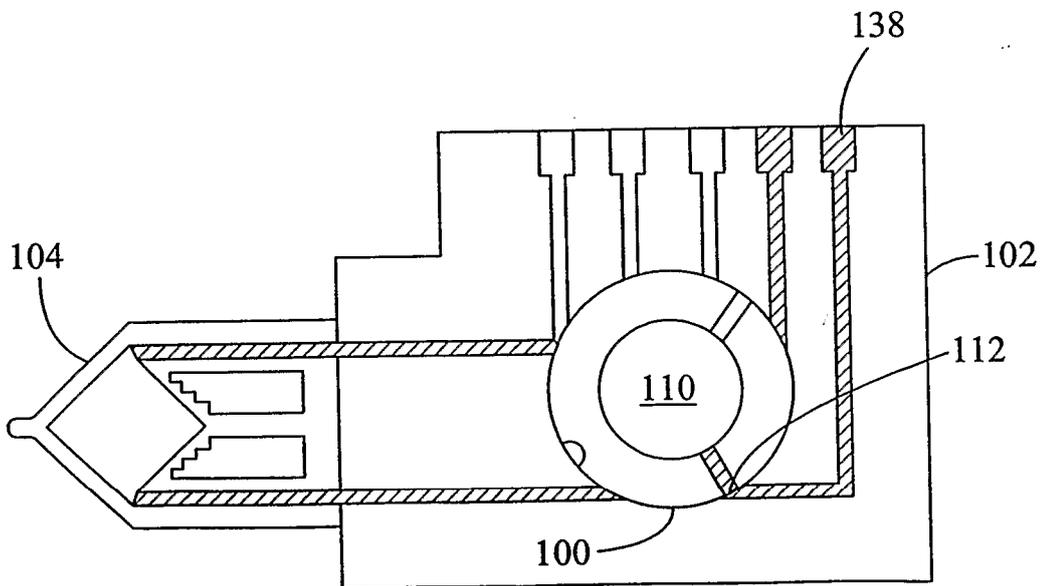


FIG. 12B

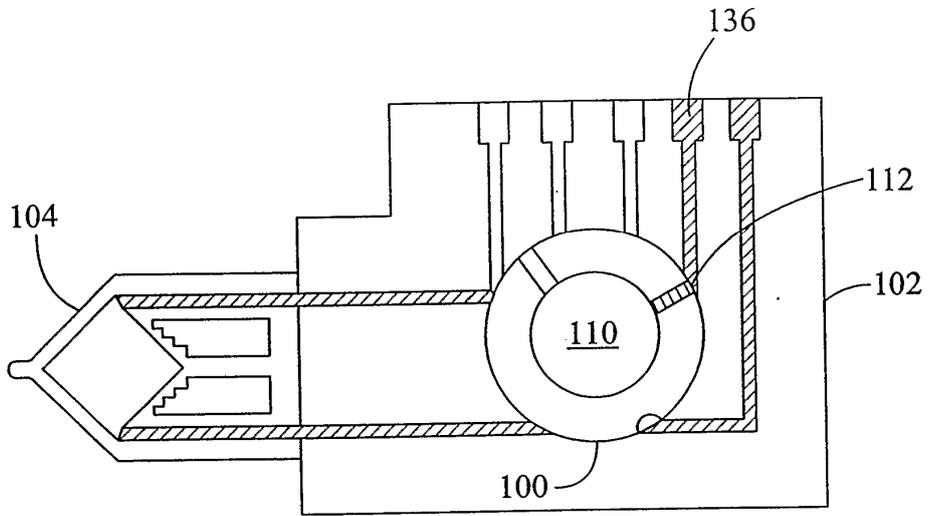


FIG. 12C

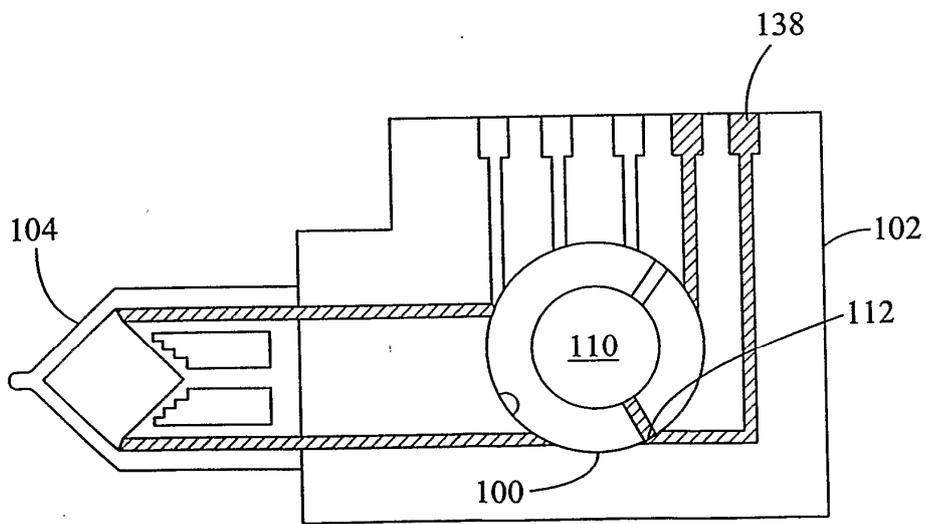


FIG. 12D

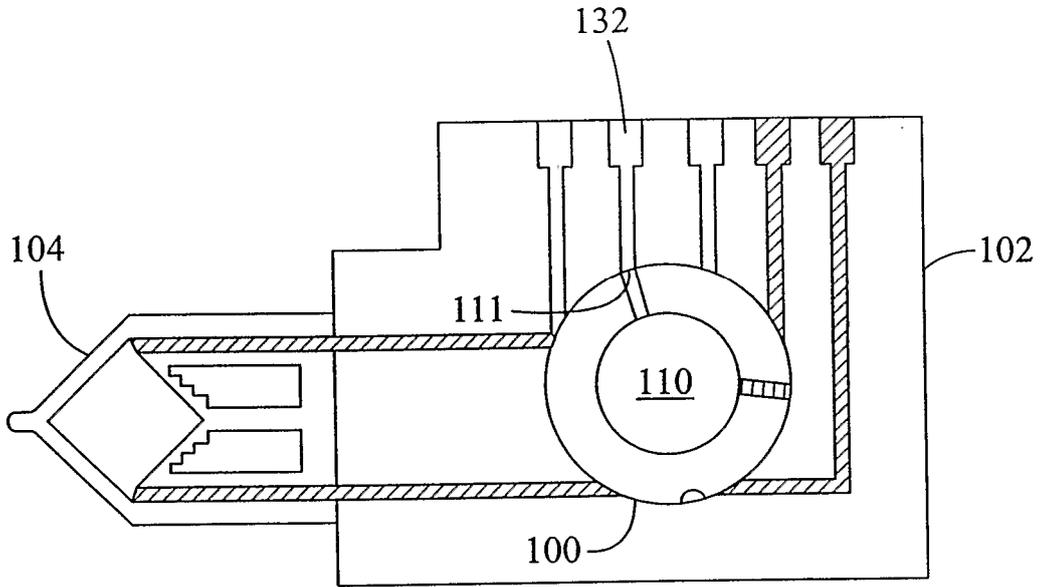


FIG. 12E

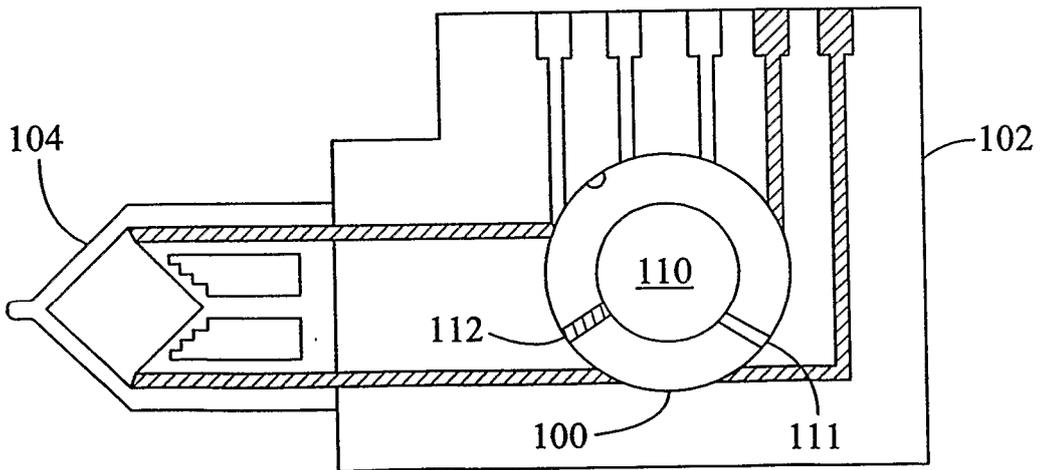


FIG. 12F

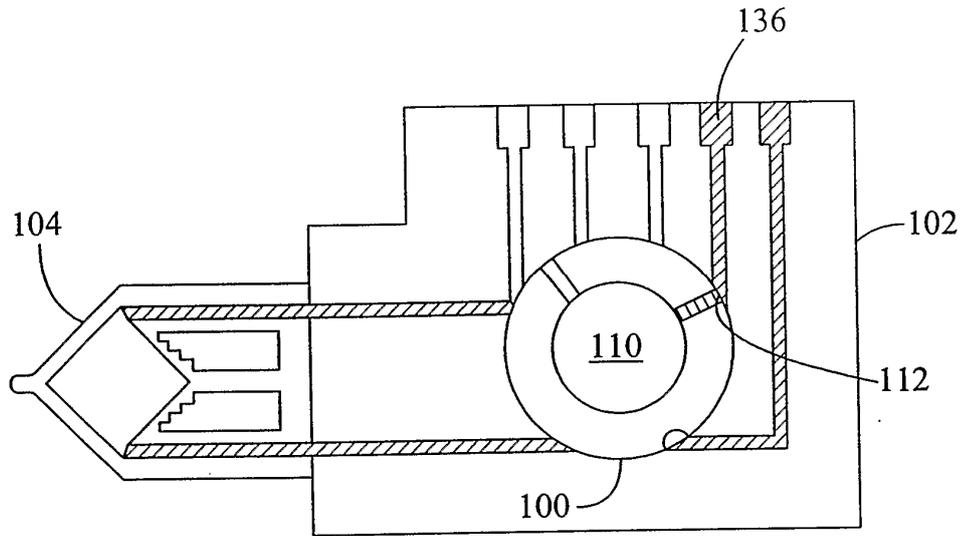


FIG. 12G

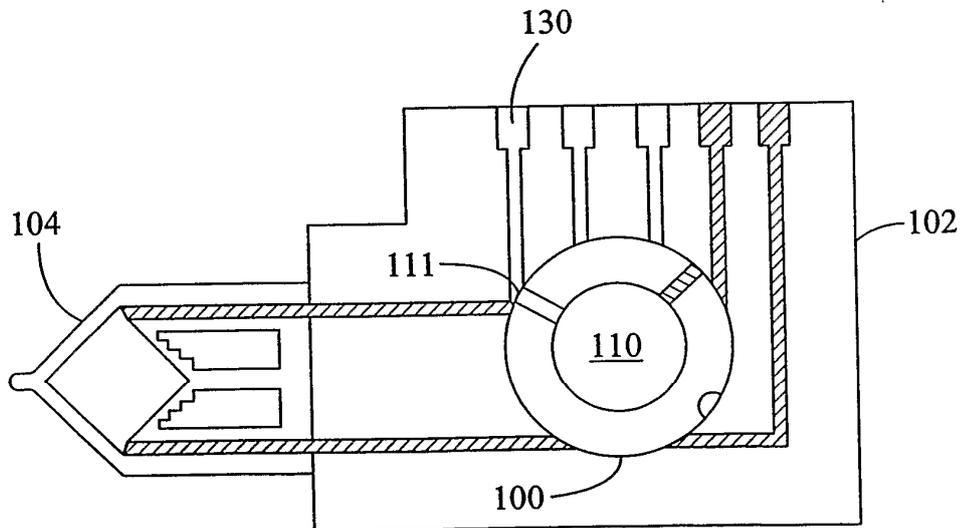


FIG. 12H

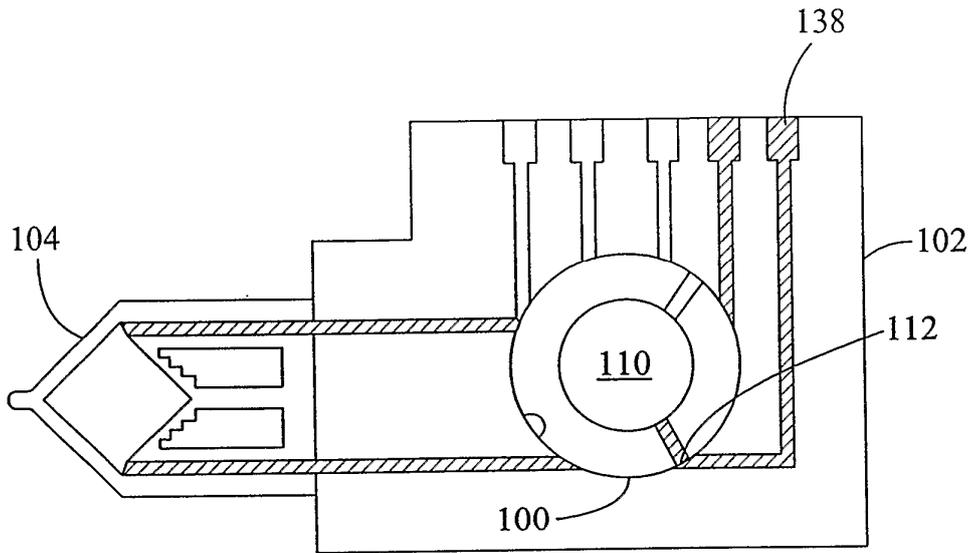


FIG. 12I

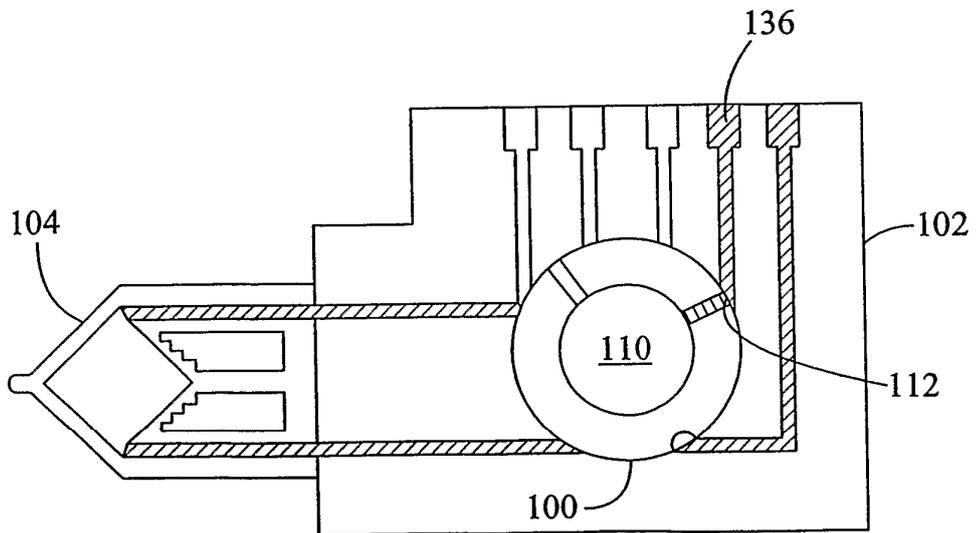


FIG. 12J

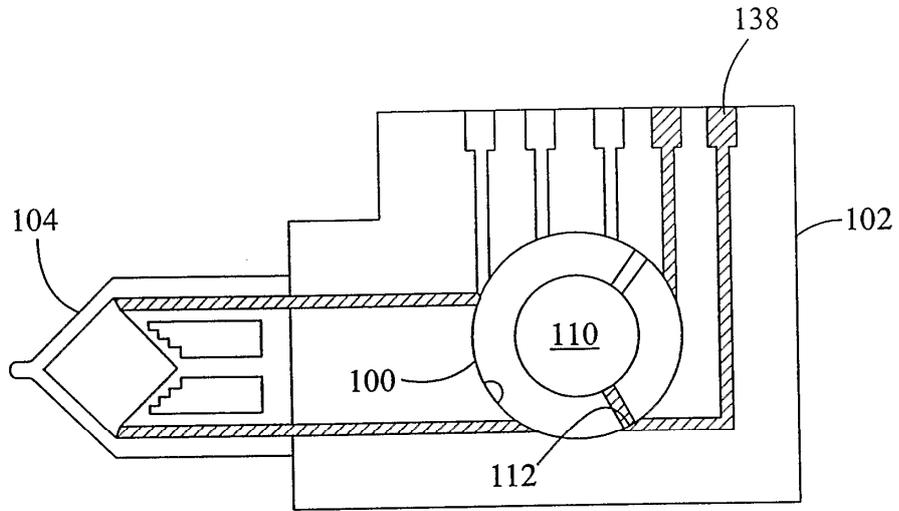


FIG. 12K

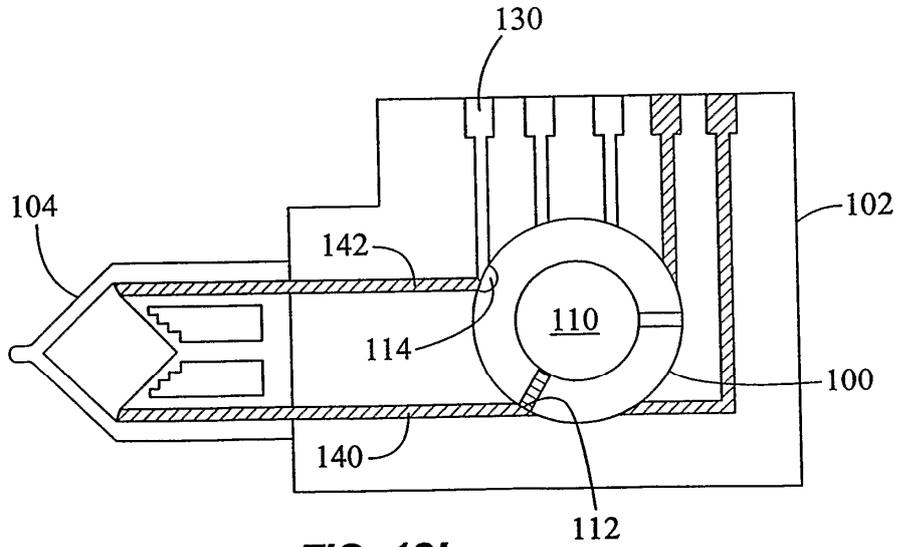


FIG. 12L

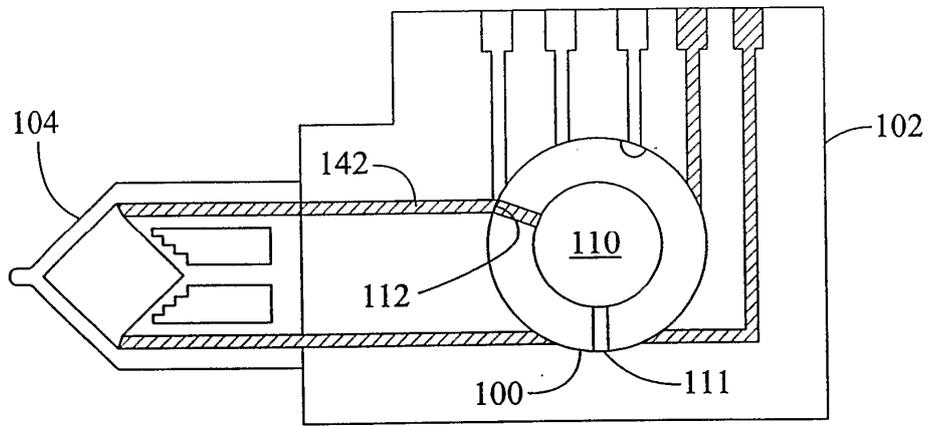


FIG. 12M

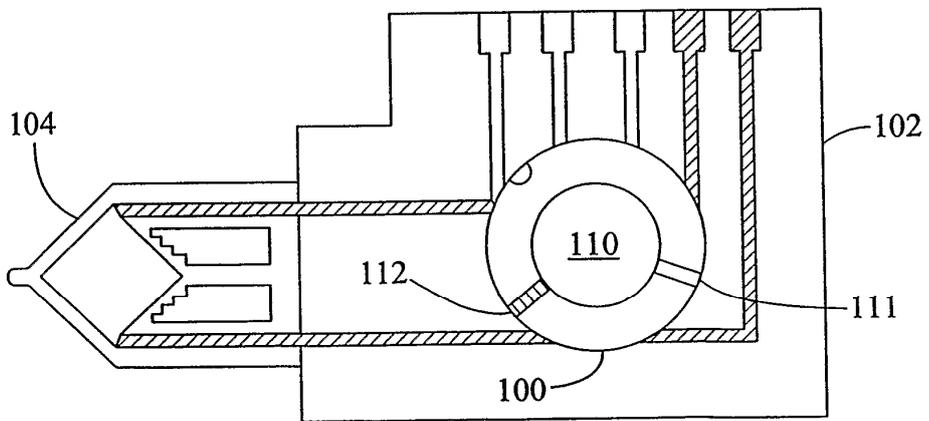


FIG. 12N

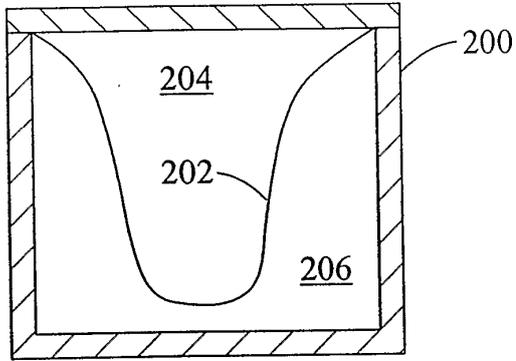


FIG. 13

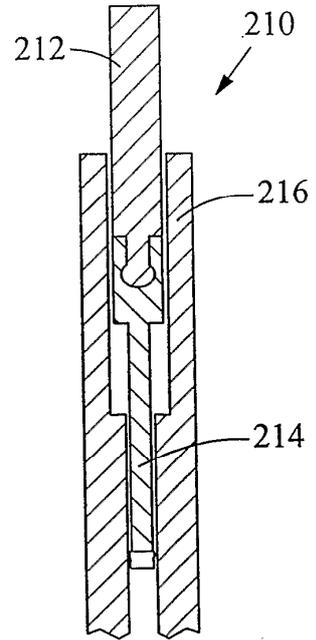


FIG. 14

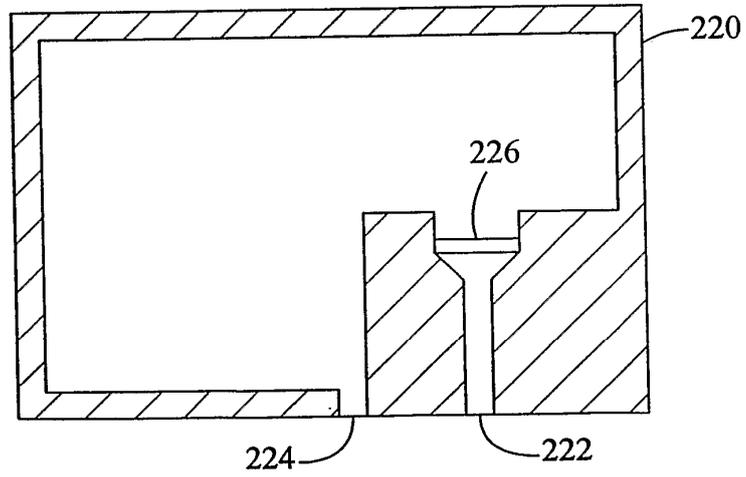


FIG. 15

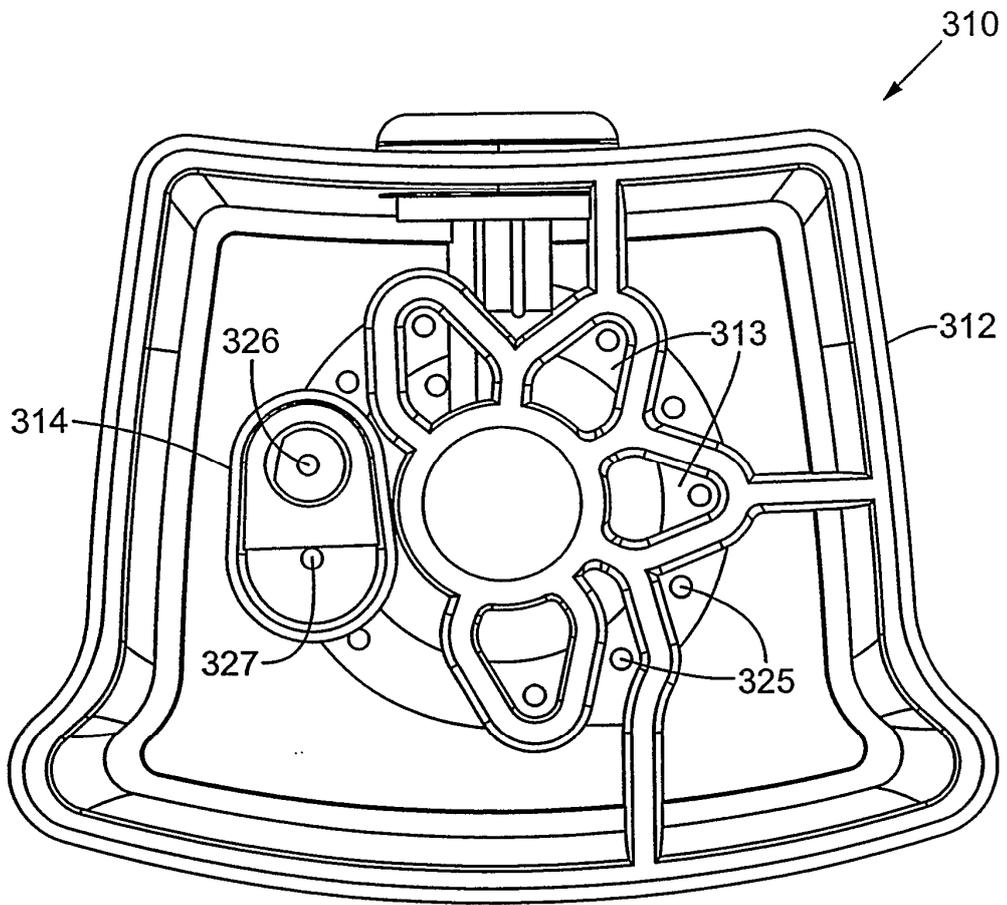


FIG. 16

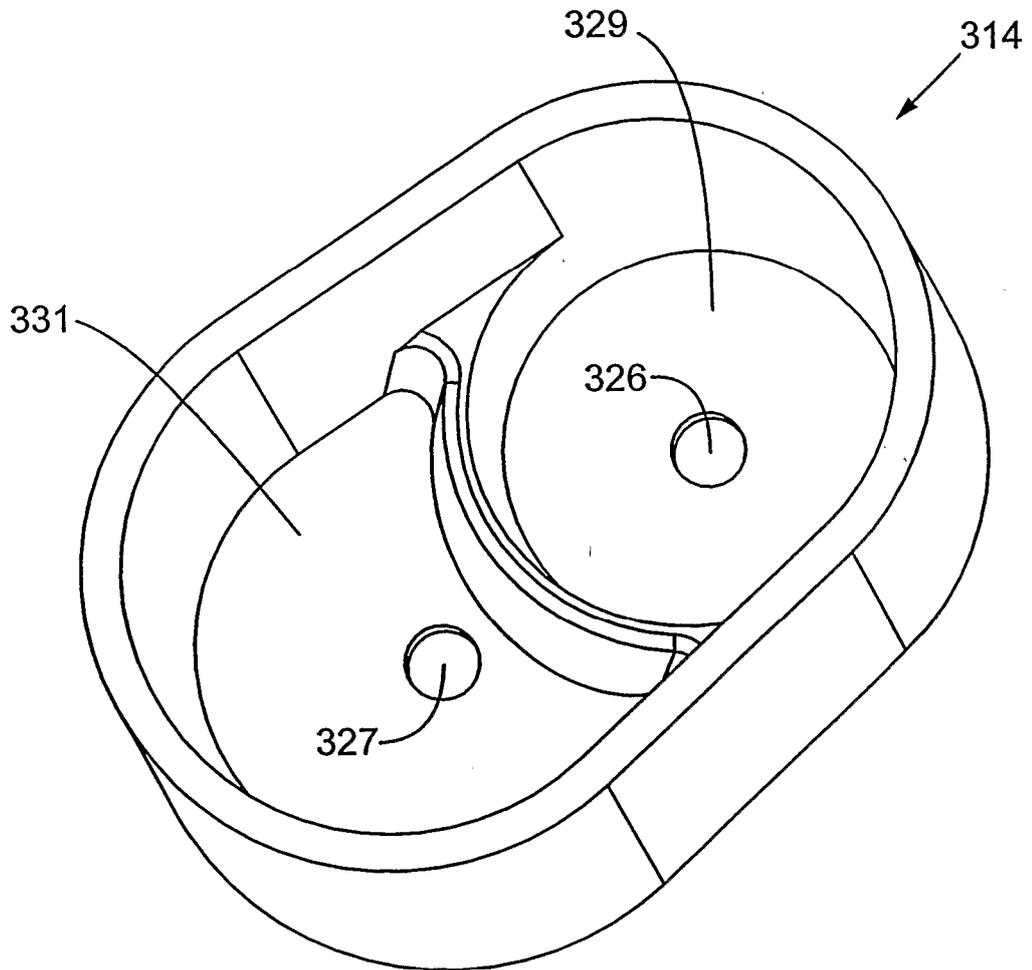


FIG. 17

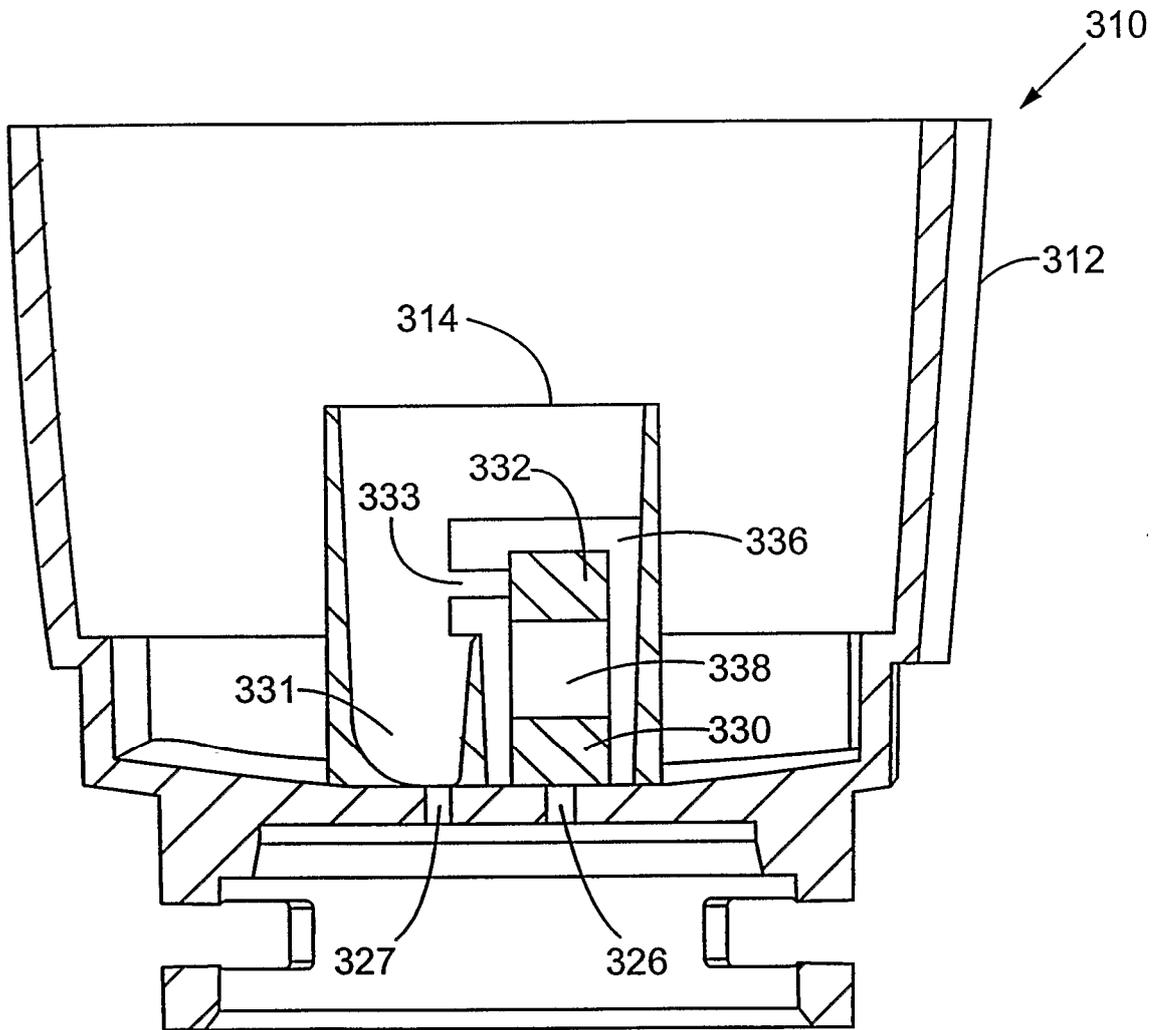


FIG. 18

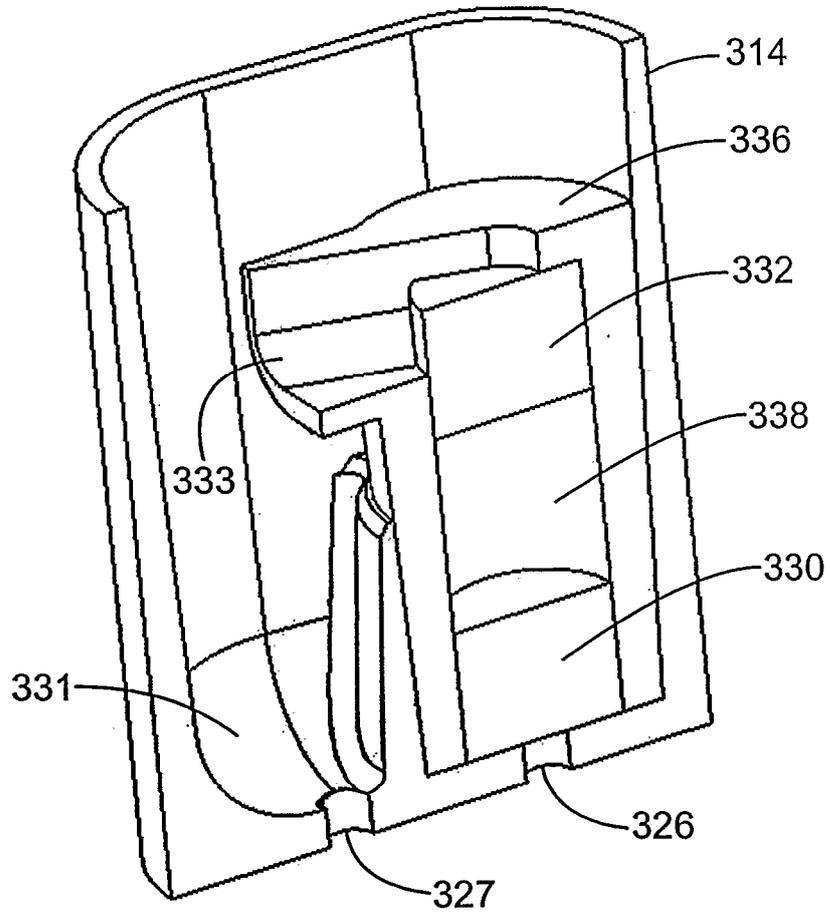


FIG. 19

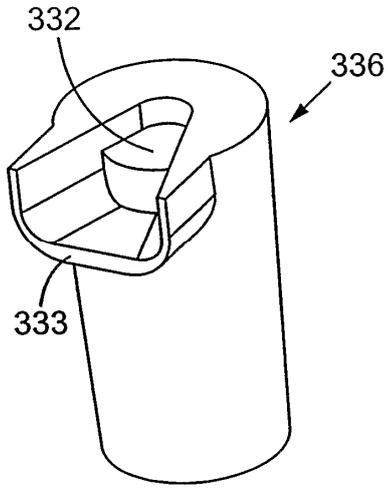


FIG. 20

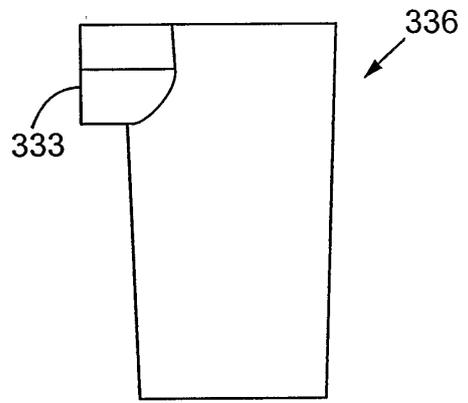


FIG. 21

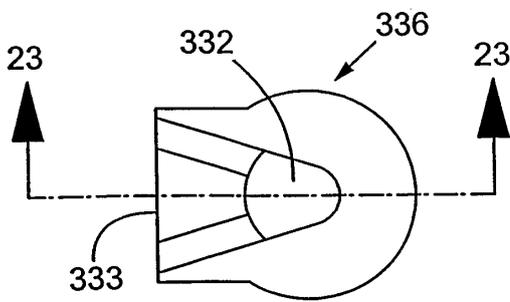


FIG. 22

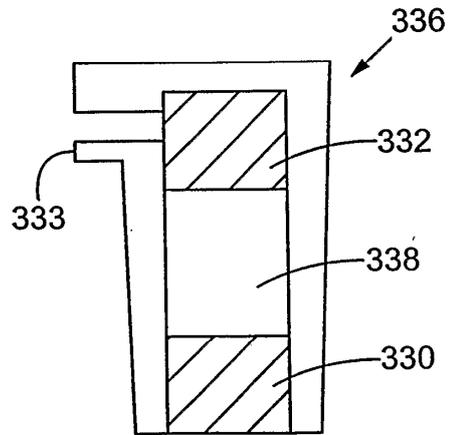


FIG. 23

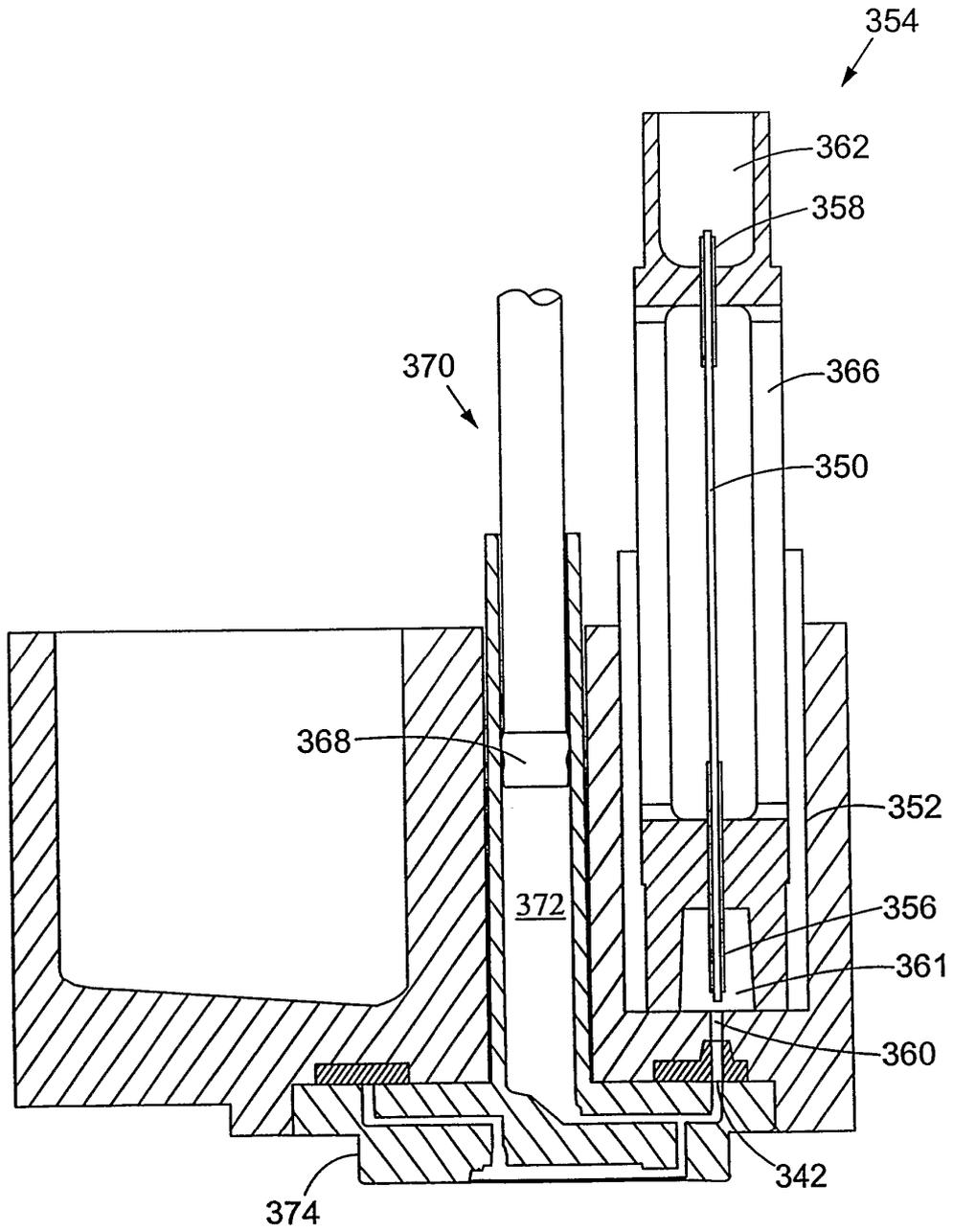


FIG. 24

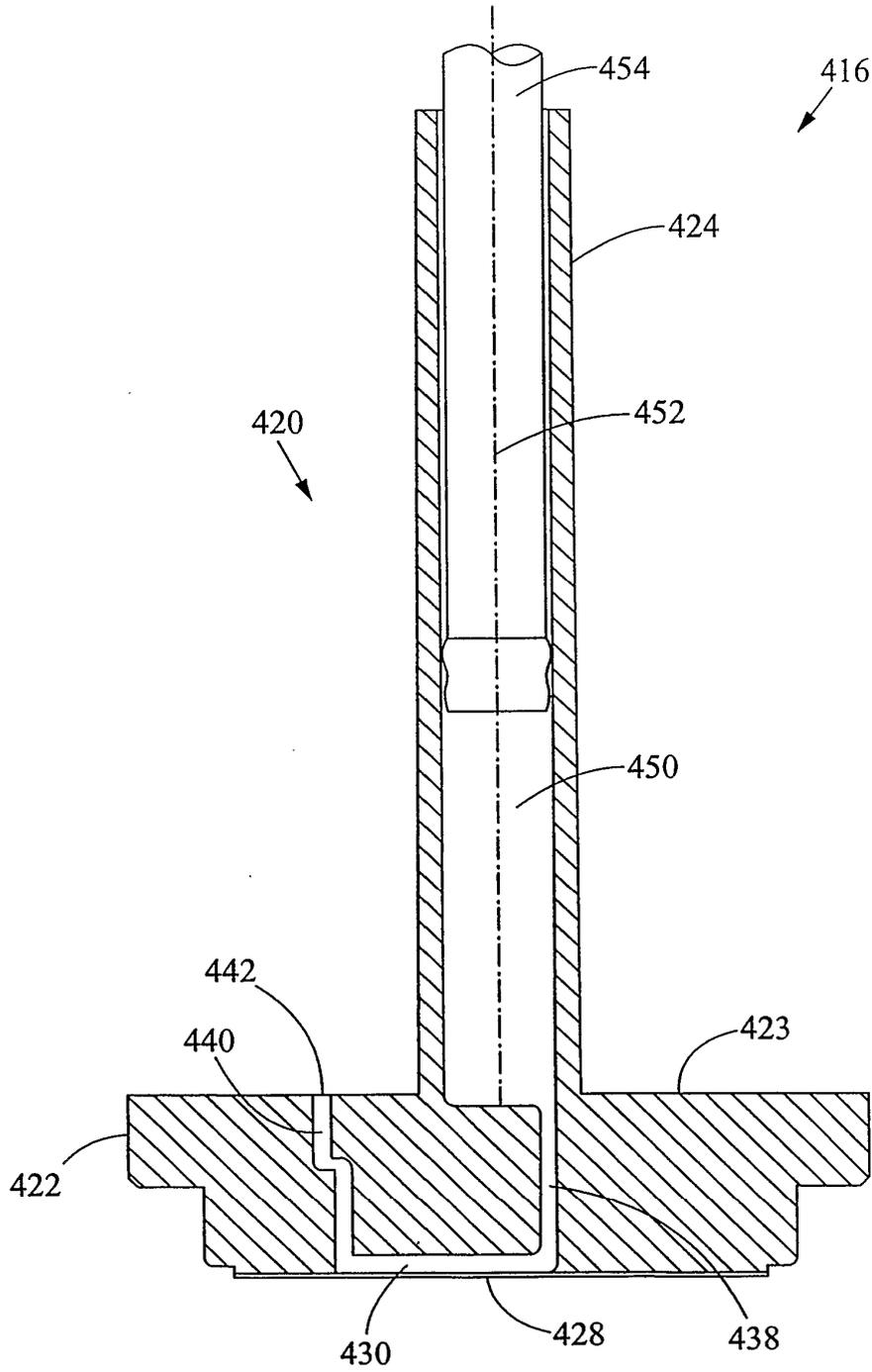


FIG. 25

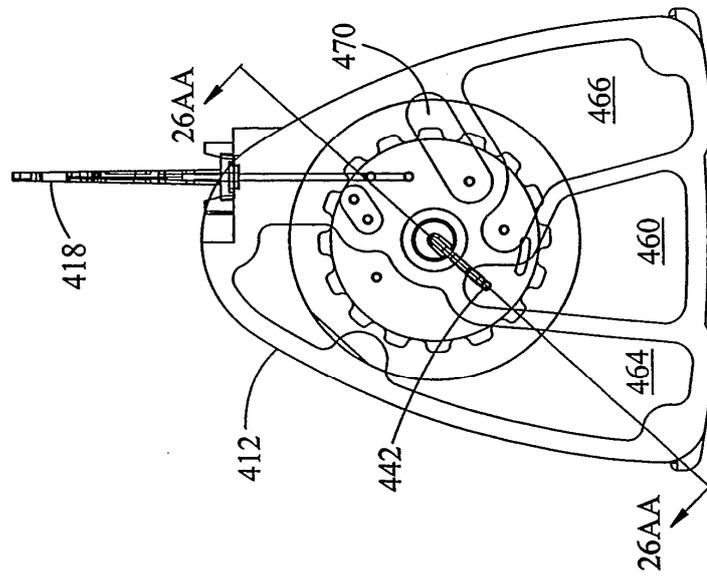
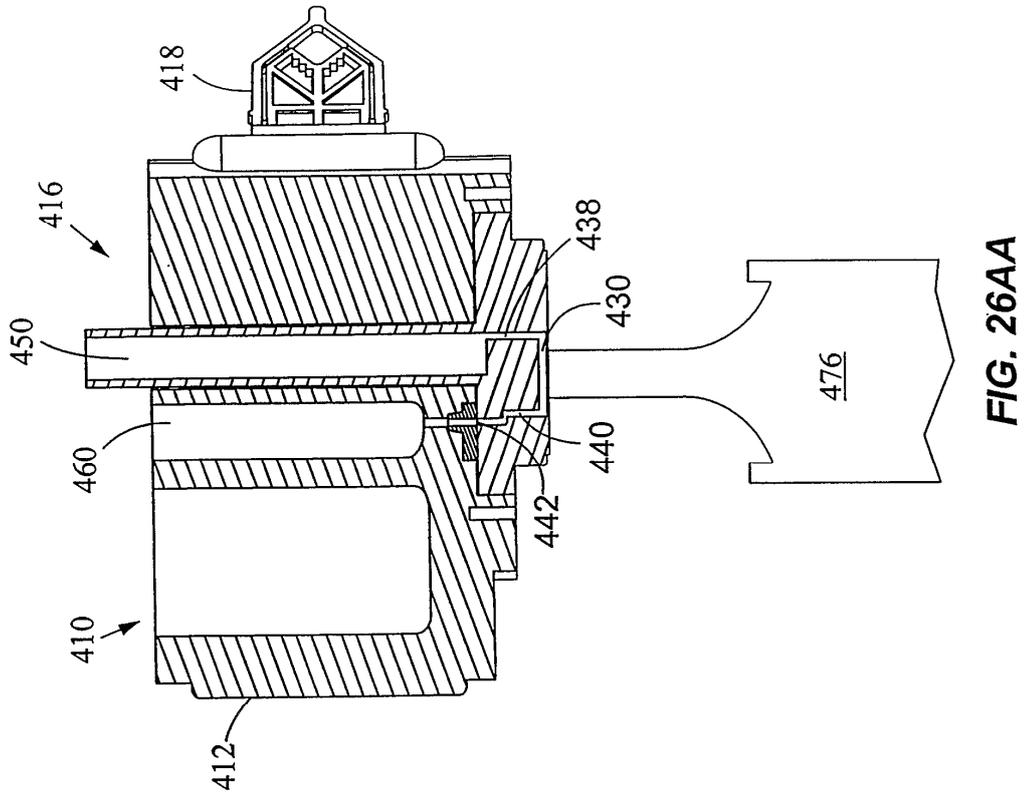


FIG. 26A

FIG. 26AA

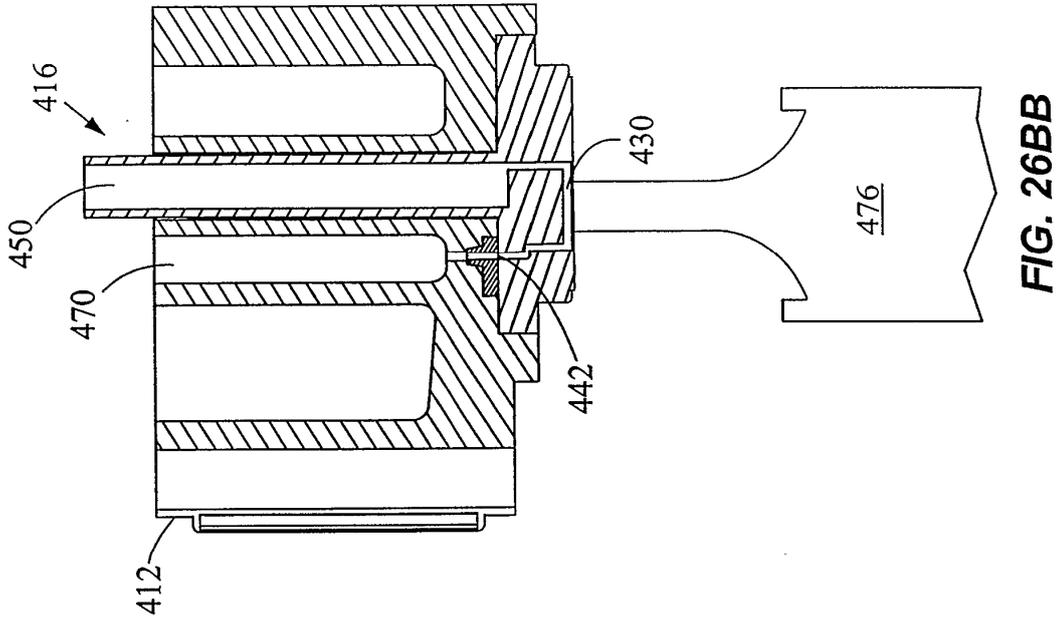


FIG. 26BB

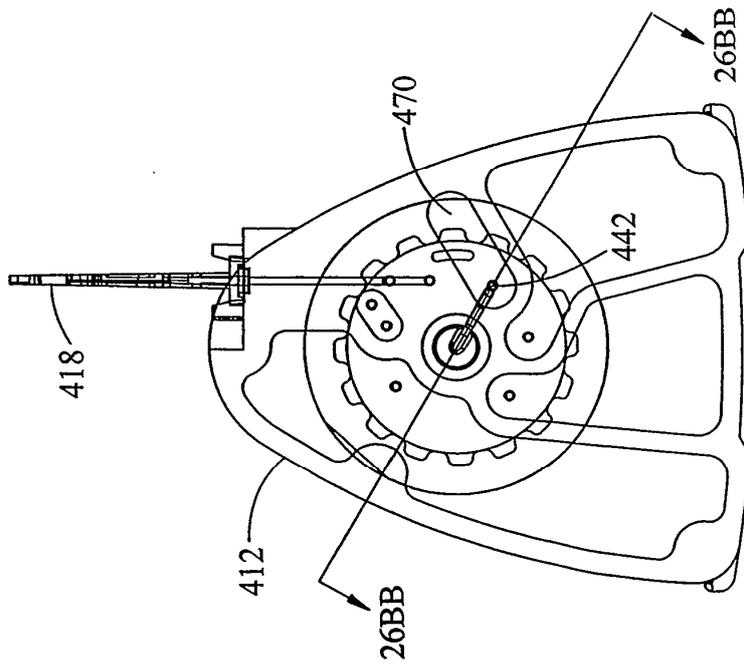


FIG. 26B

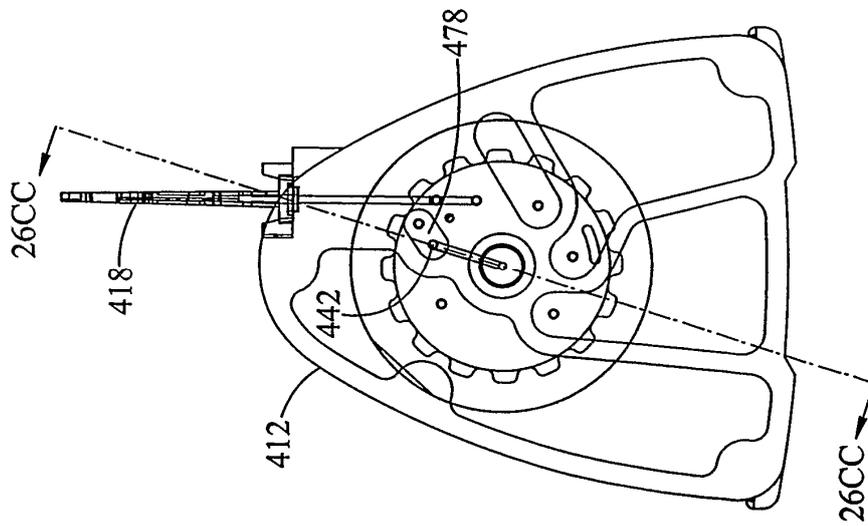


FIG. 26C

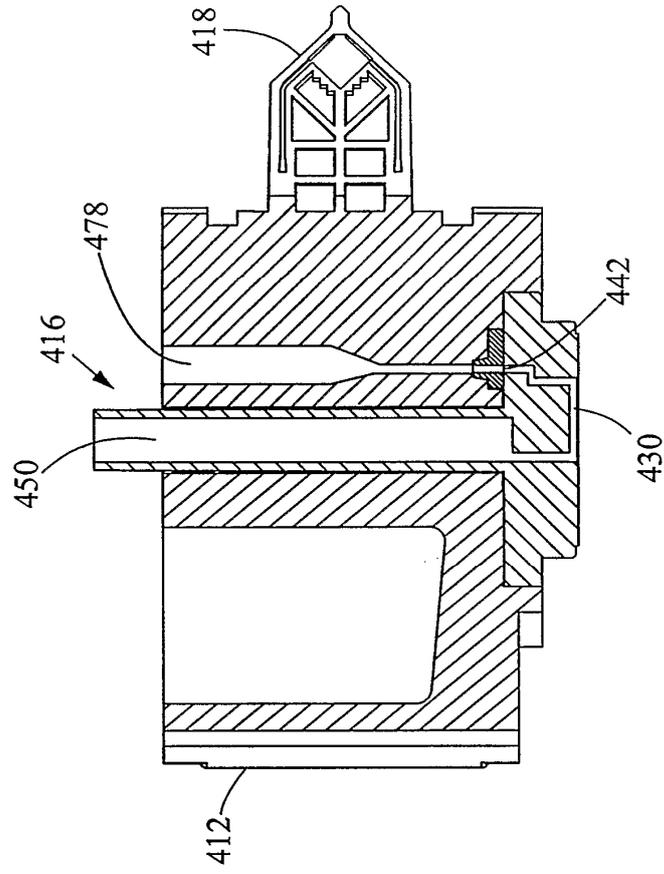


FIG. 26CC

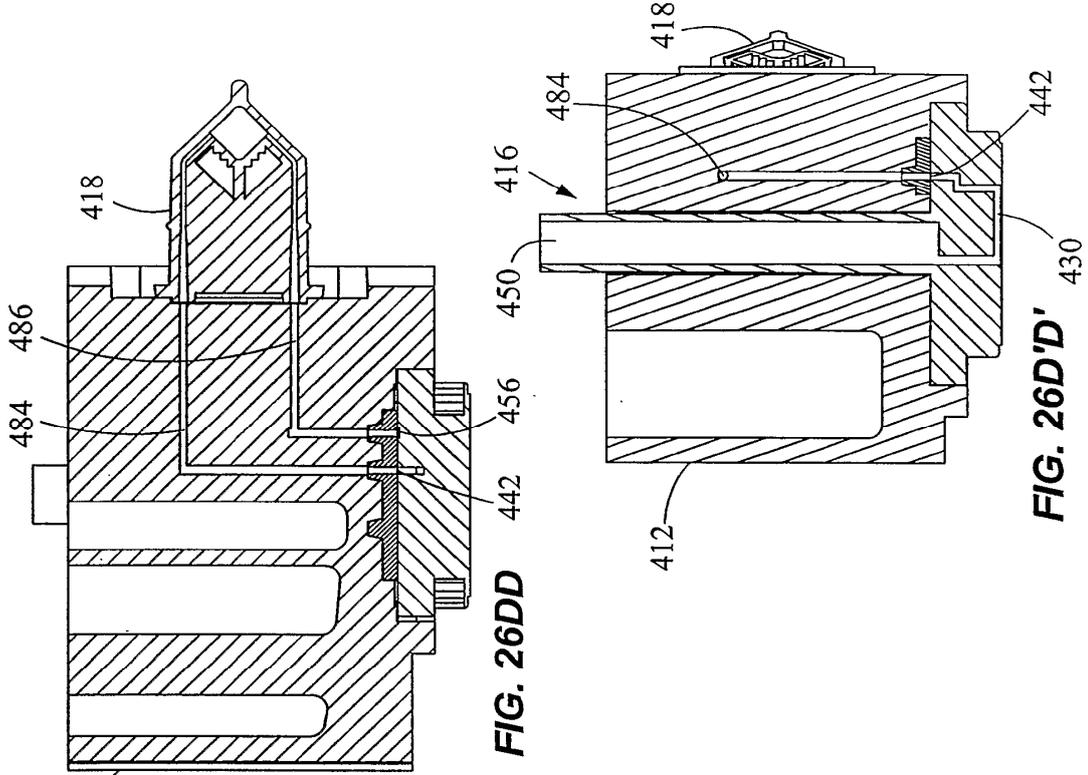


FIG. 26DD

FIG. 26D'D'

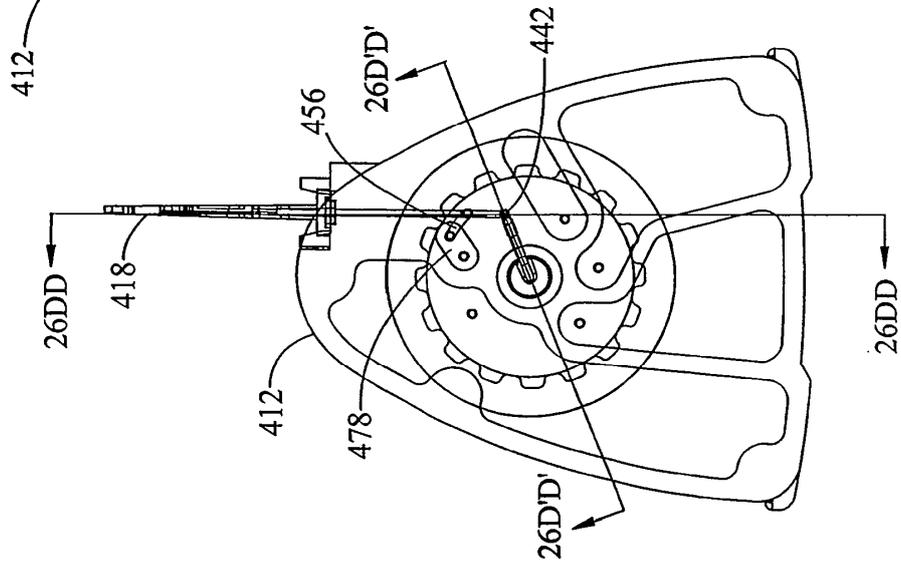


FIG. 26D

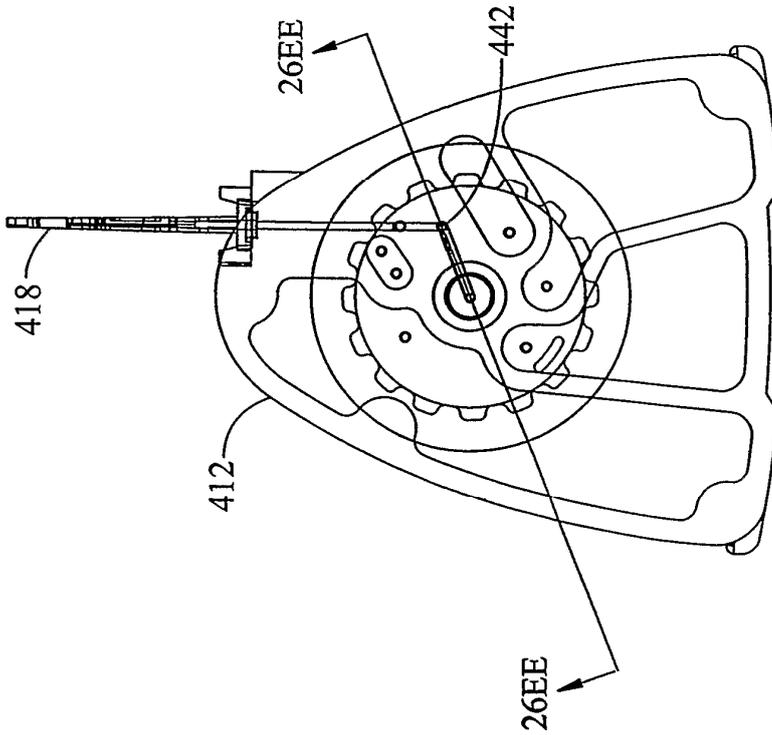


FIG. 26E

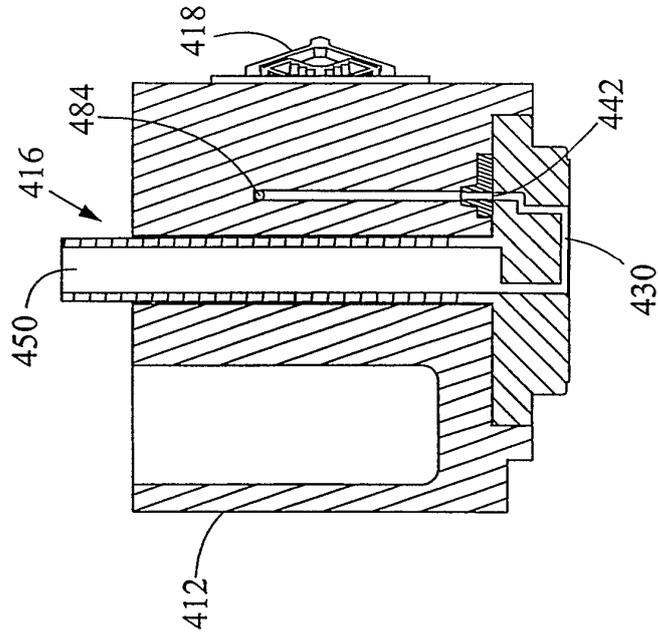


FIG. 26EE