

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 607**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2015 PCT/US2015/034053**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15187868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2015 E 15744722 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3151964**

54 Título: **Sistemas y métodos que incluyen una válvula rotatoria para al menos uno de preparación de muestras o análisis de muestras**

30 Prioridad:

05.06.2014 US 201462008276 P

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

27.07.2020

73 Titular/es:

**ILLUMINA, INC. (100.0%)
5200 Illumina Way
San Diego, CA 92122, US**

72 Inventor/es:

**BOHM, SEBASTIAN;
ARAVANIS, ALEX;
HSIAO, ALEXANDER;
JAVANMARDI, BEHNAM;
KHURANA, TARUN;
TRAN, HAI, QUANG;
AGHABABAZADEH, MAJID;
BOWEN, M., SHANE;
BOYANOV, BOYAN y
BUERMANN, DALE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 775 607 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

Sistemas y métodos que incluyen una válvula rotatoria para al menos uno de preparación de muestras o análisis de muestras

Antecedentes

5 Las realizaciones de la presente solicitud se refieren generalmente a sistemas y métodos para generar muestras para análisis bioquímicos y/o para realizar reacciones bioquímicas y, más particularmente, a sistemas y métodos que utilizan una válvula rotatoria. Diversos protocolos bioquímicos implican llevar a cabo un gran número de reacciones controladas en superficies de soporte o dentro de cámaras de reacción designadas. Las reacciones controladas pueden realizarse para analizar una muestra biológica o para preparar la muestra biológica para su posterior análisis.

10 El análisis puede identificar o revelar propiedades de los productos químicos implicados en las reacciones. Por ejemplo, en un ensayo de secuenciación cíclica basado en una matriz (p. ej., secuenciación por síntesis (SPS)), se secuencia una densa matriz de casillas de ADN (p. ej., ácidos nucleicos molde) a través de ciclos repetidos de manipulación enzimática. Después de cada ciclo, se puede capturar una imagen y analizarla posteriormente con otras imágenes para determinar una secuencia de las casillas de ADN. En otro ensayo bioquímico, un analito desconocido que tiene un marcador identificable (p. ej., un marcador fluorescente) puede exponerse a una matriz de sondas conocidas que tienen direcciones predeterminadas dentro de la matriz. Observar las reacciones químicas que se producen entre las sondas y el analito desconocido puede ayudar a identificar o revelar las propiedades del analito.

Ha habido una demanda general de sistemas que lleven a cabo ensayos de forma automática, tal como los descritos anteriormente, en los que el sistema precise menos trabajo o participación del usuario. La patente europea EP 1 258 720 A se refiere a un dispositivo de análisis de líquido biológicos y a una válvula utilizada en el mismo. La patente europea EP 2 143 491 se refiere a otro dispositivo para analizar una muestra biológica o química. El documento WO 2014/008381 A2 se refiere a un sistema fluídico conectado a una válvula rotatoria de múltiples orificios para realizar ensayos químicos, bioquímicos o biológicos sobre una muestra. El documento WO 2007/130951 se refiere a métodos para analizar muestras en cuanto a la presencia de ácidos nucleicos.

25 Actualmente, la mayoría de las plataformas precisan que un usuario prepare por separado la muestra biológica antes de cargar la muestra biológica en un sistema para el análisis. Puede ser conveniente que un usuario cargue una o más muestras biológicas en el sistema, seleccione un ensayo para que el sistema lo ejecute y obtenga resultados del análisis dentro de un período de tiempo predeterminado, tal como un día o menos. Al menos algunos sistemas utilizados hoy en día no son capaces de ejecutar determinados protocolos, tales como la secuenciación del genoma completo, que proporcionan datos con un nivel de calidad suficiente y dentro de un determinado intervalo de costos.

Breve descripción

Se proporciona un sistema según la reivindicación 1 que incluye una red fluídica que tiene un canal de muestras, una cámara de reacción y un depósito. El canal de muestras está en comunicación de flujo con un orificio de muestras que está configurado para recibir una muestra biológica. El sistema también incluye un conjunto de bomba que está configurado para estar en comunicación de flujo con la red fluídica. El sistema también incluye una válvula rotatoria que tiene un canal de flujo y está configurada para girar entre la primera y la segunda posiciones de la válvula. El canal de flujo acopla de forma fluídica la cámara de reacción y el canal de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula y acopla de forma fluídica el depósito y la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula. El conjunto de bomba induce un flujo de la muestra biológica hacia la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula e induce un flujo de un componente de reacción desde el depósito hacia la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula. El sistema comprende además un conjunto de detección para detectar señales luminosas generadas por una reacción a partir de una matriz de rebajes de reacción dentro de la cámara de reacción, que comprende una matriz de guías de luz y una matriz de sensores de luz, teniendo la cámara de reacción al menos una superficie ópticamente transparente para recibir luz de iluminación desde una trayectoria óptica. Otras características y ventajas serán evidentes a partir de la descripción, los dibujos y de las reivindicaciones dependientes.

Se proporciona un método según la reivindicación 12 que incluye girar una válvula rotatoria que tiene un canal de flujo hacia una primera posición de la válvula. El canal de flujo está en comunicación de flujo con una cámara de reacción cuando está en la primera posición de la válvula. El método también puede incluir hacer fluir una muestra biológica desde un canal de muestras a través del canal de flujo y dentro de la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El método también puede incluir girar la válvula rotatoria a una segunda posición de la válvula. El canal de flujo puede acoplar de forma fluídica un primer depósito y la cámara de reacción cuando está en la segunda posición de la válvula. El método también puede incluir hacer fluir un componente de reacción desde el primer depósito hacia la cámara de reacción. El componente de reacción interactúa con la muestra biológica dentro de la cámara de reacción.

En una realización descrita en la presente memoria, pero que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un sistema que incluye un sistema de control de flujo que tiene una red fluídica y un conjunto de bomba que está en comunicación de flujo con la red fluídica. La red fluídica incluye un canal de muestras que está configurado

para recibir una muestra biológica, una pluralidad de depósitos y una cámara de reacción. El sistema también incluye una válvula rotatoria que tiene un canal de flujo. La válvula rotatoria está configurada para girar a diferentes posiciones de válvula para acoplar de forma fluidica la cámara de reacción al canal de muestras o a uno de los depósitos. El sistema también incluye un dispositivo de detección que está configurado para detectar señales luminosas de la cámara de reacción durante un protocolo de ensayo. El sistema también incluye un controlador del sistema que está configurado para controlar la válvula rotatoria y el conjunto de bomba para hacer fluir la muestra biológica desde el canal de muestras y hacia la cámara de reacción. El controlador del sistema también está configurado para controlar la válvula rotatoria, el conjunto de bomba y el dispositivo de detección durante una pluralidad de ciclos de protocolo, en donde cada uno de los ciclos de protocolo incluye: (a) girar la válvula rotatoria a una primera posición de válvula de depósito de modo que la cámara de reacción esté en comunicación de flujo con un primer depósito de la pluralidad de depósitos; (b) controlar el conjunto de bomba para inducir un flujo de un fluido desde el primer depósito a la cámara de reacción; (c) girar la válvula rotatoria a una segunda posición de válvula de depósito de modo que la cámara de reacción esté en comunicación de flujo con un segundo depósito de la pluralidad de depósitos; (d) controlar el conjunto de bomba para inducir un flujo de un fluido desde el segundo depósito a la cámara de reacción; y (e) controlar el dispositivo de detección para detectar las señales luminosas de la cámara de reacción mientras el fluido del segundo depósito fluye a través de la cámara de reacción o después de que el fluido del segundo depósito fluye a través de la cámara de reacción.

De acuerdo con una realización no reivindicada, se proporciona un método que incluye proporcionar un cuerpo microfluídico y una válvula rotatoria. El cuerpo microfluídico tiene un lado del cuerpo y una red fluidica que incluye un orificio de suministro y un orificio de alimentación. El orificio de suministro se abre hacia el lado del cuerpo. La válvula rotatoria está montada de forma giratoria en el lado del cuerpo. La válvula rotatoria tiene un primer orificio de canal, un segundo orificio de canal y un canal de flujo que se extiende entre el primer orificio de canal y el segundo orificio de canal.

El método también incluye girar la válvula rotatoria a una primera posición de la válvula en la que el primer orificio de canal está en comunicación de flujo con el orificio de suministro del cuerpo microfluídico. El método también incluye hacer fluir una muestra biológica a través del primer orificio de canal y dentro del canal de flujo cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El método también incluye girar la válvula rotatoria a una segunda posición de la válvula con la muestra biológica dentro del canal de flujo, de modo que el primer orificio de canal esté sellado por el lado del cuerpo. El método también incluye llevar a cabo una operación de termociclado para cambiar una temperatura de la muestra biológica en el canal de flujo a una temperatura seleccionada.

De acuerdo con una realización no reivindicada, se proporciona un sistema que incluye cuerpo microfluídico que tiene un lado del cuerpo y una red fluidica que incluye un orificio de suministro y un orificio de alimentación. El orificio de suministro se abre hacia el lado del cuerpo. El sistema también incluye una válvula rotatoria que está montada de forma giratoria en el lado del cuerpo. La válvula rotatoria tiene un primer orificio de canal, un segundo orificio de canal y un canal de flujo que se extiende entre el primer y el segundo orificios de canal. La válvula rotatoria está configurada para girar entre la primera y la segunda posiciones de la válvula. El primer orificio de canal está en comunicación de flujo con el orificio de suministro del cuerpo microfluídico cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El primer orificio de canal está sellado por el cuerpo microfluídico cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula. El sistema también incluye un conjunto de bomba que está configurado para inducir un flujo de un fluido a través del orificio de suministro y hacia el canal de flujo cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El sistema también incluye un termociclador que está posicionado con relación a la válvula rotatoria y que está configurado para controlar una temperatura experimentada por el fluido dentro del canal de flujo cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula.

De acuerdo con una realización no reivindicada, se proporciona un sistema que incluye cuerpo microfluídico que tiene una red fluidica que tiene un orificio de entrada, un orificio de salida y un depósito de muestras. El sistema también incluye una válvula rotatoria que está acoplada de forma giratoria al cuerpo microfluídico. La válvula rotatoria tiene un primer segmento de canal y un segundo segmento de canal. El primer segmento de canal acopla de forma fluidica el orificio de entrada y el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en una primera posición de la válvula. El segundo segmento de canal acopla de forma fluidica el orificio de salida y el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El sistema también incluye un conjunto de bomba configurado para hacer fluir un fluido a través del orificio de entrada y el primer segmento de canal hacia el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. La válvula rotatoria está configurada para moverse a una segunda posición de la válvula en la que el depósito de muestras está sellado por la válvula rotatoria. El sistema también puede incluir un termociclador que se posiciona en relación con el cuerpo microfluídico para proporcionar energía térmica al depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula.

De acuerdo con una realización no reivindicada, se proporciona un sistema que incluye cuerpo microfluídico que tiene una red fluidica que tiene un depósito de muestras y un canal de ensayo separado. El canal de ensayo se extiende entre el primer y el segundo orificios. La red fluidica también incluye un orificio de alimentación. El sistema también puede incluir un termociclador que se posiciona adyacente a un área de control térmico del cuerpo microfluídico. El canal de ensayo se extiende a través del área de control térmico. El termociclador está configurado para proporcionar energía térmica al área de control térmico. El sistema también incluye una válvula rotatoria que está acoplada de forma giratoria al cuerpo microfluídico y está configurada para moverse entre la primera y la segunda posiciones de la válvula.

5 La válvula rotatoria tiene un canal de puente y un canal de flujo separado. El canal de puente acopla de forma fluidica el depósito de muestras y el primer orificio de canal de ensayo, y el canal de flujo acopla de forma fluidica el segundo orificio de canal de ensayo y el orificio de alimentación cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. La válvula rotatoria está configurada para moverse a una segunda posición de la válvula para sellar el primer y segundo orificios del canal de ensayo.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema que está configurado para realizar al menos uno de un análisis bioquímico o la preparación de muestras.
- La Figura 2 es una vista en planta de un sistema de control de flujo que puede utilizarse con el sistema de la Figura 1.
- 10 La Figura 3 es una sección transversal de un mecanismo de válvula en un primer estado o condición, que puede utilizarse con el sistema de control de flujo de la Figura 2.
- La Figura 4 es una sección transversal de un mecanismo de válvula de la Figura 3 en un segundo estado o condición.
- La Figura 5 es una sección transversal de un mecanismo de válvula en un primer estado o condición, que puede utilizarse con el sistema de control de flujo de la Figura 2.
- 15 La Figura 6 es una sección transversal de un mecanismo de válvula de la Figura 5 en un segundo estado o condición.
- La Figura 7 es una sección transversal de un mecanismo de válvula en un primer estado o condición, que puede utilizarse con el sistema de control de flujo de la Figura 2.
- La Figura 8 es una sección transversal de un mecanismo de válvula de la Figura 7 en un segundo estado o condición.
- La Figura 9 es una sección transversal de una válvula rotatoria montada en un cuerpo microfluídico.
- 20 La Figura 10 es una vista en planta del cuerpo microfluídico de la Figura 9.
- La Figura 11 es una sección transversal de un conjunto de detección que puede utilizarse para detectar reacciones designadas desde una cámara de reacción.
- La Figura 12 es un diagrama de flujo de un método
- 25 La Figura 13 es una vista en planta de una válvula rotatoria formada que está montada de forma giratoria en un cuerpo microfluídico.
- La Figura 14 es una sección transversal de la válvula rotatoria de la Figura 13 que está montada de forma giratoria en un cuerpo microfluídico.
- Las Figuras 15A-15L ilustran distintas posiciones rotacionales de la válvula rotatoria durante distintas fases de un protocolo de ensayo.
- 30 La Figura 16 es una vista en planta de una válvula rotatoria formada
- La Figura 17 es una vista en planta de la válvula rotatoria de la Figura 16 durante un protocolo de amplificación.
- La Figura 18 es una vista en planta de una válvula rotatoria formada
- La Figura 19 es un método
- 35 La Figura 20 es una vista en perspectiva de un sistema de control de flujo formado que incluye una válvula rotatoria y un cuerpo microfluídico.
- La Figura 21 es una vista en perspectiva del sistema de control de flujo de la Figura 20 cuando la válvula rotatoria está en una posición designada para un protocolo de amplificación.
- La Figura 22 es una sección transversal aislada del sistema de control de flujo de la Figura 20.
- 40 La Figura 23 es un diagrama esquemático de un sistema que está configurado para realizar al menos uno de un análisis bioquímico o la preparación de muestras.
- La Figura 24 es una vista en planta de un sistema de control de flujo formado que utiliza canales de puente.
- La Figura 25 es una vista en perspectiva parcialmente despiezada del sistema de control de flujo de la Figura 24.
- La Figura 26 es una vista inferior en perspectiva de una válvula rotatoria

La Figura 27 es una vista lateral en perspectiva de la válvula rotatoria de la Figura 26.

La Figura 28 ilustra una sección transversal de la válvula rotatoria de la Figura 26.

La Figura 29 una sección transversal ampliada de la válvula rotatoria de la Figura 26.

Descripción detallada

5 Las realizaciones expuestas en la presente memoria pueden utilizarse para llevar a cabo reacciones designadas para la preparación de muestras y/o análisis bioquímicos. Como se emplea en esta memoria, la expresión "análisis bioquímico" puede incluir al menos uno de análisis biológico o análisis químico. La Figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema 100 que está configurado para realizar un análisis bioquímico y/o la preparación de muestras. El sistema 100 incluye un instrumento base 102 y un cartucho extraíble 104 que está configurado para conectarse de forma separable al instrumento base 102. El instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 pueden configurarse para interactuar entre sí para transportar una muestra biológica a distintas ubicaciones dentro del sistema 100, para realizar reacciones designadas que incluyen a la muestra biológica, con el fin de preparar la muestra biológica para su posterior análisis y, opcionalmente, para detectar uno o más sucesos con la muestra biológica. Los sucesos pueden ser indicativos de una reacción designada con la muestra biológica. El cartucho extraíble 104 puede ser similar a un cartucho microfluídico integrado, tal como los mostrados y descritos en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N.º 62/003.264, presentada el 27 de mayo de 2014. Las realizaciones expuestas en la presente memoria, sin embargo, no se limitan a dispositivos integrados, sino que también puede utilizarse en sistemas más grandes.

20 Aunque lo siguiente es con referencia al instrumento base 102 y al cartucho extraíble 104 como se muestra en la Figura 1, se entiende que el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 ilustran solo una realización ejemplar del sistema 100 y que existen otras realizaciones. Por ejemplo, el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 incluyen diversos componentes y características que, en conjunto, ejecutan varias operaciones para preparar la muestra biológica y/o analizar la muestra biológica. En la realización ilustrada, cada uno del instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 son capaces de llevar a cabo determinadas funciones. Se entiende, sin embargo, que el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 pueden llevar a cabo distintas funciones y/o pueden compartir tales funciones. Por ejemplo, en la realización ilustrada, el cartucho extraíble 104 está configurado para detectar las reacciones designadas utilizando un conjunto de detección (p. ej., un dispositivo de formación de imágenes). En realizaciones alternativas, el instrumento base 102 puede incluir el conjunto de detección. Como otro ejemplo, en la realización ilustrada, el instrumento base 102 es un instrumento "seco" que no proporciona, recibe o intercambiar líquidos con el cartucho extraíble 104. En realizaciones alternativas, el instrumento base 102 puede proporcionar, por ejemplo, reactivos u otros líquidos al cartucho extraíble 104, que posteriormente consume (p. ej., se utilizan en reacciones designadas) el cartucho extraíble 104.

35 Como se emplea en esta memoria, la muestra biológica puede incluir una o más sustancias biológicas o químicas, tales como nucleósidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, proteínas, enzimas, polipéptidos, anticuerpos, antígenos, ligandos, receptores, polisacáridos, hidratos de carbono, polifosfatos, nanoporos, orgánulos, capas lipídicas, células, tejidos, organismos y/o un compuesto (o compuestos) químicos biológicamente activos, tales como análogos o miméticos de las especies mencionadas anteriormente. En ciertos casos, la muestra biológica puede incluir sangre entera, líquido linfático, suero, plasma, sudor, lágrimas, saliva, esputo, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, semen, excreción vaginal, serosidad, líquido sinovial, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido pleural, trasudados, exudados, líquido quístico, bilis, orina, líquido gástrico, líquido intestinal, muestras fecales, líquidos que contienen células individuales o múltiples células, líquidos que contienen orgánulos, tejidos fluidificados, organismos fluidificados, líquidos que contienen organismos multicelulares, hisopado biológicos y lavados biológicos.

45 En algunas realizaciones, la muestra biológica puede incluir un material añadido, tal como agua, agua desionizada, soluciones salinas, soluciones ácidas, soluciones básicas, soluciones de detergente y/o tampones de pH. El material añadido también puede incluir reactivos que se utilizarán durante el protocolo de ensayo designado para realizar las reacciones bioquímicas. Por ejemplo, los líquidos añadidos pueden incluir material para realizar múltiples ciclos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la muestra biológica.

50 Debe entenderse, sin embargo, que la muestra biológica que se analiza puede estar en una forma o estado distinto que la muestra biológica cargada en el sistema 100. Por ejemplo, la muestra biológica cargada en el sistema 100 puede incluir sangre entera o saliva que se trata posteriormente (p. ej., mediante procedimientos de separación o amplificación) para proporcionar ácidos nucleicos preparados. Después, el sistema 100 puede analizar (p. ej., cuantificar mediante PCR o secuenciar mediante SPS) los ácidos nucleicos preparados. Por consiguiente, cuando la expresión "muestra biológica" se utiliza al describir una primera operación, tal como una PCR, y se utiliza nuevamente al describir una segunda operación posterior, tal como una secuenciación, se entiende que la muestra biológica en la segunda operación puede modificarse con respecto a la muestra biológica de antes o durante la primera operación. Por ejemplo, se puede llevar a cabo una etapa de secuenciación (p. ej., SPS) sobre ácidos nucleicos de amplicones que se produjeron a partir de ácidos nucleicos molde que se amplificaron en una etapa de amplificación anterior (p. ej., una PCR). En este caso, los amplicones son copias de los moldes y los amplicones están presentes en mayor cantidad en comparación con la cantidad de los moldes.

- 5 En algunas realizaciones, el sistema 100 puede preparar automáticamente una muestra para el análisis bioquímico basado en una sustancia proporcionada por el usuario (p. ej., sangre entera o saliva). Sin embargo, en otras realizaciones, el sistema 100 puede analizar muestras biológicas que están preparadas de forma parcial o preliminar para el análisis por parte del usuario. Por ejemplo, el usuario puede proporcionar una solución que incluya ácidos nucleicos que ya estaban aislados y/o amplificados de sangre entera.
- 10 Como se emplea en esta memoria, una "reacción designada" incluye un cambio en al menos una propiedad (o cualidad) química, eléctrica, física u óptica de un analito de interés. En realizaciones particulares, la reacción designada es un suceso de unión asociativo (p. ej., incorporación de una biomolécula marcada de forma fluorescente con el analito de interés). La reacción designada puede ser un suceso de unión disociativo (p. ej., liberación de una biomolécula marcada de forma fluorescente a partir del analito de interés). La reacción designada puede ser una transformación química, cambio químico o interacción química. La reacción designada también puede ser un cambio en las propiedades eléctricas. Por ejemplo, la reacción designada puede ser un cambio en la concentración de iones en una solución. Las reacciones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, reacciones químicas como la reducción, oxidación, adición, eliminación, reordenamiento, esterificación, amidación, eterificación, ciclación o sustitución; interacciones de unión en las que un primer producto químico se une a un segundo producto químico; reacciones de disociación en las que dos o más productos químicos se separan entre sí; fluorescencia, luminiscencia, bioluminiscencia, quimioluminiscencia y reacciones biológicas, tales como replicación de ácidos nucleicos, amplificación de ácidos nucleicos, hibridación de ácidos nucleicos, ligamiento de ácidos nucleicos, fosforilación, catálisis enzimática, unión a receptor o unión a ligando. La reacción designada también puede ser la adición o eliminación de un protón, por ejemplo, detectable como un cambio en el pH de una solución circundante o entorno. Una reacción designada adicional puede ser detectar el flujo de iones a través de una membrana (p. ej., membrana de bicapa natural o sintética), por ejemplo, a medida que los iones fluyen a través de una membrana, la corriente se interrumpe y se puede detectar la interrupción. La detección de campo de etiquetas cargadas también se puede usar, como se usa la detección térmica y otras técnicas de detección analíticas conocidas en la técnica.
- 15 En realizaciones particulares, la reacción designada incluye la incorporación de una molécula marcada con fluorescencia a un analito. El analito puede ser un oligonucleótido y la molécula marcada con fluorescencia puede ser un nucleótido. La reacción designada se puede detectar cuando una luz de excitación se dirige hacia el oligonucleótido que tiene el nucleótido marcado, y el fluoróforo emite una señal fluorescente detectable. En realizaciones alternativas, la fluorescencia detectada es el resultado de quimioluminiscencia o bioluminiscencia. Una reacción designada también puede aumentar la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (o de Förster) (FRET, siglas del inglés *fluorescence resonance energy transfer*), por ejemplo, acercando un fluoróforo donante a un fluoróforo aceptor, disminuir la FRET separando fluoróforos donantes y aceptores, aumentar la fluorescencia separando un extintor de un fluoróforo o disminuir la fluorescencia mediante la colocalización de un inhibidor y un fluoróforo.
- 20 Como se emplea en esta memoria, un "componente de reacción" incluye cualquier sustancia que pueda utilizarse para obtener una reacción designada. Por ejemplo, los componentes de reacción incluyen reactivos, catalizadores tales como enzimas, reactantes para la reacción, muestras, productos de la reacción, otras biomoléculas, sales, cofactores metálicos, agentes quelantes y soluciones tampón (p. ej., tampón de hidrogenación). Los componentes de reacción pueden suministrarse, individualmente en soluciones o combinados en una o más mezclas, en diversas ubicaciones en una red fluida. Por ejemplo, un componente de reacción puede suministrarse en una cámara de reacción en que la muestra biológica está inmovilizada. Los componentes de reacción pueden interactuar directa o indirectamente con la muestra biológica. En algunas realizaciones, el cartucho extraíble 104 se precarga con uno o más de los componentes de reacción que son necesarios para llevar a cabo un protocolo de ensayo designado. La precarga puede tener lugar en una ubicación (p. ej., una instalación de fabricación) antes de que un usuario reciba el cartucho 104 (p. ej., en la instalación de un cliente).
- 25 En algunas realizaciones, el instrumento base 102 puede configurarse para interactuar con un cartucho extraíble 104 por sesión. Después de la sesión, el cartucho extraíble 104 puede reemplazarse por otro cartucho extraíble 104. En otras realizaciones, el instrumento base 102 puede configurarse para interactuar con más de un cartucho extraíble 104 por sesión. Como se emplea en esta memoria, el término "sesión" incluye llevar a cabo al menos uno de preparación de muestras y/o protocolo de análisis bioquímico. La preparación de muestras puede incluir la separación, aislamiento, modificación y/o amplificación de uno o más componentes de la muestra biológica, para que la muestra biológica preparada sea adecuada para el análisis. En algunas realizaciones, una sesión puede incluir actividad continua en la que se realizan una serie de reacciones controladas hasta que (a) se haya realizado un número designado de reacciones, (b) se haya detectado un número designado de sucesos, (c) haya transcurrido un período designado de tiempo del sistema, (d) la relación señal/ruido se ha reducido a un umbral designado; (e) se haya identificado un componente diana; (f) se haya detectado una falla o mal funcionamiento del sistema; y/o (g) uno o más de los recursos para realizar las reacciones se hayan agotado. Alternativamente, una sesión puede incluir pausar la actividad del sistema por un período de tiempo (p. ej., minutos, horas, días, semanas) y después completar la sesión hasta que tenga lugar al menos uno de (a)-(g).
- 30 Un protocolo de ensayo puede incluir una secuencia de operaciones para realizar las reacciones designadas, detectar las reacciones designadas y/o analizar las reacciones designadas. En conjunto, el cartucho extraíble 104 y el instrumento base 102 pueden incluir los componentes que son necesarios para ejecutar las distintas operaciones. Las operaciones de un protocolo de ensayo pueden incluir operaciones fluidas, operaciones de control térmico,

operaciones de detección y/u operaciones mecánicas. Una operación fluidica incluye controlar el flujo de fluido (p. ej., líquido o gas) a través del sistema 100, lo que puede ser accionado por el instrumento base 102 y/o por el cartucho extraíble 104. Por ejemplo, una operación fluidica puede incluir controlar una bomba para inducir el flujo de la muestra biológica o de un componente de reacción hacia una cámara de reacción. Una operación de control térmico puede incluir controlar una temperatura de una parte designada del sistema 100. A modo de ejemplo, una operación de control térmico puede incluir elevar o reducir la temperatura de una zona de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) donde se almacena un líquido que incluye la muestra biológica. Una operación de detección puede incluir controlar la activación de un detector o verificar la actividad del detector para detectar propiedades predeterminadas, cualidades o características de la muestra biológica. Como ejemplo, la operación de detección puede incluir la captura de imágenes de un área designada que incluya la muestra biológica, para detectar emisiones fluorescentes del área designada. La operación de detección puede incluir controlar una fuente de luz para iluminar la muestra biológica o controlar un detector para observar la muestra biológica. Una operación mecánica puede incluir controlar un movimiento o posición de un componente designado. Por ejemplo, una operación mecánica puede incluir controlar un motor para mover un componente de control de válvula en el instrumento base 102, que conecta operativamente una válvula móvil en el cartucho extraíble 104. En algunos casos, puede tener lugar de forma simultánea una combinación de operaciones distintas. Por ejemplo, el detector puede capturar imágenes de la cámara de reacción a medida que la bomba controla el flujo de fluido a través de la cámara de reacción. En algunos casos, pueden tener lugar de forma simultánea distintas operaciones dirigidas a distintas muestras biológicas. Por ejemplo, puede estar sometiéndose a amplificación (p. ej., PCR) una primera muestra biológica mientras que una segunda muestra biológica puede estar sometiéndose a detección.

Elementos fluidicos similares o idénticos (p. ej., canales, orificios, depósitos, etc.) pueden denominarse de manera diferente para distinguir más fácilmente los elementos fluidicos. Por ejemplo, los orificios pueden denominarse orificios de depósito, orificios de suministro, orificios de red, orificio de alimentación, etc. Se entiende que dos o más elementos fluidicos que se denominan de manera distinta (p. ej., canal de depósito, canal de muestra, canal de flujo, canal de puente) no precisan que los elementos fluidicos sean estructuralmente distintos. Además, las reivindicaciones pueden modificarse para añadir tales denominaciones, para distinguir más fácilmente tales elementos fluidicos en ellas.

Un "líquido", como se emplea en esta memoria, es una sustancia que es relativamente incompresible y tiene la capacidad de fluir y adaptarse a la forma de un recipiente o un canal que contenga la sustancia. Un líquido puede tener una base acuosa e incluir moléculas polares que presenten tensión superficial que mantiene unido el líquido. Un líquido también puede incluir moléculas no polares, tal como en una sustancia a base de aceite o no acuosa. Se entiende que las referencias a un líquido en la presente solicitud pueden incluir un líquido que se formó a partir de la combinación de dos o más líquidos. Por ejemplo, soluciones de reactivos distintas pueden combinarse más tarde para realizar las reacciones designadas.

El cartucho extraíble 104 está configurado para conectarse de forma separable o acoplarse de manera extraíble al instrumento base 102. Como se emplea en esta memoria, cuando las expresiones "conectado de forma separable" o "acoplado de forma extraíble" (o similares) se utilizan para describir una relación entre un cartucho extraíble y un instrumento base, las expresiones pretende significar que una conexión entre el cartucho extraíble y el instrumento base es fácilmente separable sin destruir el instrumento base. Por consiguiente, el cartucho extraíble puede conectarse de forma separable al instrumento base de manera eléctrica, de modo que los contactos eléctricos del instrumento base no se destruyan. El cartucho extraíble puede conectarse de forma separable al instrumento base de manera mecánica, de modo que las características del instrumento base que contienen al cartucho extraíble no se destruyan. El cartucho extraíble puede conectarse de forma separable al instrumento base de manera fluidica, de modo que los orificios del instrumento base no se destruyan. El instrumento base no se considera "destruido" por ejemplo, si solo se precisa un ajuste simple del componente (p. ej., realinear) o un reemplazo simple (p. ej., reemplazar una boquilla). Los componentes (p. ej., el cartucho extraíble 104 y el instrumento base 102) pueden separarse fácilmente cuando los componentes pueden separarse entre sí sin un esfuerzo excesivo o una cantidad significativa de tiempo dedicada a separar los componentes. En algunas realizaciones, el cartucho extraíble 104 y el instrumento base 102 pueden separarse fácilmente sin destruir ni el cartucho extraíble 104 ni el instrumento base 102.

En algunas realizaciones, el cartucho extraíble 104 puede modificarse permanentemente o dañarse parcialmente durante una sesión con el instrumento base 102. Por ejemplo, los recipientes que contienen líquidos pueden incluir cubiertas de papel de aluminio que se perforan para permitir que el líquido fluya a través del sistema 100. En tales realizaciones, las cubiertas de papel de aluminio pueden dañarse de modo que puede ser necesario reemplazar el recipiente dañado por otro recipiente. En realizaciones particulares, el cartucho extraíble 104 es un cartucho desechable de forma que el cartucho extraíble 104 puede reemplazarse y opcionalmente desecharse después de un solo uso.

En otras realizaciones, el cartucho extraíble 104 puede utilizarse durante más de una sesión mientras está conectado con el instrumento base 102 y/o puede retirarse del instrumento base 102, recargarse con reactivos, y reconectarse al instrumento base 102 para realizar reacciones designadas adicionales. Por consiguiente, en algunos casos el cartucho extraíble 104 puede renovarse, de forma que el mismo cartucho extraíble 104 pueda utilizarse con distintos materiales fungibles (p. ej., componentes de reacción y muestras biológicas). La renovación puede llevarse a cabo en una instalación de fabricación después de que el cartucho se haya extraído de un instrumento base ubicado en la instalación de un cliente.

Como se muestra en la Figura 1, el cartucho extraíble 104 incluye una red fluídica 106 que puede contener y dirigir fluidos (p. ej., líquidos o gases) a través de la misma. La red fluídica 106 incluye una pluralidad de elementos fluídicos interconectados con capacidad de almacenar un fluido y/o de permitir que un fluido fluya a través de la misma. Los ejemplos no limitantes de elementos fluídicos incluyen canales, orificios de canales, cavidades, módulos de almacenamiento, depósitos de los módulos de almacenamiento, cámaras de reacción, depósitos de residuos, cámaras de detección, cámaras multipropósito para reacción y detección, y similares. Los elementos fluídicos pueden estar acoplados de forma fluídica entre sí de una manera designada, de forma que el sistema 100 sea capaz de llevar a cabo la preparación y/o el análisis de la muestra.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "acoplado de forma fluídica" (o término similar) se refiere a dos regiones espaciales que se conectan entre sí de forma que un líquido o gas puede dirigirse entre las dos regiones espaciales. En algunos casos, el acoplamiento fluídico permite que un fluido se dirija hacia adelante y hacia atrás entre las dos regiones espaciales. En otros casos, el acoplamiento fluídico es unidireccional de forma que solo hay una dirección de flujo entre las dos regiones espaciales. Por ejemplo, un depósito de ensayo puede estar acoplado de forma fluídica con un canal de forma que un líquido pueda transportarse al canal desde el depósito de ensayo. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede no ser posible dirigir el fluido en el canal de regreso al depósito de ensayo. En realizaciones particulares, la red fluídica 106 está configurada para recibir una muestra biológica y dirigir la muestra biológica a través de la preparación de la muestra y/o el análisis de la muestra. La red fluídica 106 puede dirigir la muestra biológica y otros componentes de reacción a un depósito de residuos.

Una o más realizaciones pueden incluir retener la muestra biológica (p. ej., ácido nucleico molde) en una ubicación designada donde se analiza la muestra biológica. Como se emplea en esta memoria, el término "retenido" cuando se usa con respecto a una muestra biológica, incluye unir sustancialmente la muestra biológica a una superficie o confinar la muestra biológica dentro de un espacio designado. Como se emplea en esta memoria, el término "inmovilizado", cuando se usa con respecto a una muestra biológica, incluye unir sustancialmente la muestra biológica a una superficie en o sobre un soporte sólido. La inmovilización puede incluir unir la muestra biológica a la superficie a nivel molecular. Por ejemplo, una muestra biológica puede inmovilizarse en una superficie de un sustrato utilizando técnicas de adsorción que incluyen interacciones no covalentes (p. ej., fuerzas electrostáticas, de van der Waals y deshidratación de interfaces hidrófobas) y técnicas de unión covalente donde los grupos funcionales o enlazadores facilitan la unión de la muestra biológica a la superficie. La inmovilización de una muestra biológica en la superficie de un sustrato puede basarse en las propiedades de la superficie del sustrato, del medio líquido que transporta la muestra biológica y las propiedades de la propia muestra biológica. En algunos casos, una superficie de sustrato puede funcionalizarse (p. ej., modificarse química o físicamente) para facilitar la inmovilización de la muestra biológica en la superficie del sustrato. En primer lugar, la superficie del sustrato puede modificarse para tener grupos funcionales unidos a la superficie. Después, los grupos funcionales pueden unirse a la muestra biológica para inmovilizar la muestra biológica sobre los mismos. En algunos casos, se puede inmovilizar una muestra biológica en una superficie a través de un gel, por ejemplo, como se describe en las pub. de patentes de Estados Unidos N.º 201 1/0059865 A1 y 2014/0079923 A1.

En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden inmovilizarse en una superficie y amplificarse utilizando amplificación de puente. Se describen métodos útiles de amplificación de puente, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N.º 5.641.658; documento WO 07/010251, patente de Estados Unidos N.º 6.090.592; pub. de patente de Estados Unidos N.º 2002/0055100 A1; patente de Estados Unidos N.º 7.1 15.400; pub. de patente de Estados Unidos N.º 2004/0096853 A1; pub. de patente de Estados Unidos N.º 2004/0002090 A1; pub. de patente de Estados Unidos N.º 2007/0128624 A1; y pub. de patente de Estados Unidos N.º 2008/0009420 A1. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos sobre una superficie es la amplificación por círculo rodante (RCA, siglas de *rolling circle amplification*), por ejemplo, utilizando los métodos expuestos con más detalle a continuación. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse utilizando una o más parejas de cebadores. Por ejemplo, uno de los cebadores puede estar en solución y el otro cebador puede inmovilizarse en la superficie (p. ej., unido en el 5'). A modo de ejemplo, una molécula de ácido nucleico puede hibridar con uno de los cebadores sobre la superficie, seguido de la extensión del cebador inmovilizado para producir una primera copia del ácido nucleico. Después, el cebador en solución hibrida con la primera copia del ácido nucleico que puede extenderse utilizando la primera copia del ácido nucleico como molde. Opcionalmente, después de que se produce la primera copia del ácido nucleico, la molécula de ácido nucleico original puede hibridar con un segundo cebador inmovilizado sobre la superficie y puede extenderse al mismo tiempo o después de que se extienda el cebador en solución. En cualquier realización, rondas repetidas de extensión (p. ej., amplificación) utilizando el cebador inmovilizado y el cebador en solución proporcionan múltiples copias del ácido nucleico. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede estar confinada dentro de un espacio predeterminado con componentes de reacción que están configurados para utilizarse durante la amplificación de la muestra biológica (p. ej., PCR).

Una o más realizaciones expuestas en la presente memoria pueden configurarse para ejecutar un protocolo de ensayo que es, o incluye, un protocolo de amplificación (o PCR). Durante el protocolo de amplificación, se puede cambiar la temperatura de la muestra biológica dentro de un depósito o canal para amplificar la muestra biológica (p. ej., ADN de la muestra biológica). A modo de ejemplo, la muestra biológica puede experimentar (1) una fase de precalentamiento de aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 75 segundos; (2) una fase de desnaturalización de aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 15 segundos; (3) una fase de apareamiento-extensión de aproximadamente 59 °C durante aproximadamente 45 segundos; y (4) una fase de mantenimiento de la temperatura de aproximadamente 72 °C durante aproximadamente 60 segundos. Las realizaciones pueden ejecutar múltiples

ciclos de amplificación. Cabe señalar que el ciclo anterior describe solo una realización particular y que las realizaciones alternativas pueden incluir modificaciones al protocolo de amplificación. Los métodos y sistemas expuestos en la presente memoria pueden usar matrices que tienen casillas a cualquiera de una diversidad de densidades que incluyen, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 casillas/cm², 100 casillas/cm², 500 casillas/cm², 1 000 casillas/cm², 5 000 casillas/cm², 10.000 casillas/cm², 50.000 casillas/cm², 100.000 casillas/cm², 1.000.000 casillas/cm², 5.000.000 casillas/cm², o más. Los métodos y aparatos expuestos en la presente memoria pueden incluir componentes o dispositivos de detección que tienen una resolución que es al menos suficiente para resolver casillas individuales en una o más de estas densidades ejemplificadas.

En la realización ilustrada, el cartucho extraíble 104 incluye una carcasa de cartucho 110 que tiene una pluralidad de lados de carcasa 111-114. Los lados de carcasa 111-114 incluyen lados que no encajan 111-113 y un lado de encaje 114. El lado de encaje 114 está configurado para conectarse al instrumento base 102. En la realización ilustrada, la carcasa del cartucho 110 forma una estructura sustancialmente unitaria. En realizaciones alternativas, la carcasa del cartucho 110 puede construirse mediante uno o más subcomponentes que combina un usuario del sistema 100. Los subcomponentes pueden combinarse antes de que el cartucho extraíble 104 se conecte de forma separable al instrumento base 102 o después de que uno de los subcomponentes se conecte de forma separable al instrumento base 102. Por ejemplo, un primer módulo de almacenamiento 150 puede estar contenido en una primera subcarcasa (no se muestra) y el resto del cartucho extraíble 104 (p. ej., red fluidica y dispositivo de formación de imágenes) puede incluir una segunda subcarcasa (no se muestra). La primera y segunda subcarcasas se pueden combinar para formar la carcasa del cartucho 110.

La red fluidica 106 está contenida en la carcasa del cartucho 110 e incluye una pluralidad de orificios de muestras 116 que se abren al lado que no encaja 112. En realizaciones alternativas, los orificios de muestras 116 pueden estar ubicados a lo largo de los lados que no encajan 111 o 113, o pueden estar ubicados a lo largo del lado de encaje 114. Cada uno de los orificios de muestras 116 está configurado para recibir una muestra biológica. Únicamente a modo de ejemplo, la muestra biológica puede ser sangre entera o saliva. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser ácidos nucleicos y otros materiales (p. ej., reactivos, tampones, etc.) para realizar PCR. Aunque en la Figura 1 se muestran tres orificios de muestras 116, las realizaciones pueden incluir solo un orificio de muestras, dos orificios de muestras o más de tres orificios de muestras.

La red fluidica 106 también incluye un orificio 118 de acoplamiento fluidico que se abre al lado de encaje 114 y está expuesto a un exterior de la carcasa del cartucho 110. El orificio de acoplamiento fluidico 118 está configurado para acoplarse de forma fluidica a una bomba de sistema 119 del instrumento base 102. El orificio de acoplamiento fluidico 118 está en comunicación de flujo con un canal de bomba 133 que es parte de la red fluidica 106. Durante el funcionamiento del sistema 100, la bomba de sistema 119 está configurada para proporcionar una presión negativa para inducir un flujo de fluido a través del canal de bomba 133 y a través del resto de la red fluidica 106. Por ejemplo, la bomba de sistema 119 puede inducir el flujo de la muestra biológica desde el orificio de muestras 116 hasta una región de preparación de muestras 132, en donde la muestra biológica puede prepararse para el análisis posterior. La bomba de sistema 119 puede inducir el flujo de la muestra biológica desde la región de preparación de muestras 132 hasta una cámara de reacción 126, en donde se realizan las operaciones de detección para obtener datos (p. ej., datos de formación de imágenes) de la muestra biológica. La bomba de sistema 119 también puede inducir el flujo de fluido desde los depósitos 151, 152 de un módulo de almacenamiento 150 hasta la cámara de reacción 126. Después de realizar las operaciones de detección, la bomba de sistema 119 puede inducir el flujo del fluido hacia un depósito de residuos 128.

Además de la red fluidica 106, el cartucho extraíble 104 puede incluir una o más interfaces mecánicas 117 que pueden ser controladas por el instrumento base 102. Por ejemplo, el cartucho extraíble 104 puede incluir un conjunto de válvula 120 que tiene una pluralidad de válvulas de control de flujo 121-123 que están acopladas operativamente a la red fluidica 106. Cada una de las válvulas de control de flujo 121-123 puede representar una interfaz mecánica 117 que es controlada por el instrumento base 102. Por ejemplo, las válvulas de control de flujo 121-123 pueden activarse selectivamente o controlarse mediante el instrumento base 102, junto con la activación selectiva de la bomba de sistema 119, para controlar un flujo de fluido dentro de la red fluidica 106.

Por ejemplo, en la realización ilustrada, la red fluidica 106 incluye un canal de muestras 131 que está inmediatamente aguas abajo y en comunicación de flujo con los orificios de muestras 116. En la Figura 1 solo muestra un único canal de muestras 131, pero realizaciones alternativas pueden incluir múltiples canales de muestras 131. El canal de muestras 131 puede incluir la región de preparación de muestras 132. El conjunto de válvula 120 incluye un par de válvulas de canal 121, 122, que también puede denominarse válvulas de control de flujo. Las válvulas de canal 121, 122 pueden activarse selectivamente mediante el instrumento base 102 para impedir o bloquear el flujo del fluido a través del canal de muestras 131. En realizaciones particulares, las válvulas de canal 121, 122 pueden activarse para formar un sello que retenga un volumen designado de líquido dentro de la región de preparación de muestras 132 del canal de muestras 131. El volumen designado dentro de la región de preparación de muestras 132 puede incluir la muestra biológica.

El conjunto de válvula 120 también puede incluir una válvula móvil 123. La válvula móvil 123 tiene un cuerpo de válvula 138 que puede incluir al menos un canal de flujo 140 que se extiende entre los orificios correspondientes. El cuerpo de válvula 138 es capaz de moverse entre distintas posiciones para alinear los orificios con los orificios

correspondientes de la red fluidica 106. Por ejemplo, una posición de la válvula móvil 123 puede determinar el tipo de fluido que fluye hacia la cámara de reacción 126. En una primera posición, la válvula móvil 123 puede alinearse con un orificio correspondiente del canal de muestras 131 para proporcionar la muestra biológica a la cámara de reacción 126. En una segunda posición, la válvula móvil 123 puede alinearse con uno o más orificios correspondientes de canales de depósito 161, 162 que están en comunicación de flujo con los depósitos 151, 152, respectivamente, del módulo de almacenamiento 150. Cada depósito 151, 152 está configurado para almacenar un componente de reacción que puede utilizarse para realizar las reacciones designadas. Los canales de depósito 161, 162 están ubicados aguas abajo y en comunicación de flujo con los depósitos 151, 152, respectivamente. En algunas realizaciones, la válvula móvil 123 puede moverse, por separado, a distintas posiciones para alinearse con los orificios correspondientes de los canales de depósito.

En la realización ilustrada, la válvula móvil 123 es una válvula rotatoria (o válvula giratoria) que está configurada para girar alrededor de un eje 142. La válvula móvil 123 puede ser similar a la válvula rotatoria 216 (mostrada en la Figura 2). Sin embargo, debe entenderse que realizaciones alternativas pueden incluir válvulas móviles que no giran a posiciones distintas. En tales realizaciones, la válvula móvil puede deslizarse en una o más direcciones lineales para alinearse los orificios correspondientes. Las válvulas rotatorias y las válvulas de movimiento lineal expuestas en la presente memoria pueden ser similares a los aparatos descritos en la Solicitud internacional N.º PCT/US2013/032309, presentada el 15 de marzo de 2013.

En algunas realizaciones, la muestra biológica está iluminada por una fuente de luz 158 del instrumento base 102. Alternativamente, la fuente de luz 158 puede incorporarse con el cartucho extraíble 104. Por ejemplo, la muestra biológica puede incluir uno o más fluoróforos que proporcionan emisiones de luz cuando se excitan mediante una luz que tiene una longitud de onda adecuada. En la realización ilustrada, el cartucho extraíble 104 tiene una trayectoria óptica 154. La trayectoria óptica 154 está configurada para permitir que la luz de iluminación 156 de la fuente de luz 158 del instrumento base 102 incida en la muestra biológica dentro de la cámara de reacción 126. Por lo tanto, la cámara de reacción tiene uno o más lados o ventanas ópticamente transparentes. La trayectoria óptica 154 puede incluir uno o más elementos ópticos, tales como lentes, reflectores, líneas de fibra óptica y similares, que dirigen activamente la luz de iluminación 156 a la cámara de reacción 126. En una realización ejemplar, la fuente de luz 158 puede ser un diodo emisor de luz (LED). Sin embargo, en realizaciones alternativas, la fuente de luz 158 puede incluir otros tipos de dispositivos generadores de luz, tales como láseres o lámparas.

En algunas realizaciones, el conjunto de detección 108 incluye un detector de formación de imágenes 109 y la cámara de reacción 126. El detector de formación de imágenes 109 está configurado para detectar reacciones designadas dentro de la cámara de reacción 126. En algunas realizaciones, el detector de formación de imágenes 109 puede posicionarse en relación a la cámara de reacción 126 para detectar señales luminosas (p. ej., absorbanza, reflexión/refracción, o emisiones de luz) desde la cámara de reacción 126. El detector de formación de imágenes 109 puede incluir uno o más dispositivos de formación de imágenes, tal como una cámara de dispositivo de carga acoplada (CCD, siglas de *dispositivo de carga acoplada*) o un generador de imágenes de semiconductor complementario de metal óxido (CMOS, siglas de *complementary-metal-oxide semiconductor*). En algunas realizaciones, el detector de formación de imágenes 109 puede detectar señales luminosas emitidas por quimioluminiscencia. Aun así, en otras realizaciones adicionales, el conjunto de detección 108 puede no estar limitado a aplicaciones de formación de imágenes. Por ejemplo, el conjunto de detección 108 puede ser uno o más electrodos que detectan una propiedad eléctrica de un líquido.

Como se expone en la presente memoria, el instrumento base 102 está configurado para conectarse operativamente al cartucho extraíble 104 y controlar diversas operaciones dentro del cartucho extraíble 104, para realizar las reacciones designadas y/u obtener datos de la muestra biológica. Para este fin, el lado de encaje 114 está configurado para permitir o dejar que el instrumento base 102 controle el funcionamiento de uno o más componentes del cartucho extraíble 104. Por ejemplo, el lado de encaje 114 puede incluir una pluralidad de aberturas de acceso 171-173 que permiten que las válvulas 121-123 sean controladas por el instrumento base 102. El lado de encaje 114 también puede incluir una abertura de acceso 174 que está configurada para recibir un termociclador 186 (p. ej., un bloque térmico o de transferencia de calor) del instrumento base 102. En la realización ilustrada, el termociclador 186 es un bloque térmico. La abertura de acceso 174 se extiende a lo largo del canal de muestras 131. Como se muestra, las aberturas de acceso 171-174 se abren hacia el lado de encaje 114.

En algunas realizaciones, la red fluidica 106 y el conjunto de válvula 123 pueden constituir un sistema de control de flujo 164. El sistema de control de flujo 164 puede incluir los componentes que cooperan para controlar el flujo de uno o más fluidos a través del sistema 100 o, más específicamente, el cartucho extraíble 104, para ejecutar una o más operaciones designadas. En otras realizaciones el sistema de control de flujo 164 puede incluir componentes adicionales, tales como la bomba de sistema 119. El sistema de control de flujo 164 puede ser similar o idéntico al sistema de control de flujo 200 (mostrado en la Figura 2).

El instrumento base 102 tiene un lado de control 198 configurado para conectar de forma separable el lado de encaje 114 del cartucho extraíble 104. El lado de encaje 114 del cartucho extraíble 104 y el lado de control 198 del instrumento base 102 pueden definir colectivamente una interfaz del sistema 195. La interfaz del sistema 195 representa un límite común entre el cartucho extraíble 104 y el instrumento base 102 a través del cual el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 están conectados operativamente. Más específicamente, el instrumento base 102 y el cartucho extraíble

104 están conectados operativamente a lo largo de la interfaz del sistema 195 de modo que el instrumento base 102 puede controlar diversas características del cartucho extraíble 104 a través del lado de encaje 114. Por ejemplo, el instrumento base 102 puede tener uno o más componentes controlables que controlan los componentes correspondientes del cartucho extraíble 104.

5 En algunas realizaciones, el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 están acoplados de operativamente de forma que el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 están fijados entre sí en la interfaz del sistema 195 con al menos uno de un acoplamiento eléctrico, acoplamiento térmico, acoplamiento óptico, acoplamiento de válvula o acoplamiento fluídico, establecido a través de la interfaz del sistema 195. En la realización ilustrada, el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 están configurados para tener un acoplamiento eléctrico, un acoplamiento térmico, un acoplamiento de válvula y un acoplamiento óptico. Más específicamente, el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 pueden comunicar datos y/o energía eléctrica a través del acoplamiento eléctrico. El instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 pueden transmitir energía térmica uno al otro a través del acoplamiento térmico, y el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 pueden comunicar señales luminosas (p. ej., la luz de iluminación) a través del acoplamiento óptico.

15 En la realización ilustrada, la interfaz del sistema 195 es una interfaz unilateral 195. Por ejemplo, el lado de control 198 y el lado de la carcasa 114 son generalmente planos y están orientados en direcciones opuestas. La interfaz del sistema 195 tiene una sola cara, de forma que el cartucho extraíble 104 y el instrumento base 102 están acoplados operativamente entre sí solo a través del lado de encaje 114 y el lado de control 198. En realizaciones alternativas, la interfaz del sistema puede ser una interfaz multilateral. Por ejemplo, al menos 2, 3, 4 o 5 lados de un cartucho extraíble pueden ser lados de encaje que están configurados para acoplarse con un instrumento base. Los lados múltiples pueden ser planos y pueden estar dispuestos de forma ortogonal u estar opuestos entre sí (p. ej., rodeando todo o parte de un volumen rectangular).

25 Para controlar las operaciones del cartucho extraíble 104, el instrumento base 102 puede incluir accionadores de válvula 181-183 que están configurados para conectar operativamente las válvulas de control de flujo 121-123, un termociclador 186 que está configurado para proporcionar y/o eliminar energía térmica de la región de preparación de muestras 132, y una matriz de contacto 188 de contactos eléctricos. El instrumento base 102 también puede incluir la fuente de luz 158 posicionada a lo largo del lado de control 198. El instrumento base 102 también puede incluir la bomba de sistema 119, que tiene un orificio de control 199 posicionado a lo largo del lado de control 198.

30 El sistema 100 también puede incluir un mecanismo de bloqueo 176. En la realización ilustrada, el mecanismo de bloqueo 176 incluye un elemento de agarre giratorio 177 que está configurado para enganchar un elemento de enganche del elemento de agarre 178 del cartucho extraíble 104. Alternativamente, el cartucho extraíble 104 puede incluir el elemento agarre giratorio 177 y el instrumento base 102 puede incluir el elemento de enganche del elemento de agarre 178. Cuando el cartucho extraíble 104 está montado en el instrumento base 102, el elemento de agarre 177 puede girarse y enganchar el elemento de enganche del elemento de agarre 178. Un efecto de leva generado por el mecanismo de bloqueo 176 puede empujar o dirigir el cartucho extraíble 104 hacia el instrumento base 102 para fijar el cartucho extraíble 104 al mismo.

35 El instrumento base 102 puede incluir una interfaz de usuario 125 que está configurada para recibir entradas del usuario para realizar un protocolo de ensayo designado y/o está configurada para comunicar información al usuario con respecto al ensayo. La interfaz de usuario 125 puede incorporarse con el instrumento base 102. Por ejemplo, la interfaz de usuario 125 puede incluir una pantalla táctil que esté unida a una carcasa del instrumento base 102 y que esté configurada para identificar un toque del usuario y una ubicación del toque en relación con la información presentada en la pantalla táctil. Alternativamente, la interfaz de usuario 125 puede estar ubicada de forma remota con respecto al instrumento base 102.

45 El instrumento base 102 también puede incluir un controlador de sistema 180 que esté configurado para controlar el funcionamiento de al menos uno de los accionadores de válvula 181-183, el termociclador 186, la matriz de contactos 188, la fuente de luz 158 o la bomba de sistema 119. El controlador del sistema 180 se ilustra conceptualmente como una colección de módulos de circuitería, pero puede implementarse utilizando cualquier combinación de placas de hardware específicas, DSP, procesadores, etc. Alternativamente, el controlador del sistema 180 puede implementarse utilizando un ordenador personal fabricado en serie con un único procesador o múltiples procesadores, estando las operaciones funcionales distribuidas entre los procesadores. Como una opción adicional, los módulos de circuitería descritos a continuación pueden implementarse utilizando una configuración híbrida en la que determinadas funciones modulares se llevan utilizando hardware específico, mientras que las funciones modulares restantes se llevan cabo utilizando un ordenador personal fabricado en serie y similares.

55 El controlador del sistema 180 puede incluir una pluralidad de módulos de circuitería 190-193 que están configurados para controlar el funcionamiento de determinados componentes del instrumento base 102 y/o el cartucho extraíble 104. Por ejemplo, el módulo de circuitería 190 puede ser un módulo de control de flujo 190 que esté configurado para controlar el flujo de fluidos a través de la red fluídica 106. El módulo de control de flujo 190 puede estar encajado operativamente en los accionadores de válvula 181-183 y la bomba de sistema 119. El módulo de control de flujo 190 puede activar selectivamente los accionadores de válvula 181-183 y la bomba de sistema 119 para inducir el flujo de fluido a través de una o más trayectorias y/o bloquear el flujo de fluido a través de una o más trayectorias.

60

Únicamente a modo de ejemplo, el accionador de válvula 183 puede conectar de forma giratoria una válvula móvil 123. El accionador de válvula 183 puede incluir un motor giratorio 189 que está configurado para dirigir (p. ej., girar) el accionador de válvula 183. El módulo de control de flujo 190 puede activar el accionador de válvula 183 para mover la válvula móvil 123 a una primera posición rotacional. Con la válvula móvil 123 en la primera posición rotacional, el módulo de control de flujo 190 puede activar la bomba de sistema 119 extrayendo de este modo la muestra biológica de la región de preparación de muestras 132 hacia la cámara de reacción 126. Después, el módulo de control de flujo 190 puede activar el accionador de válvula 183 para mover la válvula móvil 123 a una segunda posición rotacional. Con la válvula móvil 123 en la segunda posición rotacional, el módulo de control de flujo 190 puede activar la bomba de sistema 119, extrayendo de este modo uno o más de los componentes de reacción desde el depósito (o depósitos) correspondiente hacia la cámara de reacción 126. En algunas realizaciones, la bomba de sistema 119 puede configurarse para proporcionar presión positiva, de forma que el fluido se bombee activamente en una dirección opuesta. Dichas operaciones se pueden utilizar para añadir múltiples líquidos en un depósito común, mezclando de este modo los líquidos dentro del depósito. Por consiguiente, el orificio de acoplamiento de fluidos 118 puede permitir que el fluido (p. ej., gas) salga de la carcasa del cartucho 110 o que se pueda recibir fluido dentro del alojamiento del cartucho 110.

El controlador del sistema 180 también puede incluir un módulo de control térmico 191. El módulo de control térmico 191 puede controlar el termociclador 186 para proporcionar y/o eliminar energía térmica de la región de preparación de muestras 132. En un ejemplo particular, el termociclador 186 puede aumentar y/o disminuir una temperatura que experimenta la muestra biológica dentro del canal de muestras 131 de acuerdo con un protocolo de PCR. Aunque no se muestra, el sistema 100 puede incluir dispositivos térmicos adicionales que se posicionan adyacentes a la región de preparación de muestras 132.

El controlador del sistema 180 también puede incluir un módulo de detección 192 que está configurado para controlar el conjunto de detección 108, para obtener datos con respecto a la muestra biológica. El módulo de detección 192 puede controlar el funcionamiento del conjunto de detección 108 a través de la matriz de contactos 188. Por ejemplo, el conjunto de detección 108 puede estar conectado en comunicación con un conjunto de contactos 194 de contactos eléctricos 196 a lo largo del lado de encaje 114. En algunas realizaciones, los contactos eléctricos 196 pueden ser contactos flexibles (p. ej., contactos "pogo" o palancas de contacto (*contact beams*) que son capaces de reposicionarse hacia y desde el lado de encaje 114. Los contactos eléctricos 196 están expuestos a un exterior de la carcasa del cartucho y están acoplados eléctricamente al conjunto de detección 108. Los contactos eléctricos 196 pueden denominarse contactos de entrada/salida (I/O). Cuando el instrumento base 102 y el cartucho extraíble 104 están conectados operativamente, el módulo de detección 192 puede controlar el conjunto de detección 108 para obtener datos en tiempos predeterminados o durante períodos de tiempo predeterminados. A modo de ejemplo, el módulo de detección 192 puede controlar el conjunto de detección 108 para capturar una imagen de la cámara de reacción 126 cuando la muestra biológica tenga un fluoróforo unido a ella. Se pueden obtener varias imágenes.

Opcionalmente, el controlador del sistema 180 incluye un módulo de análisis 193 que está configurado para analizar los datos, para proporcionar resultados al menos parciales a un usuario del sistema 100. Por ejemplo, el módulo de análisis 193 puede analizar los datos de formación de imágenes proporcionados por el detector de formación de imágenes 109. El análisis puede incluir la identificación de una secuencia de ácido nucleico de la muestra biológica.

El controlador del sistema 180 y/o los módulos de circuitería 190-193 pueden incluir uno o más dispositivos lógicos, incluyendo uno o más microcontroladores, procesadores, ordenadores con grupo reducido de instrucciones (RISC, siglas de *reduced instruction set computers*), circuitos integrados específicos de la aplicación (los ASIC, siglas de *application specific integrated circuit*), matriz de puertas de campo programable (FPGA, siglas de *field programmable gate array*), circuitos lógicos y cualquier otro circuito capaz de ejecutar las funciones descritas en la presente memoria. En una realización ejemplar, el controlador del sistema 180 y/o los módulos de circuitería 190-193 ejecutan un conjunto de instrucciones que se almacenan en el mismo, para llevar a cabo uno o más protocolos de ensayo. Los elementos de almacenamiento pueden estar en forma de fuentes de información o elementos de memoria física dentro del instrumento base 102 y/o el cartucho extraíble 104. Los protocolos realizados por el sistema de ensayo 100 pueden ser para llevar a cabo, por ejemplo, un análisis cuantitativo de ADN o ARN, un análisis de proteínas, secuenciación de ADN (p. ej., secuenciación por síntesis (SPS)), preparación de muestras y/o preparación de bibliotecas de fragmentos para secuenciación.

El conjunto de instrucciones puede incluir diversos comandos que indican al sistema 100 que lleve a cabo operaciones específicas, tales como los métodos y procedimientos de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria. El conjunto de instrucciones puede tener la forma de un programa de software. Como se emplea en esta memoria, los términos "software" y "firmware" son intercambiables e incluyen cualquier programa informático almacenado en la memoria para su ejecución por un ordenador, incluyendo memoria RAM, memoria ROM, memoria EPROM, memoria EEPROM y memoria RAM no volátil (NVRAM). Los tipos de memoria anteriores son solo ejemplares y, por lo tanto, no limitan los tipos de memoria utilizables para el almacenamiento de un programa informático.

El software puede tener varias formas, tal como software de sistema o software de aplicación. Adicionalmente, el software puede tener la forma de una colección de programas distintos, o una subrutina dentro de un programa más grande o una parte de una subrutina. El software también puede incluir programación modular en forma de programación orientada a objetos. Después de obtener los datos de detección, los datos de detección pueden ser

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

5 El controlador del sistema 180 puede estar conectado a los otros componentes o subsistemas del sistema 100 a través de enlaces de comunicación, que pueden cableados o inalámbricos. El controlador del sistema 180 también puede estar conectado en comunicación a sistemas o servidores externos. El controlador del sistema 180 puede recibir entradas o comandos del usuario, desde una interfaz de usuario (no se muestra). La interfaz de usuario puede incluir un teclado, un ratón, un panel de pantalla táctil y/o un sistema de reconocimiento de voz, y similares.

10 El controlador del sistema 180 puede servir para proporcionar capacidades de procesamiento, tales como almacenamiento, interpretación y/o ejecución de instrucciones de software, así como el control del funcionamiento general del sistema 100. El controlador del sistema 180 puede configurarse y programarse para controlar datos y/o aspectos de potencia de los diversos componentes. Aunque el controlador del sistema 180 se representa como una estructura única en la Figura 1, se entiende que el controlador del sistema 180 puede incluir múltiples componentes separados (p. ej., procesadores) que se distribuyen por todo el sistema 100 en distintas ubicaciones. En algunas realizaciones, uno o más componentes pueden estar integrados con un instrumento base y uno o más componentes pueden ubicarse de forma remota con respecto al instrumento base.

15 La Figura 2 es una vista en planta de un sistema de control de flujo 200 formado de acuerdo con una realización. El sistema de control de flujo 200 puede ser parte de un sistema (no mostrado) para la preparación de muestras y/o análisis de muestras, tal como el sistema 100 (mostrado en la Figura 1). En algunas realizaciones, el sistema de control de flujo 200 está completamente dentro de un dispositivo integrado, tal como el cartucho extraíble 104 (Figura 1). En otras realizaciones, sin embargo, el sistema de control de flujo 200 puede ser parte de un sistema convencional (p. ej., un sistema de sobremesa). En la Figura 2, los componentes del sistema de control de flujo 200 están ubicados dentro de un área localizada. En otras realizaciones, los componentes del sistema de control de flujo 200 pueden estar separados unos de otros y estar distribuidos en distintas áreas.

20 En la realización ilustrada, el sistema de control de flujo 200 incluye una red fluídica 202 que está configurada para que fluyan uno o más fluidos (p. ej., gas o líquido) a través de ella. La red fluídica 202 incluye una disposición de elementos fluídicos interconectados. Los elementos fluídicos pueden configurarse para dirigir el fluido a regiones designadas dentro de la red fluídica 202 donde, por ejemplo, el fluido puede someterse a condiciones predeterminadas y/o experimentar a reacciones designadas. Los elementos fluídicos pueden estar interconectados selectivamente mediante una o más válvulas, de forma que uno o más elementos fluídicos pueden estar desconectados con respecto a uno o más elementos fluídicos durante la operación.

25 En la realización ilustrada, la red fluídica 202 incluye orificios de muestras 204A-204D y canales de muestras 206A-206D que están en comunicación de flujo respectivamente con los orificios de muestras 204A-204D. Los canales de muestras 206A-206D se extienden desde los orificios de muestras correspondientes 204A-204D a una unión o intersección 209 común. La red fluídica 202 también incluye un canal de muestras combinado 208 que se extiende desde la unión 209 hasta un orificio de suministro 210 (mostrado en la Figura 9). Sobre el orificio de suministro 210 se ubica una válvula rotatoria 216.

30 La red fluídica 202 también incluye un orificio de alimentación 226 (mostrado en la Figura 9) y un canal de alimentación 224 que se extiende desde el orificio de alimentación 226. El canal de alimentación 224 se extiende entre el orificio de alimentación 226 y una celda de flujo 320 de la red fluídica 202. La celda de flujo 320 incluye un orificio de entrada 322, un orificio de salida 324 y una cámara de reacción 326, que se extiende entre ellos. Durante el funcionamiento, el fluido puede fluir desde el canal de alimentación 224 a través del orificio de entrada 322 y salir de la cámara de reacción 326 a través del orificio de salida 324. Después de salir de la cámara de reacción 326, el fluido puede fluir hasta un depósito de residuos 330 de la red fluídica 202. El depósito de residuos 330 está representado por una pequeña caja en la Figura 2, pero debe entenderse que el volumen del depósito de residuos 330 puede ser mayor que, por ejemplo, los depósitos 240-244.

35 Mientras el fluido fluye a través de la cámara de reacción 326, el fluido puede interactuar con el material existente (p. ej., analitos) dentro de la cámara de reacción 326. Las reacciones designadas pueden detectarse dentro de la cámara de reacción 326. Por ejemplo, puede colocarse un conjunto de detección (no mostrado) adyacente a la cámara de reacción 326 y detectar señales luminosas de la cámara de reacción 326.

40 En la realización ilustrada, los orificios de muestras 204A-204D se abren a un lado del cuerpo o superficie 214 del cuerpo microfluídico 212, de forma que los orificios de muestras 204A-204D están expuestos a un exterior del cuerpo microfluídico 212. Los canales de muestras 206A-206D y el canal de muestras combinado 208 se extienden a través (p. ej., dentro) del cuerpo microfluídico 212. El orificio de suministro 210 puede abrirse hacia el lado del cuerpo 214. Alternativamente, el orificio de suministro 210 puede abrirse a una parte inferior (no mostrado) o un lado lateral del cuerpo microfluídico 212. Por consiguiente, los canales de muestras 206A-206D están en comunicación de flujo con un único orificio, tal como el orificio de suministro 210. En realizaciones alternativas, sin embargo, los canales de muestras 206A-206D pueden estar en comunicación de flujo con orificios de suministro separados que se abren al lado del cuerpo 214. En tales realizaciones alternativas, cada canal de muestras puede extenderse entre un orificio de

muestras respectivo y un orificio de suministro respectivo.

En la realización ilustrada, la red fluidica 202 también incluye una pluralidad de canales de depósito 220. Cada uno de los canales de depósito 220 está interpuesto de forma fluidica entre un orificio de depósito 222 (mostrado en la Figura 10) y un depósito 240. Los orificios de depósito 222 se abren hacia el lado del cuerpo 214. De manera similar al orificio de suministro 210, los orificios de depósito 222 pueden estar cubiertos por la válvula rotatoria 216. Opcionalmente, la red fluidica 202 puede incluir un canal de depósito 228 que está interpuesto de forma fluidica entre el canal de muestras común 208 y un depósito 230.

En la realización ilustrada, el sistema de control de flujo 200 incluye un cuerpo microfluidico 212. El cuerpo microfluidico 212 puede ser una estructura física que define los elementos fluidicos de la red fluidica 202. Por ejemplo, el cuerpo microfluidico 212 puede incluir capas de PCB (siglas de *printed circuit board*, placa de circuito impreso) apiladas en las que una o más de las capas están grabadas o conformadas para formar uno o más de los canales (p. ej., los canales de muestra 206A-206D, el canal de muestras común 208, los canales de depósito 220, 228 y el canal de alimentación 224) y uno o más de los orificios (p. ej., los orificios de muestras 204A-204D, los orificios del depósito 222, el orificio de suministro 210 y el orificio de alimentación 226) de la red fluidica 202. La celda de flujo 320 se puede fijar al cuerpo microfluidico 212. Dichos cuerpos microfluidicos se ilustran y describen en la Solicitud provisional de Estados Unidos N.º 62/003.264 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 61/951.462. Como alternativa o además de las capas de PCB, se pueden usar otros materiales, tal como vidrio o plástico. En realizaciones alternativas, el cuerpo microfluidico 212 puede formarse colectivamente a partir de múltiples componentes del cuerpo. En algunos casos, la red fluidica 202 está formada al menos de forma parcial por tubos.

La válvula rotatoria 216 está configurada para girar alrededor de un eje 299 a diferentes posiciones de la válvula (p. ej., posiciones rotacionales) para acoplar de forma fluidica distintos canales de la red fluidica 202. La válvula rotatoria 216 puede estar acoplada de manera deslizante al lado del cuerpo 214 y puede posicionarse para que cubra una serie de orificios que se abren al lado del cuerpo 214, tal como los orificios de suministro 222, el orificio de suministro 210 y el orificio de alimentación 226. La válvula rotatoria 216 incluye al menos un canal de flujo 218 (mostrado en la Figura 9) que está configurado para conectar de forma fluidica canales discretos. Por ejemplo, cuando la válvula rotatoria 216 está en una primera posición de la válvula, el canal de flujo 218 puede conectar de forma fluidica el canal de muestras 208 al canal de alimentación 224. Cuando la válvula rotatoria 216 está en la segunda posición rotacional, el canal de flujo 218 puede conectar de forma fluidica uno o los canales de depósito 220 al canal de alimentación 224.

Cada uno de los orificios de muestras 204A-204D está configurado para recibir una correspondiente muestra biológica. Por ejemplo, un usuario del sistema de control de flujo 200, tal como un técnico o auxiliar de laboratorio, puede cargar (p. ej., pipetear) una muestra biológica en uno o más de los orificios de muestras 204A-204D. Las muestras biológicas pueden ser para el mismo individuo (p. ej., un ser humano) o pueden ser para múltiples individuos distintos de una población. Debe entenderse que la muestra biológica puede ser de otras especies, tales como los animales, plantas, bacterias u hongos. En la realización ilustrada, los orificios de muestras 204A-204D están configurados para acceder a ellos desde el exterior del sistema de control de flujo 200. En realizaciones alternativas, los orificios de muestras 204A-204D pueden ser parte de una red fluidica más grande, de forma que las muestras biológicas se entreguen a los orificios de muestras 204A-204D a través de la red fluidica más grande.

Como se muestra en la Figura 2, cada uno de los canales de muestras 206A-206D puede incluir la región de preparación de muestras 232. En la realización ilustrada, los canales de muestras 206A-206D tienen correspondientes trayectorias onduladas o serpenteantes a lo largo de la correspondiente región de preparación de muestras 232. Las trayectorias onduladas o serpenteantes pueden permitir que exista un mayor volumen de muestra biológica dentro de un área de control térmico 234. En realizaciones alternativas, la región de preparación de muestras 232 puede tener distintas dimensiones que otras partes del canal de muestras correspondiente. Por ejemplo, la región de preparación de muestras 232 puede formar una cámara ancha o un pocillo con una profundidad aumentada.

En la región de preparación de muestras 232, la muestra biológica puede experimentar a un procedimiento para preparar la muestra biológica para reacciones y/o análisis posteriores. Por ejemplo, la muestra biológica puede experimentar un cambio en la presión y/o temperatura. Como alternativa o, además, la muestra biológica puede mezclarse con uno o más componentes de reacción dentro de la región de preparación de muestras 232. En algunas realizaciones, el sistema de control de flujo 200 puede incluir una tira o banda de control térmico 236 (indicada por una línea discontinua) que se extiende a lo largo del área de control térmico 234 que está adyacente a las regiones de preparación de muestras 232 de los canales de muestras 206A-206D. En algunas realizaciones, la tira de control térmico 236 puede ser un calentador de PCB flexible, tal como el calentador de PCB flexible descritos en la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos N.º 61/951.462. El calentador de PCB flexible puede extenderse a lo largo del área de control térmico 234 y tener trazados conductores que generan calor cuando se permite que una corriente fluya a través de ellos.

La tira de control térmico 236 está configurada para controlar una temperatura de las muestras biológicas dentro de los correspondientes canales de muestras 206A-206D, a lo largo del área de control térmico 234. La temperatura puede controlarse durante un protocolo de amplificación en el que las muestras biológicas experimentan un aumento/disminución de la temperatura de acuerdo con un programa predeterminado para amplificar la muestra biológica. En tales realizaciones, las muestras biológicas pueden cargarse en los orificios de muestras 204A-204D con

una mezcla de reactivos de amplificación (p. ej., PCR). Alternativamente, la mezcla de amplificación puede suministrarse por separado a las regiones de preparación de muestras 232, a través de la red fluidica 202. Por ejemplo, las regiones de preparación de muestras 232 pueden estar en comunicación de flujo con otro canal (no mostrado) a través del cual se puede suministrar la mezcla de amplificación.

5 En algunas realizaciones, el sistema de control de flujo 200 incluye un conjunto de almacenamiento o módulo 238. Como se muestra, el conjunto de almacenamiento 238 incluye una pluralidad de depósitos 240-244. Cada uno de los depósitos 240-244 está configurado para contener un componente de reacción que puede utilizarse durante un protocolo de ensayo predeterminado (p. ej., protocolo de SPS). Cada uno de los depósitos 240-244 puede estar en comunicación de flujo con un orificio correspondiente a través de uno de los canales de depósito 220. Como se describe en la presente memoria, la válvula rotatoria 216 está configurada para girar a distintas posiciones de la válvula de acuerdo con un programa predeterminado, para conectar de forma fluidica el canal de alimentación 224 con otros canales de la red fluidica 202.

15 En algunas realizaciones, el sistema de control de flujo 200 también puede incluir válvulas de canal 246, 248. Como se muestra, cada uno de los canales de muestras 206A-206D está acoplado a un par de válvulas de canal 246, 248. La región de preparación de muestras 232 correspondiente para cada canal de muestras 206A-206D se extiende entre el par correspondiente de válvulas de canal 246, 248. Cada par de válvulas de canal 246, 248 está configurado para sellar la muestra biológica correspondiente dentro de la región de preparación de muestras 232 a medida que la muestra biológica experimenta distintas condiciones. Por ejemplo, las válvulas de canal 246, 248 pueden sellar la muestra biológica correspondiente entre ellas a medida que la muestra biológica experimenta el termociclado de un protocolo de PCR.

20 Para inducir el flujo a través de la red fluidica 202, el sistema de control de flujo 200 puede incluir un conjunto de bomba 332. En la realización ilustrada, el sistema de control de flujo 200 incluye solo una bomba que está ubicada aguas abajo de la cámara de reacción 326 y que extrae o succiona el fluido a través de la red fluidica 202. En realizaciones alternativas, se pueden usar una o más bombas para empujar el fluido a través de la red fluidica 202. Por ejemplo, una o más bombas pueden colocarse de forma fluidica aguas arriba con respecto a los depósitos 240-243 y/o el depósito 244. Los orificios de muestras 204A-204D también pueden estar conectados de forma fluidica a una bomba aguas arriba que induce el flujo de la muestra biológica hacia el canal de muestras 208.

25 Las Figuras 3-8 ilustran distintos mecanismos de válvula a través de los cuales el sistema de control de flujo 200 (Figura 2) puede controlar (p. ej., regular) el flujo a través de la red fluidica 202 (Figura 2). Más específicamente, las Figuras 3 y 4 ilustran una sección transversal de un mecanismo de válvula 250 que incluye la válvula de canal 246. Aunque lo siguiente es con respecto a la válvula de canal 246, la válvula de canal 248 (Figura 2) y otras válvulas pueden incluir características similares o idénticas. Como se muestra, el cuerpo microfluidico 212 incluye una pluralidad de capas 252-254 que se apilan una al lado de la otra. Las capas 252-254 pueden ser capas de placas de circuito impreso (PCB). Una o más de las capas 252-254 pueden estar grabadas de forma que, cuando las capas 252-254 se apilan una al lado de la otra, el cuerpo microfluidico 212 forma el canal de muestras 206. El canal de muestras 206 incluye una válvula o cavidad interior 256.

30 La válvula de canal 246 está configurada para regular el flujo de un fluido a través del canal de muestras 206. Por ejemplo, la válvula de canal 246 puede permitir un espacio libre máximo de forma que el fluido pueda fluir sin impedimentos. La válvula de canal 246 también puede impedir el flujo de fluido o bloquear completamente el flujo de fluido. Como se muestra en esta memoria, el término "impedir" puede incluir disminuir el flujo de fluido o bloquear completamente el flujo de fluido. Como se muestra, el canal de muestras 206 incluye el primer y el segundo orificios 258, 260, que están en comunicación de flujo con la cavidad de la válvula 256. El canal está configurado para que el fluido fluya dentro de la cavidad de la válvula 256 a través del primer orificio 258 y fuera de la cavidad de la válvula 256, a través del segundo orificio 260. En la realización ilustrada, la válvula de canal 246 constituye una membrana flexible que puede flexionarse entre la primera y la segunda condiciones. La membrana flexible está en la primera condición en la Figura 3 y en la segunda condición en la Figura 4. En realizaciones particulares, la membrana flexible es una capa flexible. La capa flexible está configurada para ser empujada dentro de la cavidad de la válvula 256 y cubrir el primer orificio 258 para bloquear el flujo de fluido a través de ella. En realizaciones alternativas, la válvula de canal 246 puede ser otro elemento físico que sea capaz de moverse entre distintas condiciones o posiciones, para regular el flujo del fluido.

35 El sistema de control de flujo 200 (Figura 2) también puede incluir un accionador de válvula 262 que está configurado para activar la válvula de canal 246. Por ejemplo, el accionador de válvula 262 puede flexionar la membrana flexible entre las condiciones primera y segunda. El accionador de válvula 262 incluye un cuerpo alargado 264, tal como una estaquilla o varilla, que se extiende a través de un orificio de acceso o abertura 266. El orificio de acceso 266 permite que el accionador de válvula 262 conecte directamente con la válvula de canal 246, que es una membrana flexible en la realización ilustrada. En la Figura 5, el accionador de válvula 262 está en un primer estado o posición. En la Figura 6, el accionador de válvula 262 está en un segundo estado o posición. En la segunda posición, el accionador de válvula 262 está conectado con la válvula del canal 246 y se ha movido una distancia hacia el primer orificio 258. El accionador de válvula 262 puede deformar la válvula de canal 246 de forma que la válvula de canal 246 cubra el primer orificio 258. Así pues, el flujo de fluido a través del primer orificio 258 está bloqueado por la válvula de canal 246.

60 Las Figuras 5 y 6 ilustran una sección transversal de un mecanismo de válvula 270 que incluye una válvula de canal

272. En algunas realizaciones, la válvula de canal 246 (Figura 2) puede sustituirse por la válvula de canal 272. El mecanismo de válvula 270 puede ser similar al mecanismo de válvula 250. Por ejemplo, el mecanismo de válvula incluye la válvula de canal 272 y un accionador de válvula 274. El accionador de válvula 274 tiene un cuerpo alargado 276, tal como una boquilla, que se extiende hacia un agujero de acceso o abertura 278. El agujero de acceso 278 puede constituir una cámara cerrada o sellada. En una realización ejemplar, la válvula de canal 272, que puede ser una membrana flexible, se activa neumáticamente mediante el accionador de válvula 274. Más específicamente, el accionador de válvula 274 está configurado para proporcionar un fluido (p. ej., aire) para aumentar la presión dentro de la cámara cerrada, provocando de este modo que la válvula de canal 272 se deforme. Cuando la válvula del canal 272 se deforma, la válvula del canal puede cubrir un orificio 277 de un canal de muestras 279, bloqueando de este modo el flujo a través del canal de muestras 279.

Las Figuras 7 y 8 ilustran un mecanismo de válvula 280 que incluye una válvula de canal 282. El mecanismo de válvula 280 puede incluir características similares al mecanismo de válvula 250 (Figura 3), 270 (Figura 5). La válvula de canal 282 está conectada de forma giratoria a un accionador de válvula 284. La válvula de canal 282 es un cuerpo plano que está conformado para permitir el flujo a través de un canal de muestras 286 cuando está en una primera posición rotacional (mostrada en la Figura 7) y bloquea el flujo a través del canal de muestras 286 cuando está en una segunda posición rotacional (mostrado en la Figura 8). Más específicamente, la válvula de canal 282 puede cubrir un orificio 288 cuando está en la segunda posición rotacional.

La Figura 9 ilustra una sección transversal de la válvula rotatoria 216 que está operativamente conectada con un accionador de válvula 290. La válvula rotatoria 216 está conectada de manera deslizante al lado del cuerpo 214 del cuerpo microfluídico 212. El accionador de válvula 290 está configurado para girar la válvula rotatoria 216 alrededor del eje 299 a las posiciones de la válvula designadas (o posiciones rotacionales) para acoplar de forma fluidica distintos canales de la red fluidica 202 (Figura 1). La válvula rotatoria 216 incluye un cuerpo de válvula 292 que tiene un lado fluidico 294 y un lado operativo 296. El lado operativo 296 puede incluir una interfaz mecánica 298 que está configurada para conectarse al accionador de válvula 290. En la realización ilustrada, la interfaz mecánica 298 incluye un cuerpo plano o aleta que coincide con el eje 299. El accionador de válvula 290 incluye una ranura 300 que está configurada para recibir la interfaz mecánica 298 de forma que el accionador de válvula 290 se conecta operativamente a la válvula rotatoria 216. Más específicamente, el accionador de válvula 290 puede conectar con la válvula rotatoria 216 de forma que el accionador de válvula 290 sea capaz de girar la válvula rotatoria 216 alrededor del eje 299.

El lado del cuerpo 214 incluye el orificio de suministro 210 y el orificio de alimentación 226. El lado del cuerpo 214 también incluye los orificios de depósito 222A-222E (mostrado en la Figura 10). El canal de flujo 218 se extiende entre los primero y segundo orificios de canal 306, 308. Los primero y segundo orificios de canal 306, 308 se abren al lado fluidico 294 del cuerpo de válvula 292. En una realización ejemplar, la válvula rotatoria 216 incluye solo dos orificios de canal 306, 308 y solo un canal de flujo 218. Sin embargo, en otras realizaciones, la válvula rotatoria 216 puede incluir más de dos orificios de canal y/o más de un canal de flujo. Dichas realizaciones pueden permitir la conexión de forma fluidica de más de dos canales en una sola posición rotacional de la válvula rotatoria 216.

Como se muestra en la Figura 9, el orificio de alimentación 226 está alineado y acoplado de forma fluidica al orificio de canal 308, y el orificio de suministro 210 está alineado y acoplado de forma fluidica con orificio de canal 306. Basándose en la posición rotacional de la válvula rotatoria 216, el orificio de canal 306 también puede estar acoplado de forma fluidica con uno de los orificios de depósito 222A-222E. Como se indicó anteriormente, la válvula rotatoria 216 está configurada para girar alrededor del eje 299. En algunas realizaciones, el orificio de alimentación 226 y el orificio del canal 308 están posicionados de forma que el orificio de alimentación 226 y el orificio de canal 308 están alineados con el eje 299. Más específicamente, el eje 299 se extiende a través de cada orificio de alimentación 226 y el orificio de canal 308.

Cuando el accionador de válvula 290 está conectado operativamente a la válvula rotatoria 216, el accionador de válvula 290 puede aplicar una fuerza de accionador 310 en una dirección contra el lado del cuerpo 214. En tales realizaciones, la fuerza de accionador 310 puede ser suficiente para sellar el canal de flujo 218 entre los orificios de canal 306, 308 y sellar los orificios de depósito 222 y/o el orificio de suministro 210.

Por consiguiente, la válvula rotatoria 216 puede acoplar de forma fluidica el orificio de alimentación 226 y el orificio de suministro 210 en una primera posición rotacional, y acoplar de forma fluidica el orificio de alimentación 226 y un orificio de depósito 222 correspondiente en una segunda posición rotacional. Cuando la válvula rotatoria 216 se gira entre las distintas posiciones rotacionales, la válvula rotatoria 216 cambia de forma eficaz una trayectoria de flujo de la red fluidica.

El fluido puede fluir en cualquier dirección a través del canal de flujo 218. Por ejemplo, una bomba de sistema (no se muestra), tal como la bomba de sistema 119 (Figura 1), puede estar en comunicación de flujo con el orificio de alimentación 226. La bomba de sistema puede generar una fuerza de succión que saca el fluido a través del orificio de suministro 210 (o un orificio de depósito 222 correspondiente) hacia el canal de flujo 218 y a través del orificio de alimentación 226. Alternativamente, la bomba de sistema puede proporcionar una presión positiva que desplaza el fluido dentro el canal de flujo 218 de forma que el fluido fluya a través del orificio de alimentación 226 hacia el canal de flujo 218 y a través del orificio de suministro 210 (o un orificio de depósito 222 correspondiente).

La Figura 10 es una vista de arriba hacia abajo del lado del cuerpo 214 que ilustra el orificio de suministro 210, el orificio de alimentación 226 y los orificios de depósito 222A-222E. En la Figura 10, el canal de flujo 218 está representado en dos posiciones rotacionales distintas, pero se entiende que el canal de flujo 218 puede tener otras posiciones rotacionales. Las posiciones rotacionales del canal de flujo 218 se correlacionan con las posiciones de la válvula de la válvula rotatoria 216 (Figura 2). Los orificios del depósito 222A-222E están acoplados de forma fluidica con los depósitos correspondientes a través del canal del depósito correspondiente. Por ejemplo, el orificio de depósito 222A está acoplado de forma fluidica al depósito 243; el orificio de depósito 222B está acoplado de forma fluidica al depósito 242; el orificio de depósito 222C está acoplado de forma fluidica al depósito 241; el orificio de depósito 222D está acoplado de forma fluidica al depósito 240; y el orificio de depósito 222E está acoplado de forma fluidica al depósito 244. Como se describe anteriormente, basándose en una posición rotacional de la válvula rotatoria 216 (Figura 2), el canal de flujo 218 puede acoplar de forma fluidica el orificio de alimentación 226 al orificio de suministro 210, o a uno de los orificios de depósito 222A-222E correspondientes.

La Tabla 1 ilustra diversas fases de un protocolo de secuenciación por síntesis (SPS). En una realización ejemplar, el depósito 244 incluye un tampón de hidrogenación., el depósito 243 incluye una solución de nucleótidos, el depósito 242 incluye una solución de lavado y el depósito 241 incluye una solución de escisión. Aunque la Tabla 1 proporciona un programa para un protocolo de SPS, debe entenderse que pueden proporcionarse diversos programas basados en el protocolo de ensayo deseado. En el ejemplo que sigue, las muestras biológicas se han amplificado dentro de la región de preparación de muestras 232 correspondiente (Figura 2) de acuerdo con un protocolo de PCR.

En la fase 1, el canal de flujo 218 tiene una posición de la válvula que acopla de forma fluidica el orificio de suministro 210 y el orificio de alimentación 226. En la fase 1, las válvulas de canal 246, 248 (Figura 2) que están acopladas al canal de muestras 206A se desactivan (p. ej., en la primera condición) para permitir que una primera muestra biológica fluya a través del canal de muestras 206A y el canal de muestras 208. Las válvulas de canal 246, 248 que están acopladas a los canales de muestras 206B-206D, sin embargo, se activan para sellar las segunda, tercera y cuarta muestras biológicas dentro de la región de preparación de muestras 232 correspondiente. Por consiguiente, en la fase 1, el conjunto de bomba 332 (Figura 2) puede inducir el flujo de la primera muestra biológica hacia el canal de flujo 218. En la fase 2, la válvula rotatoria 216 se gira a una segunda posición de la válvula, mientras que la primera muestra biológica se almacena dentro del canal de flujo 218, de modo que el canal de flujo 218 acopla de forma fluidica el orificio de depósito 222E y el orificio de alimentación 226. En la segunda posición de la válvula, el conjunto de bomba 332 puede inducir un flujo del fluido dentro del canal de flujo 218, de forma que la primera muestra biológica fluya a través del orificio de depósito 222E y hacia el tampón de hidrogenación.

En la fase 3, la válvula rotatoria 216 se vuelve a girar a la primera posición de la válvula y las válvulas de canal 246, 248 se activan selectivamente de forma que se permite que la segunda muestra biológica fluya hacia el canal de flujo 218, mientras que las tercera y cuarta muestras biológicas se sellan dentro de las regiones de preparación de muestras 232. En la fase 4, la válvula rotatoria 216 se gira de vuelta a una segunda posición de la válvula, mientras que la segunda muestra biológica se almacena dentro del canal de flujo 218, y la segunda muestra biológica se añade al tampón de hidrogenación con la primera muestra biológica. Durante las fases 5-8, las tercera y cuarta muestras biológicas se retiran de las regiones de preparación de muestras correspondientes y se añaden al tampón de hidrogenación. Por consiguiente, se pueden almacenar cuatro muestras biológicas dentro de un único depósito que tiene tampón de hidrogenación. Mientras están dentro del depósito 243, pueden tener lugar reacciones con las muestras biológicas y el tampón de hidrogenación, que preparan las muestras biológicas para la secuenciación de SPS.

En la fase 9, el conjunto de bomba 332 extrae las muestras biológicas combinadas/tampón de hidrogenación a través del orificio del depósito 222E, a través del canal de flujo 218, a través del orificio de alimentación 226, y hacia la cámara de reacción 326 (Figura 2). Las muestras biológicas pueden inmovilizarse en superficies que definen la cámara de reacción. Por ejemplo, se pueden formar agrupamientos que incluyan las muestras biológicas. Las fases 10-13 representan un ciclo de secuenciación. En la fase 10, la válvula rotatoria 216 puede estar en una tercera posición de la válvula, de forma que se puede extraer una solución de nucleótidos a través del canal de flujo 218 y hacia la cámara de reacción. En ese momento, se puede incorporar un nucleótido en las muestras biológicas correspondientes (p. ej., cebadores apareados con ácidos nucleicos molde). En la fase 11, la válvula rotatoria 216 puede estar en una cuarta posición de la válvula de forma que una solución de lavado fluya a través de la cámara de reacción y lleve la solución de nucleótidos lejos de la cámara de reacción. Después de la fase 11, la cámara de reacción puede ser fotografiada por el detector de formación de imágenes, tal como el dispositivo de detección 404 (Figura 11). El color de la luz emitida por los agrupamientos puede utilizarse para identificar las bases incorporadas por los agrupamientos. En la fase 12, la válvula rotatoria 216 puede estar en una cuarta posición de la válvula de forma que una solución de escisión pueda fluir a través de la cámara de reacción y los fluoróforos (y, si están presentes, fracciones terminadoras reversibles) puedan eliminarse de los agrupamientos. En la fase 13, la válvula rotatoria 216 puede estar otra vez en la tercera posición de la válvula y la solución de lavado puede fluir a través de la cámara de reacción para eliminar la solución de escisión. Las fases 10-13 pueden repetirse hasta que se finalice la secuenciación y/o hasta que se agoten los reactivos.

Tabla 1

	Puerto	Tipo de fluido que fluye hacia el canal de flujo	Dirección del flujo
Fase 1	210	1ª muestra biológica	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 2	222E	1ª muestra biológica	Lejos del orificio de alimentación 226
Fase 3	210	2ª muestra biológica	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 4	222E	2ª muestra biológica	Lejos del orificio de alimentación 226
Fase 5	210	3ª muestra biológica	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 6	222E	3ª muestra biológica	Lejos del orificio de alimentación 226
Fase 7	210	4ª muestra biológica	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 8	222E	4ª muestra biológica	Lejos del orificio de alimentación 226
Fase 9	222E	Muestras biológicas combinadas + tampón de hidrogenación	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 10	222A	Solución de nucleótidos	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 11	222B	Solución de lavado	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 12	222C	Solución de escisión	Hacia el orificio de alimentación 226
Fase 13	222B	Solución de lavado	Hacia el orificio de alimentación 226
Repetir las fases 10-13 hasta que finalice la detección			

La Figura 11 ilustra una sección transversal de una parte de un conjunto de detección 400. En la realización ilustrada, el conjunto de detección 400 está formado integralmente con la celda de flujo 320. Más específicamente, el conjunto de detección incluye un dispositivo de detección 404, que se posiciona adyacente a la celda de flujo 320 y la cámara de reacción 326. La celda de flujo 320 puede estar montada en el dispositivo de detección 404. En la realización ilustrada, la celda de flujo 320 está fijada directamente al dispositivo de detección 404 a través de uno o más mecanismos de sujeción (p. ej., pegamento, adhesivo, elementos de sujeción y similares). En algunas realizaciones, la celda de flujo 320 puede estar acoplada de forma extraíble al dispositivo de detección 404. En realizaciones particulares, el dispositivo de detección 404 está configurado para detectar señales luminosas de la cámara de reacción 326. Por consiguiente, en algunas realizaciones el dispositivo de detección 404 puede denominarse detector de formación de imágenes.

En la realización ilustrada según la invención, el dispositivo de detección 404 incluye una base del dispositivo 425. En realizaciones particulares, la base del dispositivo 425 incluye una pluralidad de capas apiladas (p. ej., capa de silicio, capa dieléctrica, capas dieléctricas de metal, etc.). La base del dispositivo 425 incluye una matriz de sensores 424 de sensores de luz 440, una matriz de guías 426 de guías de luz 462, y una matriz de reacción 428 de rebajes de reacción 408 que tienen correspondientes sitios de reacción 414. En determinadas realizaciones, los componentes están dispuestos de forma que cada sensor de luz 440 se alinee con una única guía de luz 462 y un único sitio de reacción 414. Sin embargo, en otras realizaciones, un único sensor de luz 440 puede recibir fotones a través de más de una guía de luz 462 y/o desde más de un sitio de reacción 414. Como se emplea en esta memoria, un único sensor de luz puede incluir un píxel o más de un píxel. El dispositivo de detección 404 puede fabricarse utilizando tecnología de semiconductores complementarios de metal óxido (CMOS). En realizaciones particulares, el dispositivo de detección 404 es un detector de formación de imágenes CMOS.

Cabe señalar que el término "matriz" o "submatriz" no incluye necesariamente todos y cada uno de los elementos de un determinado tipo que pueda tener el dispositivo de detección. Por ejemplo, el matriz de sensores 424 puede no incluir todos y cada uno de los sensores de luz en el dispositivo de detección 404. En su lugar, el dispositivo de detección 404 puede incluir otros sensores de luz (p. ej., otra matriz (o matrices) de sensores de luz). Como otro ejemplo, la matriz de guías 426 puede no incluir todas y cada una de las guías de luz del dispositivo de detección. En su lugar, puede haber otras guías de luz que estén configuradas de manera distinta a las guías de luz 462 o que tengan distintas relaciones con otros elementos del dispositivo de detección 404. Así pues, a menos que se indique explícitamente otra cosa, el término "matriz" puede incluir o no todos tales elementos del dispositivo de detección.

En la realización ilustrada, la celda de flujo 320 incluye una pared lateral 406 y una cubierta de flujo 410 que soporta la pared lateral 406 y otras paredes laterales (no mostradas). Las paredes laterales están acopladas a la superficie del detector 412 y se extienden entre la cubierta de flujo 410 y la superficie del detector 412. En algunas realizaciones, las paredes laterales están formadas por una capa adhesiva curable que une la cubierta de flujo 410 al dispositivo de

detección 404.

La celda de flujo 320 está dimensionada y conformada de forma que la cámara de reacción 326 existe entre la cubierta de flujo 410 y el dispositivo de detección 404. Como se muestra, la cámara de reacción 326 puede incluir una altura H_1 . Únicamente a modo de ejemplo, la altura H_1 puede estar entre aproximadamente 50-400 μm (micrómetros) o, más particularmente, aproximadamente 80-200 μm . En la realización ilustrada, la altura H_1 es de aproximadamente 100 μm . La cubierta de flujo 410 puede incluir un material que sea transparente a la luz de excitación 401 que se propaga desde un exterior del conjunto de detección 400 hacia la cámara de reacción 326. Como se muestra en la Figura 7, la luz de excitación 401 se acerca a la cubierta de flujo 410 en un ángulo no ortogonal. Sin embargo, esto es solo para fines ilustrativos, ya que la luz de excitación 401 puede acercarse a la cubierta de flujo 410 desde distintos ángulos. La cámara de reacción 326 está dimensionada y conformada para dirigir un fluido a lo largo de la superficie del detector 412. La altura H_1 y otras dimensiones de la cámara de reacción 326 pueden configurarse para mantener un flujo sustancialmente uniforme de un fluido a lo largo de la superficie del detector 412. Las dimensiones de la cámara de reacción 326 también pueden configurarse para controlar la formación de burbujas.

Las paredes laterales 406 y la cubierta de flujo 410 pueden ser componentes separados que están acoplados entre sí. En otras realizaciones, las paredes laterales 406 y la cubierta de flujo 410 pueden formarse integralmente de forma que las paredes laterales 406 y la cubierta de flujo 410 estén formadas por una pieza de material continua. A modo de ejemplo, la cubierta de flujo 410 (o la celda de flujo 320) puede comprender un material transparente, tal como vidrio o plástico. La cubierta de flujo 410 puede constituir un bloque sustancialmente rectangular que tiene una superficie exterior plana y una superficie interna plana que define la cámara de reacción 326. El bloque puede estar montado sobre las paredes laterales 406. Alternativamente, la celda de flujo 320 puede grabarse para definir la cubierta de flujo 410 y las paredes laterales 406. Por ejemplo, se puede grabar un rebaje en el material transparente. Cuando el material grabado está montado en el dispositivo de detección 404, el rebaje puede convertirse en la cámara de reacción 326.

El dispositivo de detección 404 tiene una superficie de detector 412 que puede funcionalizarse (p. ej., modificarse química o físicamente de una manera adecuada para realizar reacciones designadas). Por ejemplo, la superficie del detector 412 puede funcionalizarse y puede incluir una pluralidad de sitios de reacción 414 que tienen una o más biomoléculas inmovilizadas en ellos. La superficie del detector 412 tiene una matriz de rebajes de reacción o rebajes de reacción 408 de lados abiertos. Cada uno de los rebajes de reacción 408 puede incluir uno o más de los sitios de reacción 414. Los rebajes de reacción 408 pueden definirse por, por ejemplo, una hendidura o cambio de profundidad a lo largo de la superficie del detector 412. En otras realizaciones, la superficie del detector 412 puede ser sustancialmente plana.

Como se muestra en la Figura 11, los sitios de reacción 414 pueden estar distribuidos en un patrón a lo largo de la superficie del detector 412. Por ejemplo, los sitios de reacción 414 pueden ubicarse en filas y columnas a lo largo de la superficie del detector 412 de manera similar a una micromatriz. Sin embargo, se entiende que pueden utilizarse diversos patrones de sitios de reacción. Los sitios de reacción pueden incluir sustancias biológicas o químicas que emitan señales luminosas. Por ejemplo, las sustancias biológicas o químicas de los sitios de reacción pueden generar emisiones de luz en respuesta a la luz de excitación 401. En realizaciones particulares, los sitios de reacción 414 incluyen agrupamientos o colonias de biomoléculas (p. ej., ácidos nucleicos) que están inmovilizados en la superficie del detector 412.

La Figura 12 es un diagrama de flujo de un método 470. En algunas realizaciones, el método 470 puede incluir la preparación de una muestra biológica y/o la detección de reacciones designadas de la muestra biológica para su análisis. El método 470 puede, por ejemplo, emplear estructuras o aspectos de diversas realizaciones (p. ej., sistemas y/o métodos) discutidas en la presente memoria. En diversas realizaciones, determinadas etapas pueden omitirse o añadirse, determinadas etapas pueden combinarse, determinadas etapas pueden llevarse a cabo de forma simultánea, determinadas etapas pueden llevarse a cabo al mismo tiempo, determinadas etapas pueden dividirse en múltiples etapas, determinadas etapas pueden llevarse a cabo en un orden distinto o determinadas etapas o series de etapas pueden volver a llevarse a cabo de manera repetida.

El método 470 puede llevarse a cabo o ejecutarse utilizando un sistema de control de flujo que sea similar o idéntico al sistema de control de flujo 200 (Figura 2). El método 470 incluye girar (en 472) una válvula rotatoria a una primera posición de válvula. La válvula rotatoria tiene al menos un canal de flujo. En la primera posición de válvula, el canal de flujo puede estar en comunicación de flujo con un canal de muestras (u otro depósito del sistema de control de flujo) y en comunicación de flujo con una cámara de reacción de forma que el canal de flujo acople de forma fluidica el canal de muestras y la cámara de reacción. Por ejemplo, la válvula rotatoria puede tener primeros y segundos orificios de canal. El primer orificio de canal puede estar alineado con un orificio (p. ej., un orificio de suministro u orificio de depósito) y el segundo orificio de canal puede estar alineado con un orificio de alimentación. Cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula, la válvula rotatoria puede sellar otros orificios de forma que se bloquee el flujo del fluido a través de los otros orificios.

El método 470 también puede incluir hacer fluir (en 474) una muestra biológica desde un canal de muestras (o un primer depósito) hacia el canal de flujo cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. Por ejemplo, la muestra biológica puede fluir a través de un orificio de suministro hacia el canal de flujo de la válvula rotatoria. Como otro ejemplo, la muestra biológica puede estar dispuesta dentro de un depósito, tal como un depósito que contiene

tampón de hidrogenación. La muestra biológica (con tampón de hidrogenación) puede fluir a través de un orificio de depósito y hacia el canal de flujo.

Opcionalmente, la muestra biológica puede continuar fluyendo (en 476) hacia la cámara de reacción. Alternativamente, el método 470 puede incluir girar (en 478) la válvula rotatoria a una segunda posición de válvula mientras la muestra biológica está dispuesta dentro del canal de flujo. En la segunda posición de la válvula, el canal de flujo puede estar acoplado de forma fluidica con otro depósito, tal como un depósito que contiene un tampón de hidrogenación. En 480, la muestra biológica dentro del canal de flujo puede ser inducida a fluir (p. ej., mediante un conjunto de bomba) hacia el depósito. Después, el método 470 puede incluir repetir las etapas 472, 474, 478 y 480 hasta que cada una de las muestras biológicas deseadas se disponga dentro de un depósito común. En 482, las muestras biológicas con el tampón de hidrogenación pueden fluir simultáneamente a través del canal de flujo y hacia la cámara de reacción.

Por consiguiente, una o más muestras biológicas pueden dirigirse a la cámara de reacción utilizando la válvula rotatoria. En realizaciones alternativas, la muestra (o muestras) biológica tiene un canal directo a la cámara de reacción y no fluye a través de la válvula rotatoria. Opcionalmente, el método 470 puede comenzar a realizar el ciclo a través de las operaciones designadas para llevar a cabo las reacciones designadas, tales como las operaciones descritas con respecto a la Tabla 1. Por ejemplo, la válvula rotatoria puede girarse (en 484) a otra posición de válvula para acoplar de forma fluidica la cámara de reacción a un depósito designado. En 486, un componente de reacción puede fluir hacia la cámara de reacción para interactuar con la muestra (o muestras) biológica que se encuentra en la misma. Opcionalmente, en 488, el método 470 incluye detectar las reacciones designadas dentro de la cámara de reacción. El método 470 puede volver luego a la etapa 484.

La Figura 13 es una vista en planta de una válvula rotatoria 500 formada de acuerdo con una realización que está montada de forma giratoria en un lado del cuerpo 502 de un cuerpo microfluidico 504. La válvula rotatoria 500 puede incluir características similares a la válvula rotatoria 216 (Figura 2). El cuerpo microfluidico 504 incluye una pluralidad de depósitos 506-510 que están configurados para contener componentes de reacción y/o muestras biológicas. Más específicamente, los depósitos 506-509 contienen la primera, segunda, tercera y cuarta muestras biológicas (o líquidos de muestra). El depósito 510 incluye un tampón de hidrogenación. Cada uno de los depósitos 506-510 está acoplado de forma fluidica a un orificio correspondiente a través de respectivos canales de depósito 516-520, que están representados por líneas en la Figura 13. Como se muestra, los orificios incluyen orificios de depósito o suministro 526-530 que se abren hacia el lado del cuerpo 502 y están en comunicación de flujo con los depósitos 506-510. El cuerpo microfluidico 504 también incluye un orificio de alimentación 524 (mostrado en la Figura 13) que se abre hacia el lado del cuerpo 502.

La válvula rotatoria 500 incluye un cuerpo de válvula 512 que tiene un lado fluidico 513 (mostrado en la Figura 14) que conecta el lado del cuerpo 502 y un lado operativo 514 opuesto. El cuerpo de válvula 512 incluye un primer, un segundo, un tercer y un cuarto canales de flujo 536-539. Cada uno de los canales de flujo 536-539 está configurado para contener una muestra biológica durante un protocolo de amplificación o PCR. Cada uno de los canales de flujo 536-539 tiene un orificio de canal común (u orificio de salida) 544 que está ubicado en el centro. En otras realizaciones, los canales de flujo 536-539 no comparten el mismo orificio de canal. El orificio de canal común 544 está ubicado en un eje 542 alrededor del cual gira la válvula rotatoria 500. Los canales de flujo 536-539 incluyen respectivos primeros orificios de canal (u orificios de entrada) 546-549. Por consiguiente, cada uno de los canales de flujo 536-539 se extiende desde un respectivo primer orificio de canal 546-549 hasta un orificio de canal común 544. De forma similar a la válvula rotatoria 216 (Figura 2), la válvula rotatoria 500 está configurada para girar a distintas posiciones de válvula para acoplar de forma fluidica depósitos y canales. A diferencia de la válvula rotatoria 500, sin embargo, la válvula rotatoria 500 puede utilizarse durante un protocolo de amplificación. Más específicamente, el cuerpo de válvula 512 puede conectarse con un termociclador 570 (mostrado en la Figura 14) mientras las muestras biológicas están contenidas dentro de los canales de flujo 536-539.

En algunas realizaciones, los canales de flujo 536-539 pueden tener segmentos antidifusión 545. Los segmentos antidifusión 545 están configurados para reducir la probabilidad de difusión que tiene lugar a medida que la muestra biológica dentro de los canales de flujo 536-539 se somete a un protocolo de PCR. Por ejemplo, los canales de flujo 536-539 mostrados en la Figura 13 tienen trayectorias no lineales y dimensiones que cambian a lo largo de la trayectoria. Más específicamente, los canales de flujo 536-539 tienen trayectorias serpenteantes u onduladas que se envuelven hacia adelante y hacia atrás a medida que el canal de flujo se extiende desde el primer orificio de canal correspondiente hacia el orificio de canal común 544. Los primeros orificios de canal 546-549 tienen ubicaciones de forma radial hacia afuera. Además de la forma de los canales de flujo 536-539, los canales de flujo 536-539 tienen dimensiones que se reducen a medida que el canal de flujo 536-539 se extiende desde el correspondiente primer orificio de canal al orificio de canal común 544. En otras realizaciones, los segmentos antidifusión 545 no tienen una trayectoria serpenteante. Los segmentos de los canales de flujo 536-539 que no incluyen el segmento antidifusión 545 pueden denominarse región de preparación de muestras 543, que representa una parte del correspondiente canal de flujo donde la muestra biológica puede experimentar distintas condiciones, tales como cambios de temperatura. Debe entenderse, sin embargo, que la muestra biológica también puede existir dentro de los segmentos antidifusión 545 para al menos algunas realizaciones.

La Figura 14 ilustra una sección transversal lateral de la válvula rotatoria 500 cuando el termociclador 570 está montado en el lado operativo 514. En algunas realizaciones, el termociclador 570 puede proporcionar una fuerza de

montaje 572 que presiona el cuerpo de válvula 512 contra el lado del cuerpo 502 del cuerpo microfluídico 504. Aunque no se muestra en la Figura 14, el cuerpo de válvula 512 puede incluir una o más interfaces mecánicas (p. ej., características no planas, tales como aletas) que se conectan al termociclador 570. El termociclador 570 está configurado para controlar una temperatura de los canales de flujo 536-539. En realizaciones particulares, el termociclador 570 controla de forma simultánea la temperatura de cada uno de los canales de flujo 536-539. En otras realizaciones, el termociclador 570 puede conectarse selectivamente a menos que todos los canales de flujo al mismo tiempo.

Como se muestra en la Figura 14, el orificio del canal común 544 está acoplado de forma fluídica al orificio de alimentación 524. El eje 542 se extiende a través del orificio de canal común 544 y el orificio de alimentación 524. El primer orificio de canal 547 del canal de flujo 537 está acoplado de forma fluídica a un orificio de depósito 527. Sin embargo, el primer orificio de canal 549 del canal de flujo 539 está sellado por el lado del cuerpo 502. Por consiguiente, en la posición de válvula que se muestra en la Figura 14, el fluido (p. ej., el fluido que contiene la muestra biológica) puede fluir desde el depósito 507 (Figura 13) y hacia el canal de flujo 537.

Las Figuras 15A-15L son vistas en planta de la válvula rotatoria 500 e ilustran distintas posiciones de válvula donde pueden tener lugar distintas operaciones. Para prepararse para el protocolo de amplificación, un controlador del sistema, tal como el controlador de sistema 180 (Figura 1), está configurado para controlar selectivamente un conjunto de bomba (no mostrado) y la válvula rotatoria 500. El conjunto de bomba puede ser similar al conjunto de bomba 332 e incluir una o más bombas de flujo. En algunas realizaciones, puede estar aguas abajo una única bomba con respecto a la válvula rotatoria 500 y configurarse para sacar fluidos a través del orificio de canal común 544 (Figura 15A).

Opcionalmente, los canales de flujo 536-539 (Figura 15A) pueden cebarse con un fluido antes de recibir la muestra biológica. Por ejemplo, las Figuras 15A-15D muestran el primer orificio de canal de un canal de flujo correspondiente acoplado de forma fluídica al orificio de depósito 530, que está en comunicación de flujo con el depósito 510. Por consiguiente, el primer orificio de canal de cada canal de flujo puede estar acoplado de forma individual al depósito 510. Cuando el canal de flujo está en comunicación de flujo con el depósito 510, el controlador del sistema puede activar selectivamente el conjunto de bomba para inducir el flujo del componente de reacción dentro del depósito 510, de forma que el componente de reacción fluya hacia el canal de flujo correspondiente.

Por consiguiente, conforme a la figura 15D, cada uno de los canales de flujo 536-539 está cebado con un componente de reacción. Aunque el componente de reacción está asociado con el depósito 510, se pueden utilizar otros componentes de reacción para cebar los canales de flujo 536-539. Por ejemplo, los canales de flujo 536-539 pueden acoplarse de forma fluídica a un depósito separado (no mostrado) que contiene, por ejemplo, agua o una solución tampón. En la realización ilustrada, cada uno de los canales de flujo 536-539 se acopla por separado al depósito 510. En realizaciones alternativas, uno o más de los canales de flujo 536-539 pueden acoplarse de forma simultánea al depósito 510 o a depósitos separados.

Después de que los canales de flujo 536-539 se hayan cebado, la muestra biológica de los depósitos 506-509 (Figura 15E) puede cargarse respectivamente en los canales de flujo 536-539 (Figura 15E). Por ejemplo, como se muestra en la Figura 15E, el canal de flujo 538 está acoplado de forma fluídica al orificio de depósito 528 y, así pues, en comunicación de flujo con el depósito 508. En este momento, los canales de flujo 536, 537 y 539 están cubiertos por el lado del cuerpo 502. El conjunto de bomba puede inducir un flujo de la muestra biológica dentro del depósito 508 de forma que la muestra biológica fluya hacia el canal de flujo 538. La cantidad de flujo puede basarse en la cantidad de fluido dentro del depósito 508. Después de que la muestra biológica se haya cargado en el canal de flujo 538, la válvula rotatoria 500 puede girarse selectivamente y el conjunto de bomba, de manera similar, puede activarse selectivamente para cargar las muestras biológicas que están respectivamente en los depósitos 506, 507 y 509 en los canales de flujo 536, 537 y 539, como se muestra en las Figuras 15F-15H.

Con las muestras biológicas cargadas dentro de los respectivos canales de flujo 536-539, la válvula rotatoria 500 puede girarse selectivamente de forma que cada uno de los primeros orificios de canal 546-549 esté cubierto (o sellado) por el lado del cuerpo 502 del cuerpo microfluídico 504. La posición de válvula en la que se sellan los primeros orificios de canal 546-549 se muestra en la Figura 15I. Después, el termociclador 570 (Figura 14) puede controlarse para realizar el ciclo a través de los cambios de temperatura de acuerdo con un protocolo de amplificación designado. Aunque los canales de flujo 536-539 únicamente están sellados en un extremo, el conjunto de bomba y los segmentos antidifusión 545 pueden resistir el movimiento y/o la difusión de la muestra biológica (p. ej., tapón de PCR) hacia o a través del orificio de alimentación 524 (Figura 14).

Después del protocolo de amplificación, las muestras biológicas pueden cargarse en un depósito común. Por ejemplo, como se muestra en las Figuras 15J-15L, las muestras biológicas dentro de los canales de flujo 536-538 pueden estar acopladas de forma fluídica al depósito 510. El conjunto de bomba puede hacerse funcionar selectivamente para inducir el flujo de la muestra biológica hacia el depósito 510. Aunque no se muestra, el canal de flujo 536 también puede estar acoplado de forma fluídica al depósito 510 de forma que la muestra biológica dentro del canal de flujo 536 pueda cargarse en el depósito 510. Por consiguiente, después del protocolo de amplificación cada una de las muestras biológicas del depósito 506-509 puede cargarse en un depósito común 510. Después, el conjunto de bomba puede activarse selectivamente para inducir el flujo de las muestras biológicas mezcladas a través del orificio de alimentación 524. Las muestras biológicas pueden suministrarse de forma fluídica a una cámara de reacción, tal como la cámara

de reacción 326 (Figura 2). Después, las muestras biológicas pueden someterse a reacciones designadas como se describe en la presente memoria. En realizaciones particulares, las muestras biológicas pueden utilizarse durante un protocolo de SPS.

La Figura 16 es una vista en planta de una válvula rotatoria 600 formada de acuerdo con una realización que está montada en un lado del cuerpo 616 de un cuerpo microfluídico 618. La válvula rotatoria 600 puede incluir características similares a la válvula rotatoria 216 (Figura 2) y la válvula rotatoria 500 (Figura 13). La válvula rotatoria 600 incluye un cuerpo de válvula 602 que tiene canales de flujo 604-606. Cada uno de los canales de flujo 604-606 se extiende entre un primer orificio de canal (u orificio de entrada) 608 y un segundo orificio de canal (u orificio de salida) 610. A diferencia de la válvula rotatoria 500, los canales de flujo 604-606 no están en comunicación de flujo con un orificio de canal común.

En la realización ilustrada, cada uno de los canales de flujo 604-606 está en comunicación de flujo con un canal aguas arriba 612 y un canal aguas abajo 614. En la Figura 16, la válvula rotatoria 600 está en una posición de válvula de tal manera que cada uno de los canales de flujo 604-606 puede recibir una muestra biológica desde el correspondiente canal aguas arriba 612. Por ejemplo, los canales de flujo 604-606 pueden recibir simultáneamente la muestra biológica correspondiente. El flujo de las muestras biológicas hacia los canales de flujo 604-606 puede inducirse mediante una bomba común. Por ejemplo, los canales aguas abajo 614 pueden confluir y acoplarse de forma fluidica a una sola bomba. Alternativamente, se pueden acoplar de forma fluidica bombas separadas a los canales de flujo 604-606.

La figura 17 es una vista en planta de la válvula rotatoria 600 después de que la válvula rotatoria se ha girado a una posición de válvula en la que el primero y segundo orificios de canal 608, 610 para cada uno de los canales de flujo 604-606 están sellados por el lado del cuerpo 616 de El cuerpo microfluídico 618. En la posición de válvula que se muestra en la Figura 17, un termociclador (no mostrado) puede conectar el cuerpo de válvula 602 para controlar una temperatura experimentada dentro de los canales de flujo 604-606. Así pues, las muestras biológicas pueden someterse a un protocolo de amplificación como se describe en la presente memoria. A diferencia de la realización mostrada en las Figuras 13-15, los canales de flujo 604-606 están sellados en ambos extremos para reducir la probabilidad de difusión y movimiento del tapón de PCR.

La Figura 18 es una vista en planta de una válvula rotatoria 620 formada de acuerdo con una realización. La válvula rotatoria 620 puede ser similar o idéntica a la válvula rotatoria 600 (Figura 16) e incluye una pluralidad de canales de flujo 624-626. Como se muestra, la válvula rotatoria 600 se separa en tres áreas o zonas de control térmico 634-636. Las áreas de control térmico 634-636 están representadas por áreas en forma de tarta que se indican con líneas discontinuas. Cada área de control térmico 634-636 representa un intervalo de temperatura distinto controlado por uno o más termocicladores (no se muestra). Más específicamente, después de que las muestras biológicas se cargan en los canales de flujo 624-626, la válvula rotatoria 620 puede girarse selectivamente a distintas posiciones. El canal de flujo dentro del área de control térmico 634 puede experimentar una temperatura designada para desnaturalizar ácidos nucleicos. El canal de flujo dentro del área de control térmico 635 puede experimentar una temperatura designada para una fase de apareamiento-extensión, y el canal de flujo dentro del área de control térmico 636 puede experimentar una temperatura designada para una fase de precalentamiento y/o mantenimiento de temperatura. El controlador del sistema puede girar selectivamente la válvula rotatoria 620 a tres posiciones de válvula distintas para que las muestras biológicas realicen el ciclo a través de múltiples fases de amplificación por PCR. Por lo tanto, a diferencia de los canales de flujo de la válvula rotatoria 600, los canales de flujo 624-626 experimentan temperaturas distintas.

La Figura 19 es un diagrama de flujo que ilustra un método 650. En algunas realizaciones, el método 650 puede incluir la preparación de una muestra biológica y, opcionalmente, la detección de reacciones designadas de la muestra biológica para análisis. El método 650 puede, por ejemplo, emplear estructuras o aspectos de diversas realizaciones (p. ej., sistemas y/o métodos) descritas en la presente memoria, tales como las realizaciones descritas con respecto a las Figuras 13-18. En diversas realizaciones, determinadas etapas pueden omitirse o añadirse, determinadas etapas pueden combinarse, determinadas etapas pueden llevarse a cabo de forma simultánea, determinadas etapas pueden llevarse a cabo al mismo tiempo, determinadas etapas pueden dividirse en múltiples etapas, determinadas etapas pueden llevarse a cabo en un orden distinto o determinadas etapas o series de etapas pueden volver a realizarse de manera repetida.

El método 650 puede incluir proporcionar (en 652) un cuerpo microfluídico y una válvula rotatoria. El cuerpo microfluídico puede tener un lado del cuerpo y una red fluidica que incluye un orificio de suministro, tal como los orificios de depósito 526-529, y un orificio de alimentación. El orificio de suministro puede abrirse hacia el lado del cuerpo. La válvula rotatoria puede estar montada de forma giratoria en el lado del cuerpo y tener un primer orificio de canal, un segundo orificio de canal y un canal de flujo que se extiende entre el primer orificio de canal y el segundo orificio de canal. En algunas realizaciones, se pueden utilizar múltiples canales de flujo en los que los canales de flujo tienen segundos orificios de canal separados, tal como las realizaciones de las Figuras 16-18, o comparten el segundo orificio del canal, tal como la realización de las Figuras 13-15. En tales realizaciones en las que se comparte el segundo orificio del canal, el segundo orificio del canal puede denominarse orificio de canal común.

El método 650 puede incluir girar (en 654) la válvula rotatoria a una primera posición de válvula en la que el primer orificio de canal está en comunicación de flujo con el orificio de suministro del cuerpo microfluídico. El método 650 también puede incluir hacer fluir (en 656) una muestra biológica a través del primer orificio de canal y dentro del canal

- de flujo cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. La muestra biológica puede fluir en una dirección que es desde el primer orificio de canal y hacia el segundo orificio de canal. El flujo (en 656) puede incluir el control de forma selectiva de la velocidad de flujo y/o la duración del flujo de forma que la muestra biológica no fluya sustancialmente más allá del segundo orificio de canal o del orificio de alimentación. Para realizaciones que incluyen múltiples canales de flujo, tal como la válvula rotatoria 500, las etapas 654 y 656 pueden repetirse hasta que cada uno de los canales de flujo tenga una muestra biológica correspondiente. Sin embargo, la rotación (en 654) para cada canal de flujo no está en la misma posición de la válvula. Más específicamente, cuando la muestra biológica se hace fluir hacia un canal de flujo correspondiente, los otros canales de flujo pueden estar sellados en un extremo o en ambos extremos.
- 5 El método 650 también puede incluir girar (en 658) la válvula rotatoria a una segunda posición de válvula con la muestra biológica dentro del canal de flujo, de forma que el primer orificio de canal esté sellado por el lado del cuerpo, y llevar a cabo (en 660) una operación de termociclado para cambiar una temperatura de la muestra biológica en el canal de flujo a una temperatura seleccionada. La ejecución (en 660) puede ser en conformidad un programa predeterminado. Por ejemplo, el programa puede ser ejecutar una operación de PCR para amplificar la muestra biológica para su posterior análisis.
- 10 Opcionalmente, después de la ejecución (a 660), la muestra biológica o las muestras biológicas pueden cargarse (a 662) en un depósito. Por ejemplo, el depósito puede incluir una solución tampón de hidrogenación que prepara la muestra biológica para el análisis posterior. En 664, la muestra biológica (o las muestras biológicas combinadas) pueden suministrarse a una cámara de reacción para el análisis posterior en 666.
- 15 La figura 20 es una vista en perspectiva del sistema de control de flujo 700 formado de acuerdo con una realización que incluye un cuerpo microfluídico 702 y una válvula rotatoria 704. A diferencia de las válvulas rotatorias 500 (Figura 13), 600 (Figura 16) y 620 (Figura 18), la amplificación no tiene lugar únicamente dentro de la válvula rotatoria 704. En su lugar, la amplificación tiene lugar, al menos de forma parcial, dentro del cuerpo microfluídico 702. Más específicamente, el cuerpo microfluídico 702 tiene un primer lado del cuerpo 706 (mostrado en la Figura 22) y un segundo lado del cuerpo 708 (mostrado en la Figura 22), que están orientados en direcciones opuestas. El cuerpo microfluídico 702 tiene una red fluidica 705 que incluye una pluralidad de depósitos de muestras 711-714, una pluralidad de canales de suministro 721-724 con correspondientes orificios de entrada 731-734 y un orificio de salida común 736. Los orificios de entrada 731-734 y el orificio de salida 736 se abren al primer lado del cuerpo 706 (Figura 22).
- 20 La válvula rotatoria 704 está montada de forma giratoria en el cuerpo microfluídico 702 a lo largo del primer lado del cuerpo 706. En la realización ilustrada, la válvula rotatoria 704 tiene un primer segmento de canal 726 y un segundo segmento de canal 728. El primer y segundo segmentos de canal 726, 728 pueden abrirse a un lado fluido 709 (mostrado en la Figura 22) de la válvula rotatoria 704. Alternativamente, el primer y segundo segmentos de canal 726, 728 pueden extenderse entre los orificios de canal correspondientes que se abren al lado fluido 709. El primer y segundo segmentos de canal 726, 728 están separados entre sí y se extienden a lo largo de solo una parte del lado fluido 709. En una realización ejemplar, el segundo segmento de canal 728 está en comunicación de flujo con el orificio de salida 736 en cualquier posición rotacional de la válvula rotatoria 704.
- 25 La Figura 20 muestra la válvula rotatoria 704 en una posición designada en la que el depósito de muestras 711 está en comunicación de flujo con un conjunto de bomba. Más específicamente, el primer segmento de canal 726 está interpuesto de forma fluidica entre el orificio de entrada 731 y el depósito de muestra 711. El segundo segmento de canal 726 está interpuesto de forma fluidica entre el depósito de muestras 711 y el orificio de salida 736. Así pues, el canal de suministro 721 está en comunicación de flujo con un canal de alimentación 756 a través del primer segmento de canal 726, el depósito de muestra 711 y el segundo segmento de canal 728.
- 30 Aunque no se muestra, el sistema de control de flujo 700 puede incluir un conjunto de bomba que está configurado para inducir un flujo de fluido a través del orificio de entrada 731 y el primer segmento de canal 726, hacia el depósito de muestras 711. El fluido puede incluir una muestra biológica que se encuentra cargada dentro de, por ejemplo, un depósito remoto (no mostrado) que está en comunicación de flujo con el canal de suministro 721. El flujo del fluido y las dimensiones del depósito de muestras pueden configurarse de forma que la muestra biológica no salga sustancialmente del depósito de muestras 711 a través del segundo segmento de canal 728. Después de que la muestra biológica se haya cargado en el depósito de muestras 711, la válvula rotatoria 704 puede girarse selectivamente de forma que el primer segmento de canal 726 y el segundo segmento de canal 728 se acoplen de forma fluidica al depósito de muestras 712. El depósito de muestras 712 puede cargarse con una muestra biológica que fluye desde el canal de suministro 722. De manera similar, los depósitos de muestras 713 y 714 pueden cargarse con una muestra biológica correspondiente.
- 35 La Figura 21 es una vista en perspectiva del sistema de control de flujo 700 después de que los depósitos de muestras 711-714 se hayan cargado con las muestras biológicas correspondientes. En algunas realizaciones, la válvula rotatoria 704 incluye depósitos de gas 741-744, lo que no se muestra en la Figura 20. Durante un protocolo de amplificación, los depósitos de gas 741-744 están configurados para alinearse con los depósitos de muestras 711-714. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 22, el depósito de muestras 711 y el depósito de gas 741 se combinan para formar una cámara de preparación de muestras 751. El gas dentro del depósito de gas 741 puede funcionar como un lastre de gas en la cámara de preparación de muestras 751. Después del termociclado, las muestras biológicas pueden fluir a
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

través del canal de alimentación 756 (Figura 20) que está en comunicación de flujo con el orificio de salida 736. Como se describe en la presente memoria, las muestras biológicas pueden dirigirse a una cámara de reacción, tal como la cámara de reacción 326 (Figura 2), donde las reacciones designadas pueden tener lugar y ser detectadas.

5 La Figura 23 es una vista esquemática de un sistema 800 formado de acuerdo con una realización. El sistema 800 puede incluir características similares al sistema 100 (Figura 1). Por ejemplo, el sistema 800 incluye un sistema de control de flujo 802 que tiene una red fluidica 804. La red fluidica 804 puede incluir varios canales interconectados, orificios, depósitos y otras regiones espaciales que están configuradas para contener o tener flujo de fluidos a través de ellas. Por ejemplo, la red fluidica 804 incluye válvulas rotatorias 806, 808. La válvula rotatoria 806 está configurada para utilizarse durante una fase de preparación de muestras, y la válvula rotatoria 808 está configurada para utilizarse durante una fase de análisis de muestras. Las válvulas rotativas 806, 808 están acopladas de forma fluidica mediante un canal intermedio 810 de la red fluidica 804. La red fluidica 804 también incluye un canal de alimentación 812, una cámara de reacción 814 y un depósito de residuos 816. El sistema de control de flujo 802 incluye un conjunto de bomba 818 que está en comunicación de flujo con la red fluidica 804. En la realización ilustrada, el conjunto de bomba 818 incluye una sola bomba, pero puede incluir múltiples bombas en otras realizaciones. El sistema 800 puede incluir un cuerpo microfluidico (no indicado) que tiene un lado del cuerpo 819. Las válvulas rotatorias 806, 808 están montadas de forma giratoria en el lado del cuerpo 819. El cuerpo microfluidico también puede incluir o definir el canal intermedio 810 y el canal de alimentación 812.

20 La red fluidica 804 también incluye una pluralidad de canales de ensayo 821-824 y una pluralidad de depósitos de muestras 831-834. Cada uno de los canales de ensayo 821-824 se extiende entre los correspondientes primer y segundo orificios 826, 828 y está configurado para acoplar de forma fluidica un correspondiente depósito de muestras al canal intermedio 810. Como se muestra, los canales de ensayo 821-824 se extienden a través del área de control térmico 825. En la realización ilustrada, los canales de ensayo 821-824 tienen trayectorias onduladas a través del área de control térmico 825. Las porciones de los canales de ensayo 821-824 que se extienden a través del área de control térmico 825 pueden constituir regiones de preparación de muestras 827. Como alternativa o además de las trayectorias no lineales, los canales de ensayo 821-824 pueden tener distintas dimensiones para contener un volumen designado de las correspondientes muestras biológicas.

30 La válvula rotatoria 806 está configurada para moverse entre múltiples posiciones de válvula. La válvula rotatoria 806 incluye un canal de puente 840 y un canal de flujo 842. El canal puente 840 y el canal de flujo 842 están configurados para acoplar de forma fluidica uno de los depósitos de muestras 831-834 al canal intermedio 810. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 23, el canal de puente 840 acopla de forma fluidica un orificio de depósito (u orificio de suministro) 853 del depósito de muestra 833 al primer orificio 826 del canal de ensayo 823. De forma simultánea, el canal de flujo 842 acopla de forma fluidica el segundo orificio 828 a un orificio intermedio 856. El orificio intermedio 856 se abre a lo largo del lado del cuerpo 819 y está en comunicación de flujo con el canal intermedio 810.

35 Por consiguiente, un controlador del sistema (no mostrado) puede girar selectivamente la válvula rotatoria 806 para acoplar de forma fluidica los depósitos de muestras 831-834 a los correspondientes canales de ensayo 821-824, respectivamente. El controlador del sistema puede controlar selectivamente el conjunto de bomba 818 para inducir el flujo de las muestras biológicas dentro de los depósitos de muestras, de forma que las muestras biológicas estén dispuestas dentro de las regiones de preparación de muestras 827 de los canales de ensayo 821-824.

40 Cuando la muestra (o muestras) biológica se ubica dentro del canal de ensayo correspondiente, la válvula rotatoria 806 puede ser girada por el controlador del sistema a otra posición de válvula en la que los primero y segundo orificios 826, 828 para cada uno de los canales de ensayo 821-824 están cubiertos o sellados por el lado del cuerpo 819. Con el canal (o canales) de ensayo sellado, la muestra (o muestras) biológica puede someterse a un protocolo de amplificación. Por ejemplo, puede posicionarse un termociclador (no mostrado) adyacente al área de control térmico 825 y aplicarse energía térmica de acuerdo con un protocolo de amplificación. En realizaciones particulares, cada una de las muestras biológicas puede posicionarse dentro del área de control térmico 825 al mismo tiempo. En realizaciones alternativas, las muestras biológicas pueden posicionarse dentro del área de control térmico 825 en momentos distintos.

50 Después de que las muestras biológicas se hayan amplificado, la válvula rotatoria 806 puede volver a las posiciones de válvula correspondientes para cargar la muestra biológica correspondiente en el canal de flujo 842. Con la muestra biológica dispuesta dentro del canal de flujo 842, la válvula rotatoria puede girarse a otra posición en la que el canal de flujo 842 está en comunicación de flujo con un depósito 835. El depósito 835 puede contener, por ejemplo, una solución tampón de hidrogenación. La muestra biológica puede cargarse en el depósito 835. Opcionalmente, la válvula rotatoria 806 y el conjunto de bomba 818 pueden hacerse funcionar de manera similar para cargar las muestras biológicas de los otros canales de ensayo en el depósito 835. Después, las muestras biológicas pueden dirigirse hacia otra fase. Por ejemplo, las muestras biológicas pueden fluir a través del canal de flujo 842, a través del orificio intermedio 856 y hacia el canal intermedio 810. En realizaciones alternativas, las muestras biológicas pueden dirigirse hacia la válvula rotatoria 808 sin ser cargadas primero en el depósito 835.

60 Como se muestra en la Figura 23, la válvula rotatoria 808 incluye un canal de flujo 870 y una pluralidad de depósitos de reactivos 871-878. Después de que las muestras biológicas se hayan preparado utilizando la válvula rotatoria 806, las muestras biológicas pueden transportarse hacia la cámara de reacción 814. Opcionalmente, antes de que las

muestras biológicas se suministren a la cámara de reacción 814, la válvula rotatoria 808 puede girarse para acoplar de forma fluidica uno o más de los depósitos de reactivos 871-878 a la cámara de reacción 814. Más específicamente, el canal de flujo 870 puede girarse a una posición designada para acoplar de forma fluidica uno de los depósitos de reactivos 871-878 a la cámara de reacción 814. Así pues, la válvula rotatoria 808 puede utilizarse para preparar la cámara de reacción 814 para recibir las muestras biológicas. Por ejemplo, los depósitos de reactivos 871-878 pueden incluir reactivos de agrupamiento, enzimas y/o sondas de captura.

Después de que las muestras biológicas se suministran a la cámara de reacción 814, la válvula rotatoria 808 puede girarse selectivamente a distintas posiciones de válvula. Por ejemplo, la válvula rotatoria 808 puede girarse de acuerdo con un ciclo predeterminado para suministrar de forma repetida componentes de reacción para realizar un protocolo de SPS. El ciclo puede ser similar al ciclo que se muestra en la Tabla 1 anterior. Por consiguiente, la válvula rotatoria 808 puede utilizarse para preparar la cámara de reacción para recibir la muestra biológica y/o para realizar un protocolo de ensayo.

Las Figuras 24 y 25 ilustran otra realización que utiliza una válvula rotatoria que tiene un canal de puente. La Figura 24 es una vista en planta de un sistema de control de flujo 900 y la Figura 25 es una vista en perspectiva parcialmente despiezada del sistema de control de flujo 900. Como se muestra, el sistema de control de flujo 900 incluye un cuerpo microfluidico 902 que tiene un primer y segundo lados del cuerpo 904, 906 opuestos (Figura 25). El cuerpo microfluidico 902 incluye una pluralidad de canales de flujo 908 y una pluralidad de depósitos de muestras 910. Cada uno de los canales de flujo 908 está configurado para acoplarse de forma fluidica a un respectivo depósito de muestras 910. Los canales de flujo 908 pueden ser similares en forma y tamaño a los canales de flujo 536-539 (Figura 13).

El sistema de control de flujo 900 incluye también una válvula rotatoria 912. La válvula rotatoria 912 incluye una pluralidad de canales de puente 913-916 que están configurados para acoplar de forma fluidica los canales de flujo 908 correspondientes y los depósitos de muestras 910. En realizaciones particulares, cada uno de los canales de puente 913-916 es un surco de lados abiertos a lo largo de un exterior de la válvula rotatoria 912. En realizaciones alternativas, los canales del puente 913-916 no tienen lados abiertos y, en su lugar, se extienden entre el primer y el segundo orificios que se abren al exterior. A modo de ejemplo, el canal de puente 916 de la Figura 24 acopla de forma fluidica un correspondiente depósito de muestras 910 a un correspondiente canal de flujo 908 basándose en una posición rotacional de la válvula rotatoria 912. A medida que la muestra biológica fluye a través del canal de puente 913, los otros canales de puente 914-916 no están acoplados de forma fluidica al correspondiente depósito de muestras 910. Más específicamente, los otros canales de puente 914-916 están sellados por la válvula rotatoria 912.

De manera similar a la descrita en otras realizaciones, un termociclador (no mostrado) puede cambiar una temperatura que experimentan las muestras biológicas dentro de los canales de flujo 908. Por ejemplo, uno o ambos lados del cuerpo 904, 906 pueden estar asociados por a un termociclador. Después del protocolo de amplificación, las muestras biológicas pueden suministrarse a otra región espacial para la modificación/preparación y/o análisis adicionales.

Como se describió anteriormente en las diversas realizaciones, la válvula rotatoria y el cuerpo microfluidico pueden incluir diferentes elementos fluidicos que cooperan para controlar el flujo de uno o más fluidos de una manera designada. Se ha de entender que las realizaciones anteriores son solo ilustrativas y no restrictivas. Por ejemplo, las realizaciones descritas anteriormente (y/o aspectos de las mismas) pueden utilizarse en combinación entre sí. También, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación o material particular a las enseñanzas de las diversas realizaciones, sin apartarse de su alcance.

Las Figuras 26-29 ilustran diversas vistas de una válvula rotatoria 950 formada de acuerdo con una realización. La válvula rotatoria 950 puede utilizarse como la válvula rotatoria en diversas realizaciones, tal como la válvula rotatoria 216 (Figura 2). Las Figuras 26 y 27 ilustran respectivamente una vista inferior en perspectiva y una vista lateral en perspectiva, de la válvula rotatoria 950. La válvula rotatoria 950 incluye un lado fluidico 952 y un lado operativo 954. El lado operativo 954 incluye una interfaz mecánica 956 que está configurada para conectarse a un accionador de válvula (no mostrado).

La Figura 28 ilustra una sección transversal de la válvula rotatoria 950. Como se muestra, la válvula rotatoria 950 incluye una cubierta de carcasa 960 y una cubierta lateral 964 que están fijadas en posiciones fijas una con respecto a la otra. La cubierta de carcasa 960 define una cavidad de válvula 962, y la cubierta lateral 964 cierra un extremo de la cavidad de válvula 962 a lo largo del lado fluido 952. La válvula rotatoria 950 también incluye un árbol de rotor 966 que incluye la interfaz mecánica 956, un resorte de válvula 968, un cuerpo de colector 970 y una membrana compresible 972 que están dispuestos dentro de la cavidad de la válvula 962. El árbol de rotor 966 está configurado para girar el cuerpo de colector 970 y la membrana compresible 972 a lo largo de la cubierta lateral 964 alrededor de un eje 978.

El cuerpo de colector 970 está fijado al árbol de rotor 966 en un lado y fijado a la membrana compresible 972 en un lado opuesto. El resorte de válvula 968 puede desplazar o empujar el cuerpo de distribuidor 970 y la membrana compresible 972 contra una superficie interior de la cubierta lateral 964. En realizaciones particulares, la membrana compresible 972 puede ser polipropileno u otro material similar. Volviendo brevemente a la Figura 26, la cubierta lateral 964 incluye un orificio de flujo central 980, un orificio de drenaje 981 y orificios de flujo externos 982. La cubierta lateral 964 es parcialmente transparente en la Figura 26 para indicar el orificio de flujo central 980, el orificio de drenaje 981

y los orificios de flujo externos 982. Se muestran un total de nueve orificios de flujo externos 982, pero otras realizaciones pueden incluir un número distinto de orificios.

La Figura 29 es una sección transversal ampliada de la válvula rotatoria 950 que indica la interacción entre el cuerpo de colector 970, la membrana compresible 972 y la cubierta lateral 964. Como se muestra, la cubierta lateral 964 y la membrana compresible 972 pueden definir entre ellas un depósito de lubricación 990. El depósito de lubricación 990 puede extenderse alrededor del eje 978. En algunas realizaciones, también se puede proporcionar un depósito de lubricación externo 991. Los depósitos de lubricación 990 también se indican en la Figura 26. El orificio de drenaje 981 está en comunicación de flujo con el depósito de lubricación 990 de forma que se pueda cargar un lubricante en el depósito 990. Como se muestra, el cuerpo de colector 970 y la membrana compresible 972 definen entre ellos un canal de flujo 984. Cuando el árbol de rotor 966 gira el cuerpo de colector 970 con la membrana compresible 972, el canal de flujo 984 gira con los mismos. Las fuerzas de fricción que resisten la rotación pueden reducirse debido a la membrana compresible 972 y al depósito de lubricación 980. Por consiguiente, la vida útil de funcionamiento de la válvula rotatoria 950 puede ser más larga que la de otras válvulas conocidas.

De acuerdo con una realización, se proporciona un sistema que incluye una red fluidica que tiene un canal de muestras, una cámara de reacción y un depósito. El canal de muestras está en comunicación de flujo con un orificio de muestras que está configurado para recibir una muestra biológica. El sistema también incluye un conjunto de bomba que está configurado para estar en comunicación de flujo con la red fluidica. El sistema también incluye una válvula rotatoria que tiene un canal de flujo y está configurada para girar entre la primera y la segunda posiciones de la válvula. El canal de flujo acopla de forma fluidica la cámara de reacción y el canal de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula y acopla de forma fluidica el depósito y la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula. El conjunto de bomba induce un flujo de la muestra biológica hacia la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula e induce un flujo de un componente de reacción desde el depósito hacia la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula.

En un aspecto, el conjunto de bomba puede incluir una bomba de sistema que está en comunicación de flujo con la cámara de reacción y está ubicada aguas abajo con respecto a la cámara de reacción.

En otro aspecto, la válvula rotatoria puede estar configurada para retener la muestra biológica en el canal de flujo a medida que la válvula rotatoria gira de la primera posición de la válvula a la segunda posición de la válvula. El conjunto de bomba puede configurarse para inducir un flujo de la muestra biológica hacia el depósito cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula.

Opcionalmente, el canal de muestras puede ser un primer canal de muestras y la muestra biológica puede ser una primera muestra biológica. La red fluidica puede incluir un segundo canal de muestras que tiene una segunda muestra biológica. La válvula rotatoria puede estar configurada para girar a una tercera posición de válvula de forma que el canal de flujo esté en comunicación de flujo con el segundo canal de muestras. El conjunto de bomba puede estar configurado para inducir un flujo de la segunda muestra biológica en el segundo canal de muestras hacia el canal de flujo, en donde la válvula rotatoria está configurada para retener la segunda muestra biológica en el canal de flujo a medida que la válvula rotatoria gira de la tercera posición de la válvula a la segunda posición de la válvula. El conjunto de bomba puede configurarse para inducir un flujo de la segunda muestra biológica dentro del depósito cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula. En algunas realizaciones, el conjunto de bomba puede configurarse para inducir un flujo de la primera y segunda muestras biológicas desde el depósito hacia la cámara de reacción.

En otro aspecto, el depósito puede ser un primer depósito. La red fluidica puede incluir además un segundo depósito, en donde la válvula rotatoria puede estar configurada para moverse a una tercera posición de válvula de forma que el canal de flujo se acople de forma fluidica con el segundo depósito y la cámara de reacción.

En otro aspecto, el canal de muestras puede ser un primer canal de muestras y la red fluidica incluye un segundo canal de muestras. Opcionalmente, cada uno de los primero y segundo canales de muestras puede estar en comunicación de flujo con la válvula rotatoria a través de un orificio de suministro común. Opcionalmente, el sistema también puede incluir una válvula de canal que está acoplada al canal de muestras. La válvula de canal puede estar configurada para moverse entre las primera y segunda posiciones para bloquear el flujo y permitir el flujo, respectivamente, a través del canal de muestras.

En otro aspecto, la válvula rotatoria puede girar alrededor de un eje. La red fluidica puede incluir un orificio de alimentación que está alineado con el eje y acopla de forma fluidica el canal de flujo y la cámara de reacción.

En otro aspecto, la red fluidica también puede incluir un canal de reactivos. El canal de muestras y el canal de reactivos pueden estar en comunicación de flujo con un orificio de suministro común que se ubica aguas arriba con respecto al canal de flujo. El orificio de suministro puede acoplar de forma fluidica el canal de muestras y el canal de reactivos al canal de flujo.

En otro aspecto, el sistema puede incluir un conjunto de detección que esté configurado para detectar reacciones designadas dentro de la cámara de reacción. Opcionalmente, el conjunto de detección incluye un detector de formación

de imágenes que puede posicionarse para detectar señales luminosas desde la cámara de reacción. Opcionalmente, el detector de imágenes puede tener una ubicación fija con respecto a la red fluidica.

5 En otro aspecto, el sistema incluye un controlador del sistema que puede estar configurado para controlar automáticamente la válvula rotatoria y el conjunto de bomba para realizar ciclos repetidos de un protocolo de secuenciación por síntesis (SPS).

10 En una realización, se proporciona un método que incluye girar una válvula rotatoria que tiene un canal de flujo a una primera posición de válvula. El canal de flujo está en comunicación de flujo con una cámara de reacción cuando está en la primera posición de la válvula. El método también puede incluir hacer fluir una muestra biológica desde un canal de muestras o un primer depósito a través del canal de flujo y dentro de la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El método también puede incluir girar la válvula rotatoria a una segunda posición de la válvula. El canal de flujo puede acoplar de forma fluidica un segundo depósito y la cámara de reacción cuando está en la segunda posición de la válvula. El método también puede incluir hacer fluir un componente de reacción desde el segundo depósito hacia la cámara de reacción. El componente de reacción interactúa con la muestra biológica dentro de la cámara de reacción.

15 En un aspecto, el método puede incluir detectar reacciones designadas entre el componente de reacción y la muestra biológica dentro de la cámara de reacción. Opcionalmente, la detección de las reacciones designadas puede incluir detectar señales luminosas desde la cámara de reacción. Las señales luminosas pueden ser indicativas de las reacciones designadas.

20 En otro aspecto, el método también incluye hacer fluir por separado una pluralidad de las muestras biológicas hacia el depósito, combinando de este modo las muestras biológicas en el mismo. Las muestras biológicas pueden fluir de forma simultánea a través del canal de flujo y hacia la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de válvula.

25 En otro aspecto, el método también incluye girar la válvula rotatoria a la tercera posición de válvula y hacer fluir una solución de lavado desde el tercer depósito hacia la cámara de reacción. El método puede incluir también girar la válvula rotatoria a la segunda posición de válvula y hacer fluir el componente de reacción desde el segundo depósito hacia la cámara de reacción. Opcionalmente, el método incluye la ejecución de ciclos repetidos de un protocolo de secuenciación por síntesis (SPS).

En otro aspecto, el método también incluye amplificar la muestra biológica dentro del canal de muestras o el depósito antes de hacer fluir la muestra biológica a través del canal de flujo y dentro de la cámara de reacción.

30 En una realización, se proporciona un sistema que incluye un sistema de control de flujo que tiene una red fluidica y un conjunto de bomba que está en comunicación de flujo con la red fluidica. La red fluidica incluye un canal de muestras que está configurado para recibir una muestra biológica, una pluralidad de depósitos y una cámara de reacción. El sistema también incluye una válvula rotatoria que tiene un canal de flujo. La válvula rotatoria está configurada para girar a diferentes posiciones de válvula para acoplar de forma fluidica la cámara de reacción al canal de muestras o a uno de los depósitos. El sistema también incluye un dispositivo de detección que está configurado para detectar señales luminosas de la cámara de reacción durante un protocolo de ensayo. El sistema también incluye un controlador del sistema que está configurado para controlar la válvula rotatoria y el conjunto de bomba para hacer fluir la muestra biológica desde el canal de muestras y hacia la cámara de reacción. El controlador del sistema también está configurado para controlar la válvula rotatoria, el conjunto de bomba y el dispositivo de detección durante una pluralidad de ciclos de protocolo, en donde cada uno de los ciclos de protocolo incluye: (a) girar la válvula rotatoria a una primera posición de válvula de depósito de modo que la cámara de reacción esté en comunicación de flujo con un primer depósito de la pluralidad de depósitos; (b) controlar el conjunto de bomba para inducir un flujo de un fluido desde el primer depósito a la cámara de reacción; (c) girar la válvula rotatoria a una segunda posición de válvula de depósito de modo que la cámara de reacción esté en comunicación de flujo con un segundo depósito de la pluralidad de depósitos; (d) controlar el conjunto de bomba para inducir un flujo de un fluido desde el segundo depósito a la cámara de reacción; y (e) controlar el dispositivo de detección para detectar las señales luminosas de la cámara de reacción mientras el fluido del segundo depósito fluye a través de la cámara de reacción o después de que el fluido del segundo depósito fluye a través de la cámara de reacción.

50 En un aspecto, el canal de muestras puede incluir una región de preparación de muestras. El sistema también puede incluir un termociclador que esté configurado para controlar una temperatura de la muestra biológica dentro de la región de preparación de muestras. El controlador del sistema puede controlar el termociclador para amplificar la muestra biológica dentro de la región de preparación de muestras antes de hacer fluir la muestra biológica desde el canal de muestras hacia la cámara de reacción.

55 Opcionalmente, cada uno de los ciclos del protocolo incluye girar la válvula rotatoria a una tercera posición de válvula de depósito de forma que la cámara de reacción esté en comunicación de flujo con un tercer depósito de la pluralidad de depósitos y controlar el conjunto de bomba para inducir un flujo de un fluido desde el tercer depósito hacia la cámara de reacción.

En otro aspecto, el dispositivo de detección incluye un detector de formación de imágenes CMOS. En otro aspecto,

una celda de flujo está acoplada al dispositivo de detección. La celda de flujo puede definir la cámara de reacción. Opcionalmente, la celda de flujo está fijada en una posición fija con respecto al dispositivo de detección.

5 En otro aspecto, el sistema de control de flujo incluye un cuerpo microfluídico que tiene un lado del cuerpo. El lado del cuerpo puede incluir una pluralidad de orificios que se abren al lado del cuerpo, en donde la válvula rotatoria sella una pluralidad de los orificios cuando el canal de flujo está acoplado de forma fluidica a al menos uno de los otros orificios. En realizaciones particulares, el sistema está configurado para ejecutar un protocolo de secuenciación por síntesis (SBS).

10 De acuerdo con una realización, se proporciona un método que incluye proporcionar un cuerpo microfluídico y una válvula rotatoria. El cuerpo microfluídico tiene un lado del cuerpo y una red fluidica que incluye un orificio de suministro y un orificio de alimentación. El orificio de suministro se abre hacia el lado del cuerpo. La válvula rotatoria está montada de forma giratoria en el lado del cuerpo. La válvula rotatoria tiene un primer orificio de canal, un segundo orificio de canal y un canal de flujo que se extiende entre el primer orificio de canal y el segundo orificio de canal. El método también incluye girar la válvula rotatoria a una primera posición de la válvula en la que el primer orificio de canal está en comunicación de flujo con el orificio de suministro del cuerpo microfluídico. El método también incluye hacer fluir una muestra biológica a través del primer orificio de canal y dentro del canal de flujo cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El método también incluye girar la válvula rotatoria a una segunda posición de la válvula con la muestra biológica dentro del canal de flujo, de modo que el primer orificio de canal esté sellado por el lado del cuerpo. El método también incluye llevar a cabo una operación de termociclado para cambiar una temperatura de la muestra biológica en el canal de flujo a una temperatura seleccionada.

20 En un aspecto, el cuerpo microfluídico puede incluir un orificio de depósito que se abre al lado del cuerpo y está en comunicación de flujo con un depósito. El método también puede incluir girar la válvula rotatoria para alinear el primer orificio de canal y el orificio de depósito, e inducir un flujo de la muestra biológica dentro del canal de flujo a través del primer orificio de canal hacia el depósito. Opcionalmente, el método incluye inducir un flujo de la muestra biológica desde el depósito a través del canal de flujo y a través del orificio de alimentación del cuerpo microfluídico.

25 En otro aspecto, el segundo orificio de canal puede estar alineado con el orificio de alimentación cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de válvula.

En otro aspecto, el segundo orificio de canal puede estar sellado por el lado del cuerpo cuando la válvula giratoria está en la segunda posición de válvula.

30 En otro aspecto, el primer orificio de canal es un primer orificio de entrada y el canal de flujo es un primer canal de flujo. La válvula rotatoria puede incluir un segundo orificio de entrada y un segundo canal de flujo. El segundo canal de flujo puede extenderse entre el segundo orificio de entrada y el segundo orificio de canal.

En otro aspecto, el primer orificio de canal es un primer orificio de entrada y el segundo orificio de canal es un primer orificio de salida. La válvula rotatoria puede incluir un segundo orificio de entrada y un segundo orificio de salida con un canal de flujo que se extiende entre ellos.

35 En otro aspecto, la válvula rotatoria puede incluir un lado fluidico y un lado operativo que están orientados en direcciones opuestas. El termociclador puede conectarse al lado operativo para controlar la temperatura de la muestra biológica.

40 En otro aspecto, el método puede incluir inducir un flujo de la muestra biológica desde el depósito a través del canal de flujo y a través del orificio de alimentación del cuerpo microfluídico hacia una cámara de reacción. El método también puede incluir la detección de señales luminosas desde la cámara de reacción. Opcionalmente, la cámara de reacción tiene una ubicación remota con respecto a la válvula rotatoria.

45 En otro aspecto, una celda de flujo incluye la cámara de reacción. La detección de las señales luminosas de la cámara de reacción puede incluir la detección de las señales luminosas utilizando un detector de formación de imágenes que está acoplado a la celda de flujo. Opcionalmente, el detector de formación de imágenes y la celda de flujo están fijados entre sí.

50 De acuerdo con una realización, se proporciona un sistema que incluye cuerpo microfluídico que tiene un lado del cuerpo y una red fluidica que incluye un orificio de suministro y un orificio de alimentación. El orificio de suministro se abre hacia el lado del cuerpo. El sistema también incluye una válvula rotatoria que está montada de forma giratoria en el lado del cuerpo. La válvula rotatoria tiene un primer orificio de canal, un segundo orificio de canal y un canal de flujo que se extiende entre el primer y el segundo orificios de canal. La válvula rotatoria está configurada para girar entre la primera y la segunda posiciones de la válvula. El primer orificio de canal está en comunicación de flujo con el orificio de suministro del cuerpo microfluídico cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El primer orificio de canal está sellado por el cuerpo microfluídico cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula. El sistema también incluye un conjunto de bomba que está configurado para inducir un flujo de un fluido a través del orificio de suministro y hacia el canal de flujo cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El sistema también incluye un termociclador que está posicionado con relación a la válvula rotatoria y que está configurado para controlar una temperatura experimentada por el fluido dentro del canal de flujo cuando la válvula

rotatoria está en la segunda posición de la válvula.

5 En un aspecto, el cuerpo microfluídico puede incluir un orificio de depósito que se abre hacia el lado del cuerpo y está en comunicación de flujo con un depósito. La válvula rotatoria puede ser giratoria a una tercera posición de válvula en la que el primer orificio de canal y el orificio de depósito están alineados. El conjunto de bomba puede configurarse para inducir un flujo de fluido en el canal de flujo a través del orificio de depósito y hacia el depósito. Opcionalmente, el conjunto de bomba está configurado para inducir un flujo del fluido desde el depósito a través del canal de flujo y a través del orificio de alimentación del cuerpo microfluídico.

En otro aspecto, la válvula rotatoria está configurada para girar alrededor de un eje. El segundo orificio de canal y el orificio de alimentación pueden estar alineados con el eje.

10 En otro aspecto, el canal de flujo puede ser un primer canal de flujo. La válvula rotatoria puede incluir un segundo canal de flujo que se extiende entre los orificios de canal correspondientes.

15 En otro aspecto, el sistema incluye una cámara de reacción en comunicación de flujo con el orificio de alimentación y un dispositivo de detección que está posicionado para detectar reacciones designadas dentro de la cámara de reacción. Opcionalmente, la cámara de reacción tiene una ubicación remota con respecto a la válvula rotatoria. Opcionalmente, el sistema incluye una celda de flujo que tiene la cámara de reacción. El dispositivo de detección puede ser un detector de formación de imágenes que está posicionado adyacente a la celda de flujo. En algunas realizaciones, el detector de formación de imágenes y la celda de flujo pueden estar fijados entre sí.

20 De acuerdo con una realización, se proporciona un sistema que incluye cuerpo microfluídico que tiene una red fluídica que tiene un orificio de entrada, un orificio de salida y un depósito de muestras. El sistema también incluye una válvula rotatoria que está acoplada de forma giratoria al cuerpo microfluídico. La válvula rotatoria tiene un primer segmento de canal y un segundo segmento de canal. El primer segmento de canal acopla de forma fluídica el orificio de entrada y el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en una primera posición de la válvula. El segundo segmento de canal acopla de forma fluídica el orificio de salida y el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. El sistema también incluye un conjunto de bomba configurado para hacer fluir un fluido a través del orificio de entrada y el primer segmento de canal hacia el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. La válvula rotatoria está configurada para moverse a una segunda posición de la válvula en la que el depósito de muestras está sellado por la válvula rotatoria. El sistema también puede incluir un termociclador que se posiciona en relación con el cuerpo microfluídico para proporcionar energía térmica al depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula.

30 En un aspecto, la válvula rotatoria puede incluir un depósito de gas cerrado. El depósito de gas cerrado puede estar alineado con el depósito de muestras cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de válvula. El depósito de gas cerrado y el depósito de muestras pueden combinarse para formar una cámara de reacción.

35 En otro aspecto, el sistema también incluye un canal de alimentación que está en comunicación de flujo con el orificio de salida. El canal de alimentación puede acoplar de forma fluídica el orificio de salida a una cámara de reacción. El sistema incluye la cámara de reacción y un dispositivo de detección que está posicionado para detectar reacciones designadas dentro de la cámara de reacción.

En otro aspecto, la cámara de reacción puede tener una ubicación remota con respecto a la válvula rotatoria. Opcionalmente, el sistema puede incluir una celda de flujo que tenga la cámara de reacción. El dispositivo de detección puede ser un detector de formación de imágenes que está posicionado adyacente a la celda de flujo.

40 De acuerdo con una realización, se proporciona un sistema que incluye cuerpo microfluídico que tiene una red fluídica que tiene un depósito de muestras y un canal de ensayo separado. El canal de ensayo se extiende entre el primer y el segundo orificios. La red fluídica también incluye un orificio de alimentación. El sistema también puede incluir un termociclador que se posiciona adyacente a un área de control térmico del cuerpo microfluídico. El canal de ensayo se extiende a través del área de control térmico. El termociclador está configurado para proporcionar energía térmica al área de control térmico. El sistema también incluye una válvula rotatoria que está acoplada de forma giratoria al cuerpo microfluídico y está configurada para moverse entre la primera y la segunda posiciones de la válvula. La válvula rotatoria tiene un canal de puente y un canal de flujo separado. El canal de puente acopla de forma fluídica el depósito de muestras y el primer orificio de canal de ensayo, y el canal de flujo acopla de forma fluídica el segundo orificio de canal de ensayo y el orificio de alimentación cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula. La válvula rotatoria está configurada para moverse a una segunda posición de la válvula para sellar el primer y segundo orificios del canal de ensayo.

55 En un aspecto, el canal de flujo puede configurarse para recibir una muestra biológica del canal de ensayo. La válvula rotativa puede configurarse para girar a una tercera posición de la válvula en la que el canal de flujo está acoplado de forma fluidica a un depósito. Se puede permitir que la muestra biológica fluya a través del canal de flujo hacia el depósito.

En otro aspecto, el sistema incluye una cámara de reacción que está en comunicación de flujo con el orificio de alimentación y un dispositivo de detección que está posicionado para detectar reacciones designadas dentro de la

cámara de reacción. Opcionalmente, la cámara de reacción puede tener una ubicación remota con respecto a la válvula rotatoria. Opcionalmente, el sistema también incluye una celda de flujo que tiene la cámara de reacción. El dispositivo de detección puede ser un detector de formación de imágenes que está posicionado adyacente a la celda de flujo.

- 5 Como se emplea en esta memoria, un elemento o etapa mencionada en singular y seguido de la palabra "un" o "una" debe entenderse como que no excluye el plural de dichos elementos o etapas, a menos que tal exclusión se indique de forma explícita. Adicionalmente, no se pretende que las referencias a "una realización" se interpreten como excluyentes de la existencia de realizaciones adicionales que también incorporan las características mencionadas. Además, a menos que se indique de forma explícita otra cosa, las realizaciones "que comprenden" o "que tienen" un elemento o una pluralidad de elementos que tienen una propiedad particular pueden incluir elementos adicionales, 10 tengan o no esa propiedad.

- Cabe señalar que la disposición particular de los componentes (p. ej., el número, los tipos, la ubicación o similares) de las realizaciones ilustradas puede modificarse en diversas realizaciones alternativas. En diversas realizaciones, se pueden emplear distintos números de un módulo o unidad dado, se puede emplear un tipo o tipos distintos de un 15 módulo o unidad dado, se puede añadir un módulo o unidad dado, o se puede omitir un módulo o unidad dado.

- Se ha de entender que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa, y no restrictiva. Por ejemplo, las realizaciones descritas anteriormente (y/o aspectos de las mismas) pueden utilizarse en combinación entre sí. También, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación o material particular a las enseñanzas de las diversas realizaciones, sin apartarse de su alcance. Las dimensiones, tipos de materiales, orientaciones de los 20 diversos componentes, y el número y posiciones de los diversos componentes descritos en la presente memoria, pretenden definir parámetros de determinadas realizaciones y de ninguna manera son limitantes, y son simplemente realizaciones ejemplares. Muchas otras realizaciones y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones serán evidentes para los expertos en la técnica al revisar la descripción anterior. El alcance patentable debe, por lo tanto, determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

- 25 Como se emplea en la descripción, la frase "en una realización ejemplar" y similares significa que la realización descrita es solo un ejemplo. La frase no pretende limitar la materia objeto inventiva a esa realización. Otras realizaciones de la materia objeto inventiva pueden no incluir la característica o estructura mencionada. En las reivindicaciones adjuntas, las expresiones "que incluye/incluyen" y "en el/la/los/las que", se utilizan como los equivalentes en español claro y conciso de las expresiones respectivas "que comprende/comprenden" y "en donde". Además, en las siguientes 30 reivindicaciones, los términos "primer/a" "segundo/a" y "tercer/a", etc. se usan simplemente como calificativos y no tienen la intención de imponer requisitos numéricos a sus objetos.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (100) que comprende:
 - 5 una red fluidica (106) que comprende un canal de muestras (131), una cámara de reacción (126) y un depósito (151, 152), estando el canal de muestras en comunicación de flujo con un orificio de muestras (116) que está configurado para recibir una muestra biológica;
 - un conjunto de bomba configurado para estar en comunicación de flujo con la red fluidica; y
 - 10 una válvula rotatoria (123) que comprende un canal de flujo (140) y que está configurada para girar entre la primera y la segunda posiciones de la válvula, acoplando de forma fluidica el canal de flujo la cámara de reacción y el canal de muestras cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula y acoplando de forma fluidica el depósito y la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula, el sistema comprende además:
 - 15 un conjunto de detección (400) para detectar señales luminosas generadas por una reacción desde una matriz de rebajes de reacción dentro de la cámara de reacción, que comprende una matriz de guías (426) de guías de luz (462) y una matriz de sensores (424) de sensores de luz (440), teniendo la cámara de reacción (126) al menos una superficie ópticamente transparente para recibir luz de iluminación desde una trayectoria óptica (154);
 - en donde el conjunto de bomba puede inducir un flujo de la muestra biológica hacia la cámara de reacción (126) cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula y puede inducir un flujo de un componente de reacción desde el depósito (151, 152) hacia la cámara de reacción (126) cuando la válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula; y
 - 20 en donde la válvula rotatoria (123) puede retener la muestra biológica en el canal de flujo (140) a medida que la válvula rotatoria gira (123) de la primera posición de la válvula a la segunda posición de la válvula, y el conjunto de bomba puede inducir un flujo de la muestra biológica hacia el depósito (151, 152) cuando la válvula rotatoria (123) está en la segunda posición de la válvula.
- 25 2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el conjunto de bomba incluye una bomba de sistema (119) que está en comunicación de flujo con la cámara de reacción (116) y está ubicada aguas abajo con respecto a la cámara de reacción.
- 30 3. El sistema de la reivindicación 1, en donde el canal de muestras (131) es un primer canal de muestras y la muestra biológica es una primera muestra biológica, incluyendo la red fluidica (106) un segundo canal de muestras que tiene una segunda muestra biológica, estando la válvula rotatoria (123) configurada para girar a una tercera posición de la válvula de forma que el canal de flujo (140) esté en comunicación de flujo con el segundo canal de muestras, estando el conjunto de bomba configurado para inducir un flujo de la segunda muestra biológica en el segundo canal de muestras hacia el canal de flujo, en donde la válvula rotatoria puede retener la segunda muestra biológica en el canal de flujo a medida que la válvula rotatoria gira de la tercera posición de la válvula a la segunda posición de la válvula, y el conjunto de bomba puede inducir un flujo de la segunda muestra biológica hacia el depósito (151, 152) cuando la
 - 35 válvula rotatoria está en la segunda posición de la válvula.
4. El sistema de la reivindicación 1, en donde el depósito (151, 152) es un primer depósito, la red fluidica (106) comprende además un segundo depósito, en donde la válvula rotatoria (123) está configurada para moverse a una tercera posición de la válvula de forma que el canal de flujo (140) se acople de forma fluidica con el segundo depósito y la cámara de reacción (126).
- 40 5. El sistema de la reivindicación 1, en donde el canal de muestras (131) es un primer canal de muestras y la red fluidica incluye un segundo canal de muestras.
6. El sistema de la reivindicación 5, en donde cada uno de los primero y segundo canales de muestras está en comunicación de flujo con la válvula rotatoria (123) a través de un orificio de suministro común.
- 45 7. El sistema de la reivindicación 5, que comprende además una válvula de canal (121) acoplada al canal de muestras (131), estando la válvula de canal configurada para moverse entre las primera y segunda posiciones para bloquear el flujo y permitir el flujo, respectivamente, a través del canal de muestras.
8. El sistema de la reivindicación 1, en donde la válvula rotatoria (123) gira alrededor de un eje (142), incluyendo la red fluidica (106) un orificio de alimentación que está alineado con el eje y acopla de forma fluidica el canal de flujo (140) y la cámara de reacción (126).
- 50 9. El sistema de la reivindicación 1, en donde la red fluidica (106) comprende además un canal de reactivos, estando el canal de muestras (131) y el canal de reactivos en comunicación de flujo con un orificio de suministro común que se ubica aguas arriba con respecto al canal de flujo (140), acoplando de forma fluidica el orificio de suministro el canal de muestras y el canal de reactivos al canal de flujo.

10. El sistema de la reivindicación 1, en donde el conjunto de detección (108) está posicionado adyacente a la cámara de reacción e incluye un detector de formación de imágenes para detectar reacciones dentro de la cámara de reacción (126).
- 5 11. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un controlador del sistema (180) que está configurado para controlar automáticamente la válvula rotatoria (123) y el conjunto de bomba para realizar ciclos repetidos de un protocolo de secuenciación por síntesis (SPS).
12. Un método de uso del sistema (100) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, comprendiendo el método:
- 10 girar la válvula rotatoria (123) a la primera posición de la válvula, estando el canal de flujo (140) en comunicación de flujo con una cámara de reacción (126) cuando está en la primera posición de la válvula;
- hacer fluir una muestra biológica desde un canal de muestras (131) a través del canal de flujo y dentro de la cámara de reacción cuando la válvula rotatoria está en la primera posición de la válvula;
- girar la válvula rotatoria a la segunda posición de la válvula, acoplando de forma fluidica el canal de flujo un primer depósito (151) y la cámara de reacción cuando está en la segunda posición de la válvula;
- 15 hacer fluir un componente de reacción desde el primer depósito hacia la cámara de reacción, interactuando el componente de reacción con la muestra biológica dentro de la cámara de reacción.
13. El método de la reivindicación 12, que comprende además hacer fluir por separado una pluralidad de las muestras biológicas hacia el depósito (151, 152) combinando de este modo las muestras biológicas en el mismo, fluyendo las muestras biológicas de forma simultánea a través del canal de flujo (140) y hacia la cámara de reacción (126) cuando la válvula rotatoria (123) está en la primera posición de la válvula.
- 20 14. El método de la reivindicación 12, que comprende además girar la válvula rotatoria (123) a una cuarta posición de la válvula y hacer fluir una solución de lavado desde un tercer depósito hacia la cámara de reacción (126), comprendiendo además el método girar la válvula rotatoria a la segunda posición de la válvula y hacer fluir el componente de reacción desde el primer depósito hacia la cámara de reacción.
- 25 15. El método de la reivindicación 12, en donde la válvula rotatoria (123) gira alrededor de un eje (142) y un orificio de alimentación acopla de forma fluidica el canal de flujo (140) y la cámara de reacción (126), extendiéndose el eje a través del orificio de alimentación.

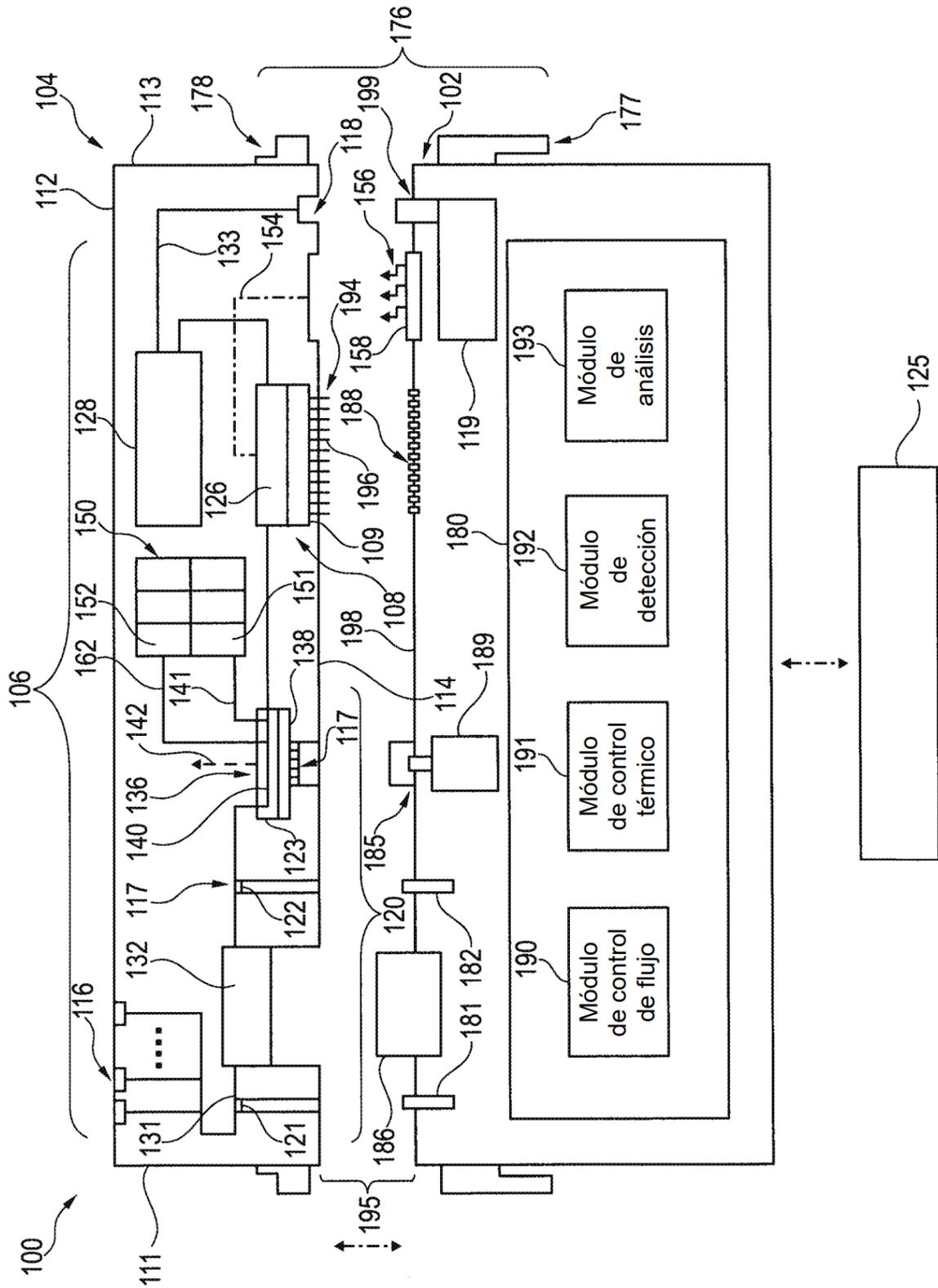


Fig. 1

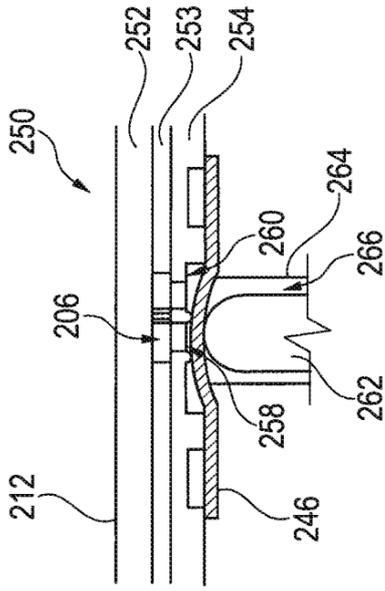


Fig. 3

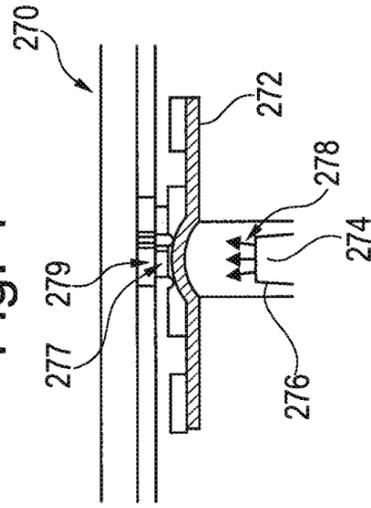


Fig. 4

Fig. 6

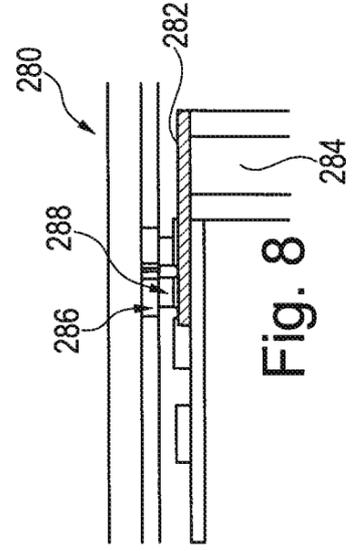


Fig. 8

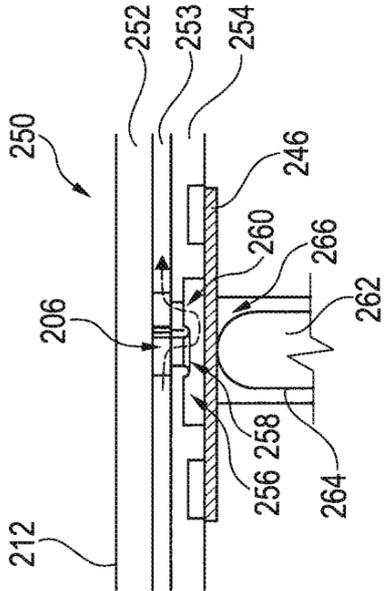


Fig. 5

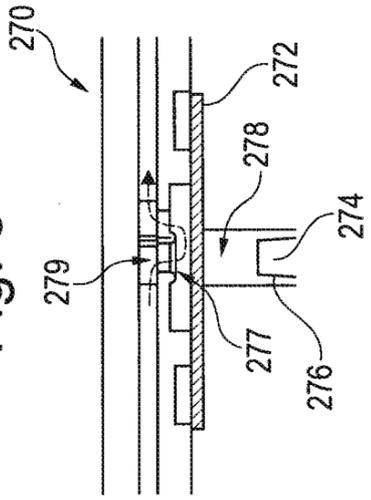


Fig. 6

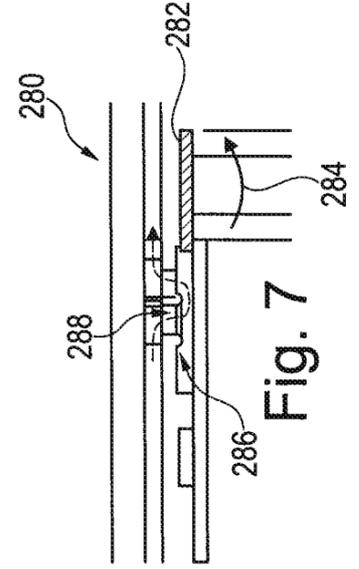


Fig. 7

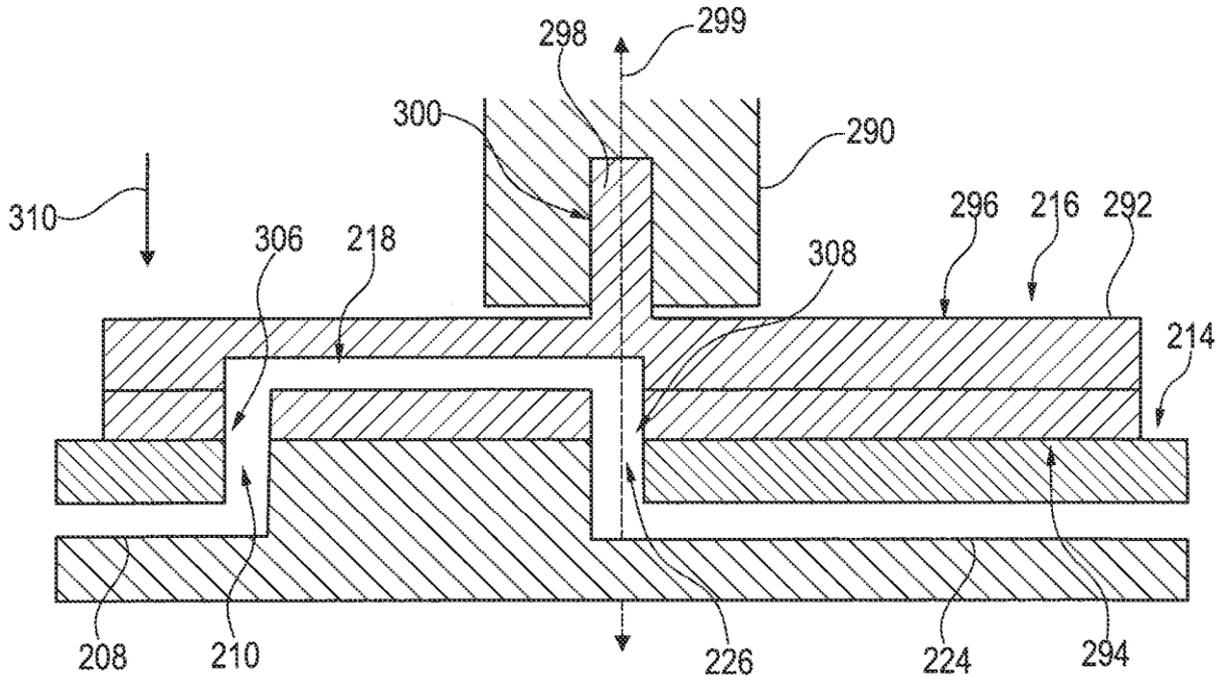


Fig. 9

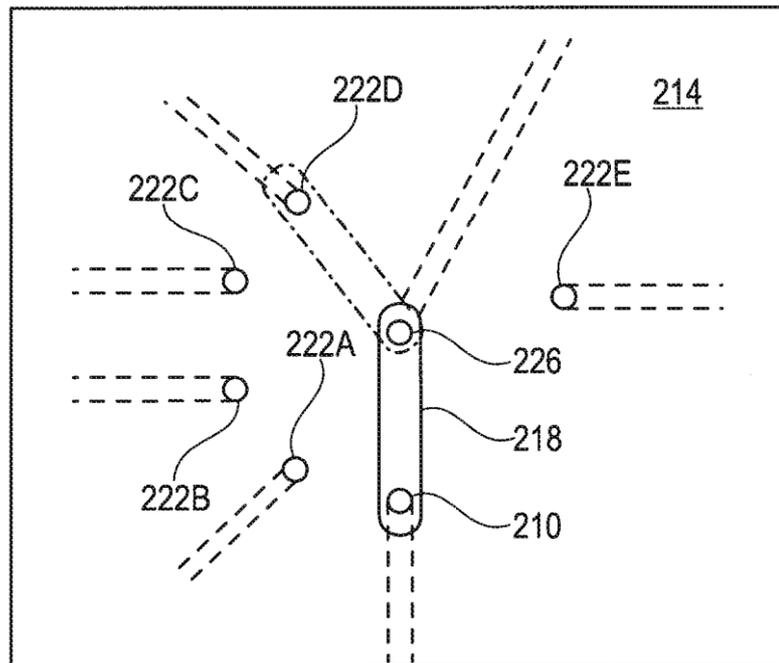


Fig. 10

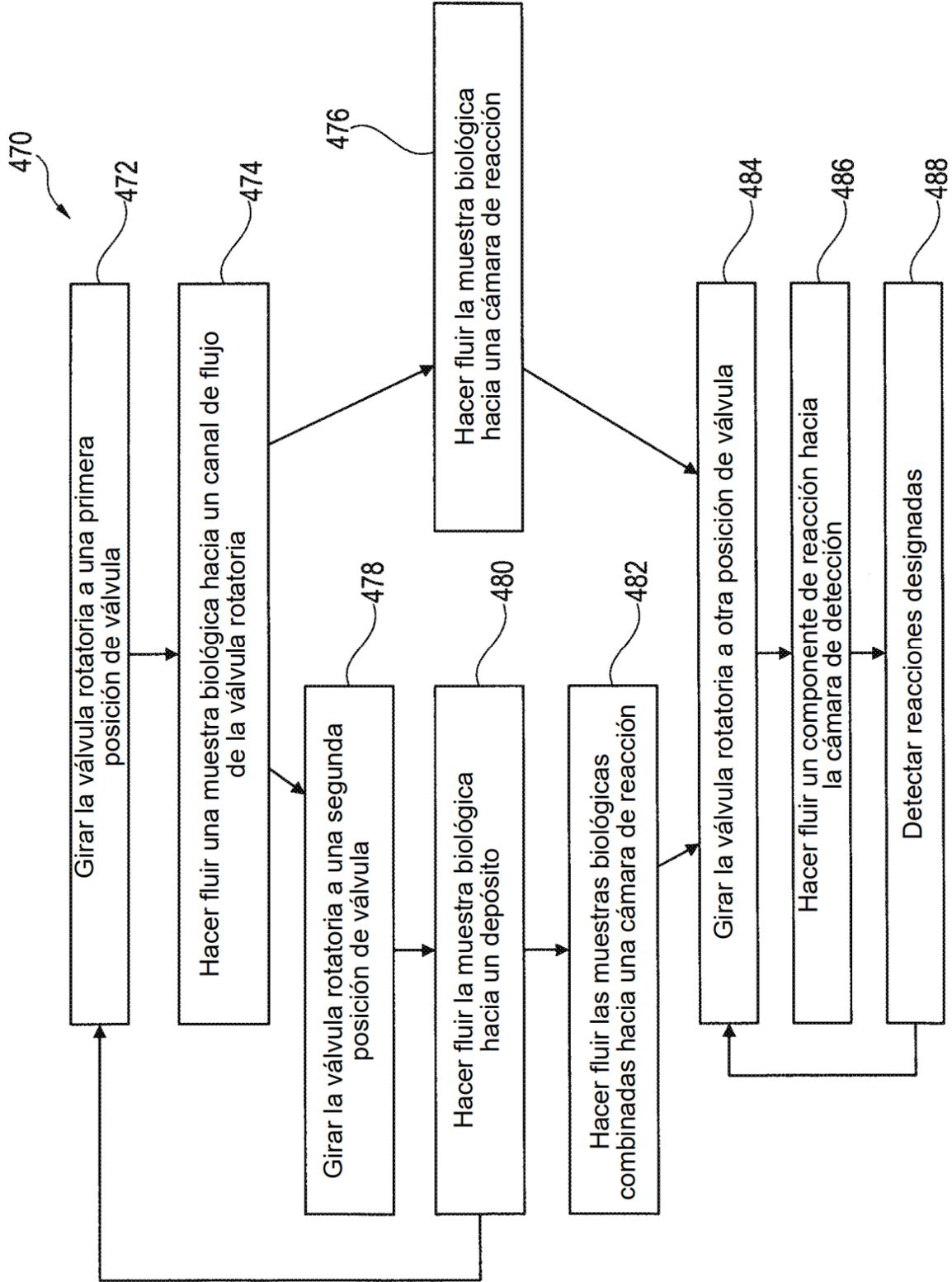


Fig. 12

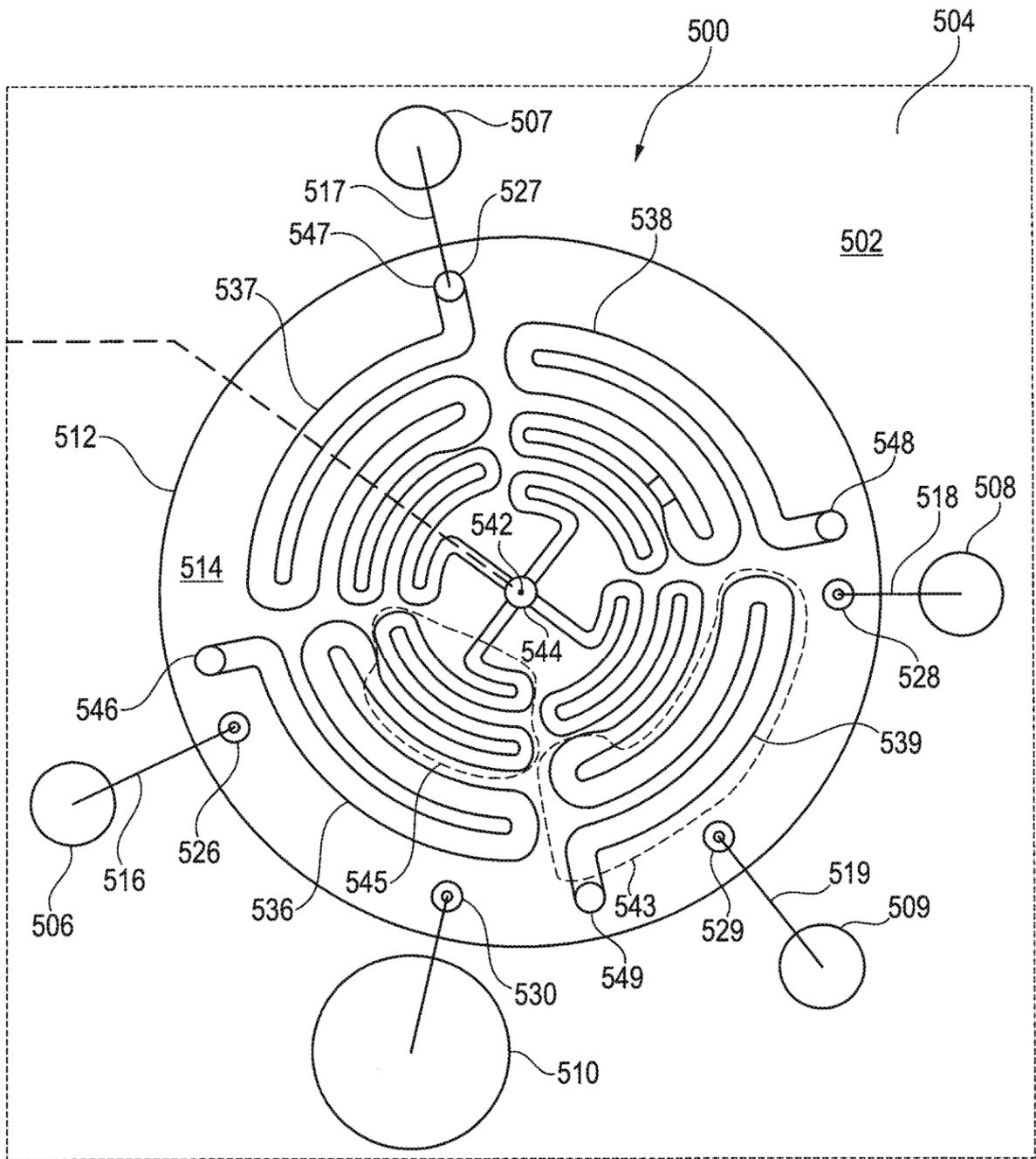


Fig. 13

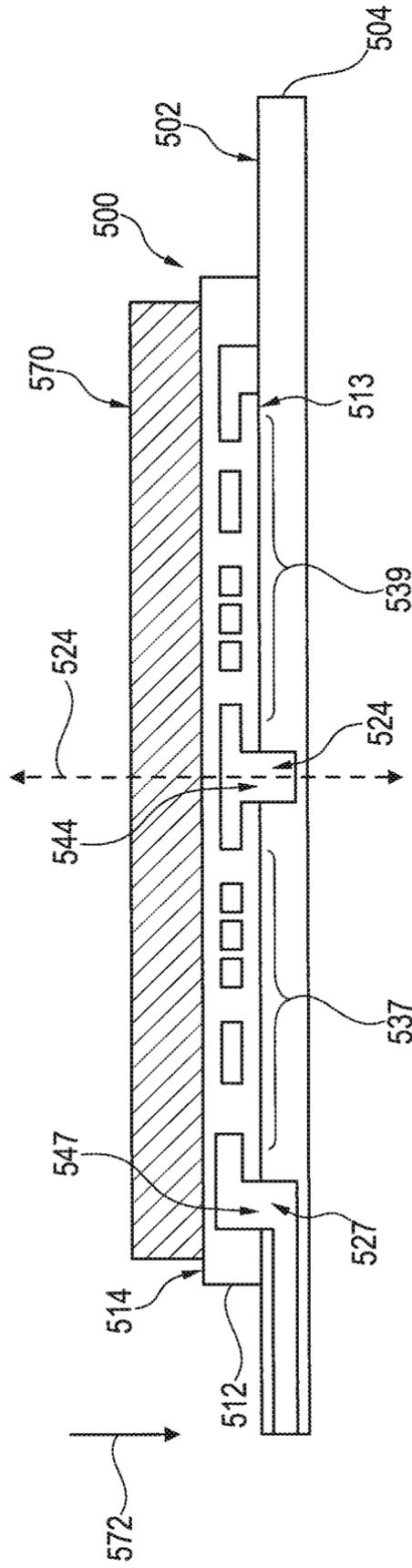


Fig. 14

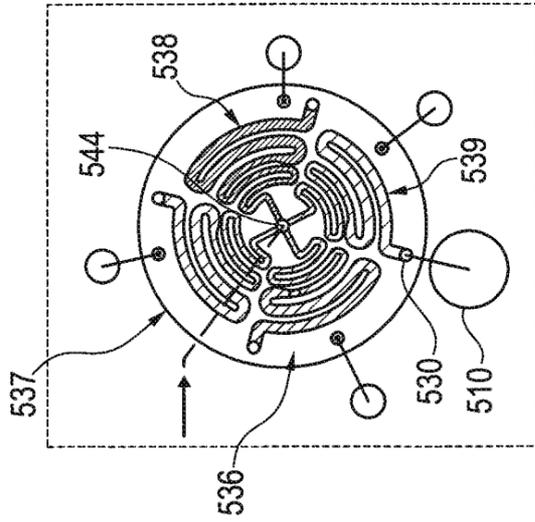


Fig. 15A

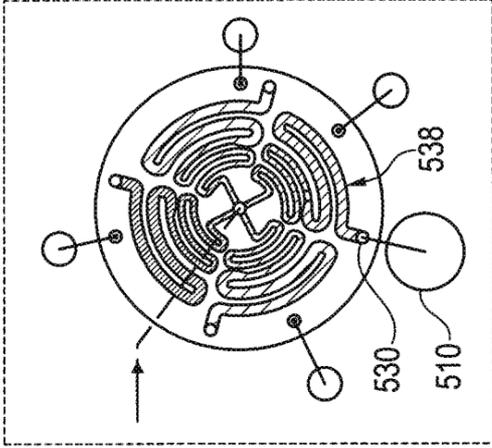


Fig. 15B

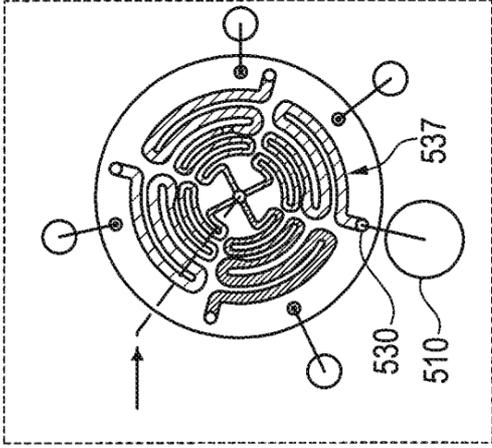


Fig. 15C

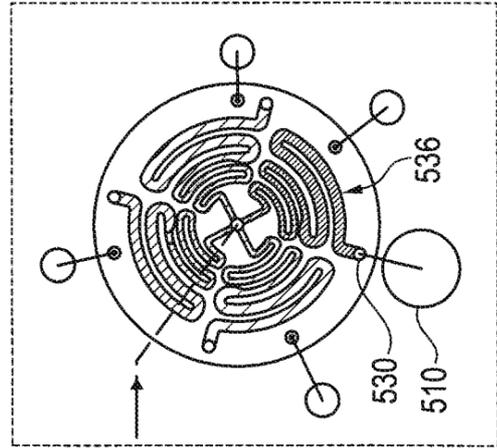


Fig. 15D

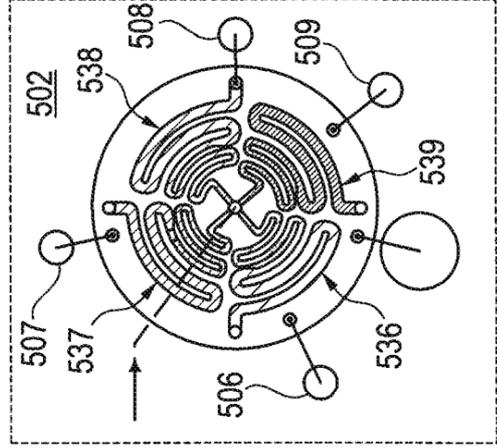


Fig. 15E

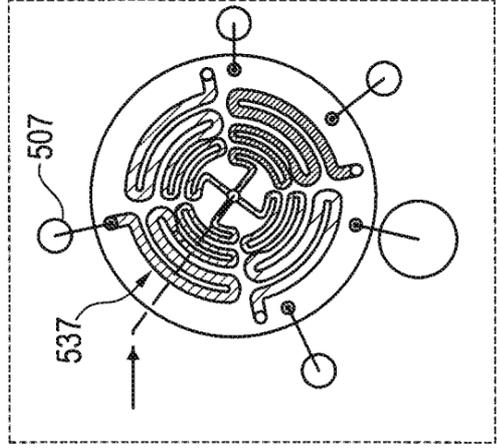


Fig. 15F

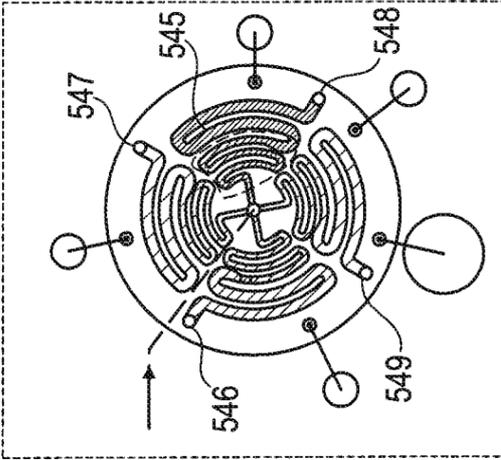


Fig. 15I

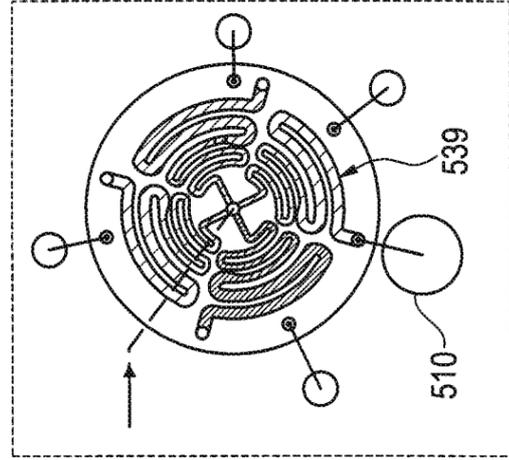


Fig. 15L

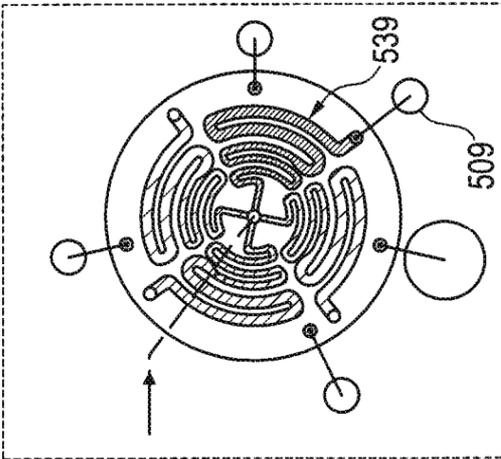


Fig. 15H

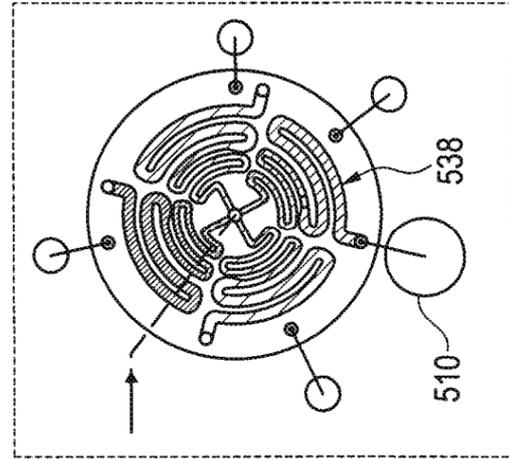


Fig. 15K

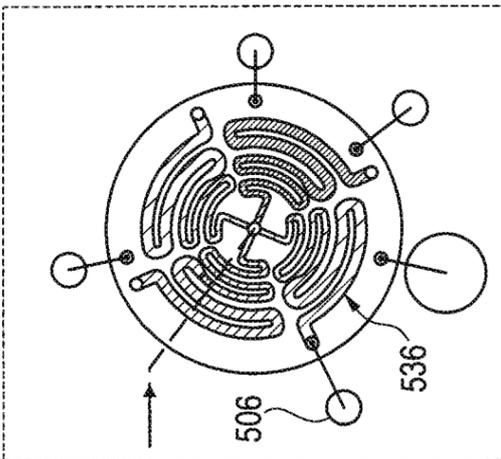


Fig. 15G

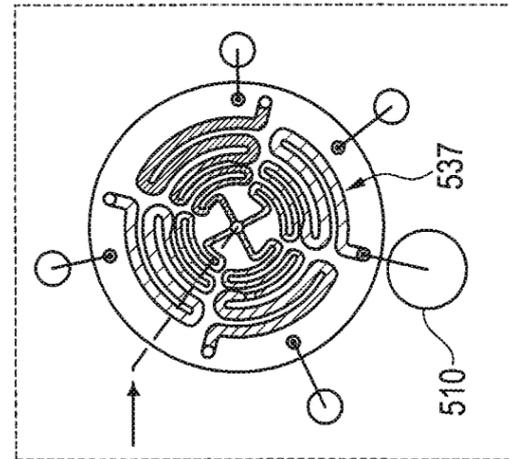


Fig. 15J

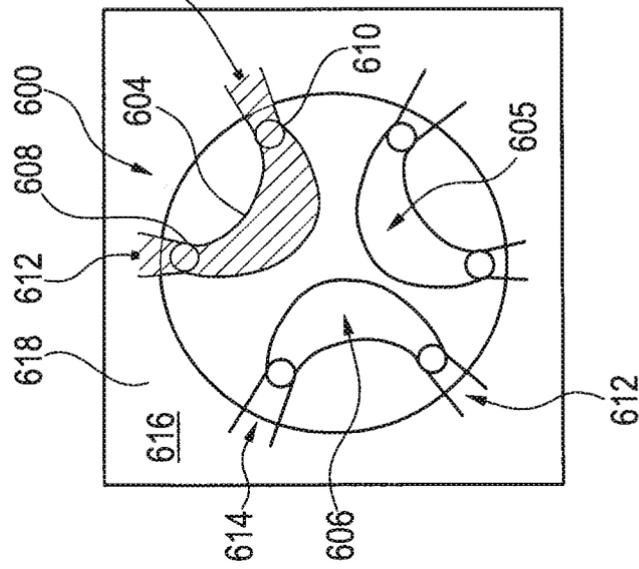


Fig. 16

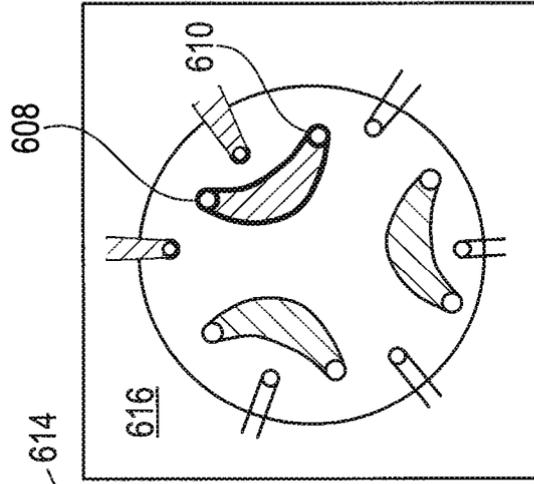


Fig. 17

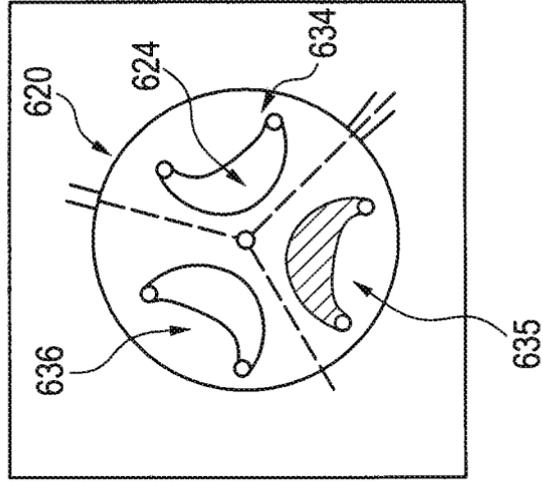


Fig. 18

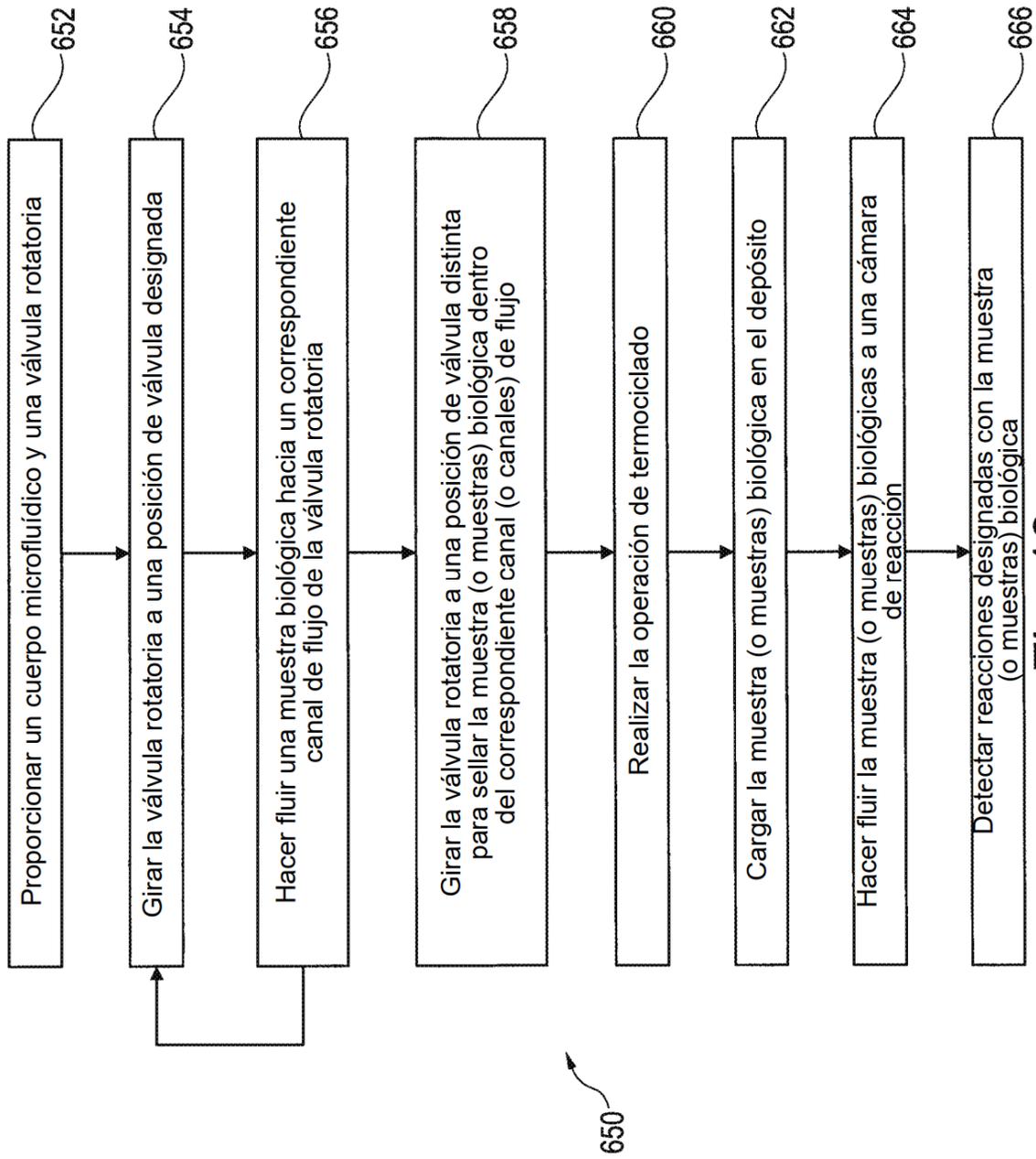


Fig. 19

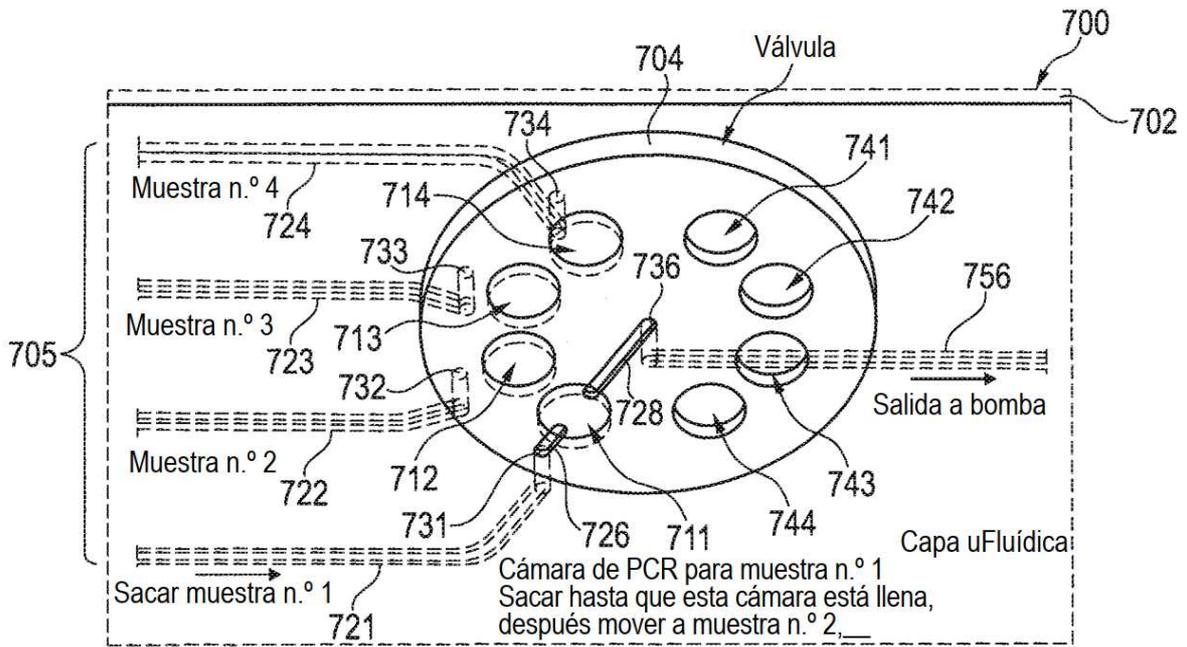


Fig. 20

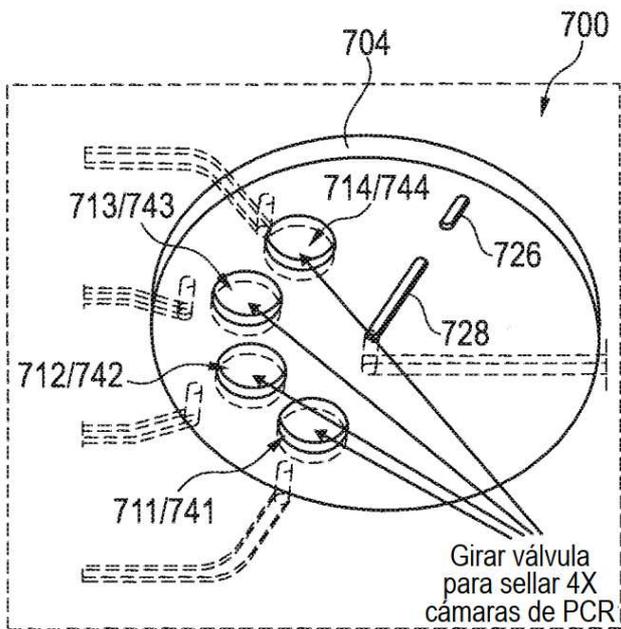


Fig. 21

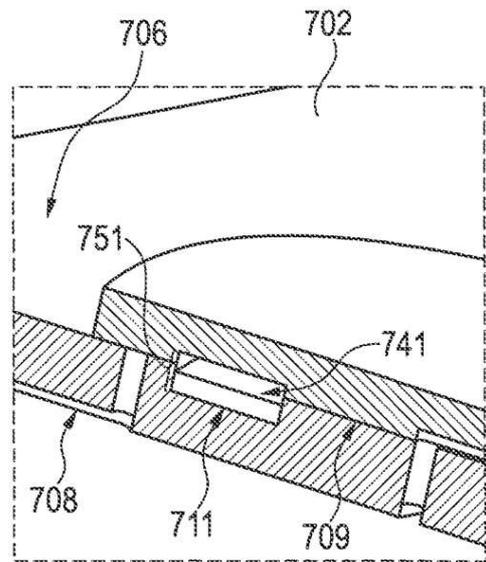


Fig. 22

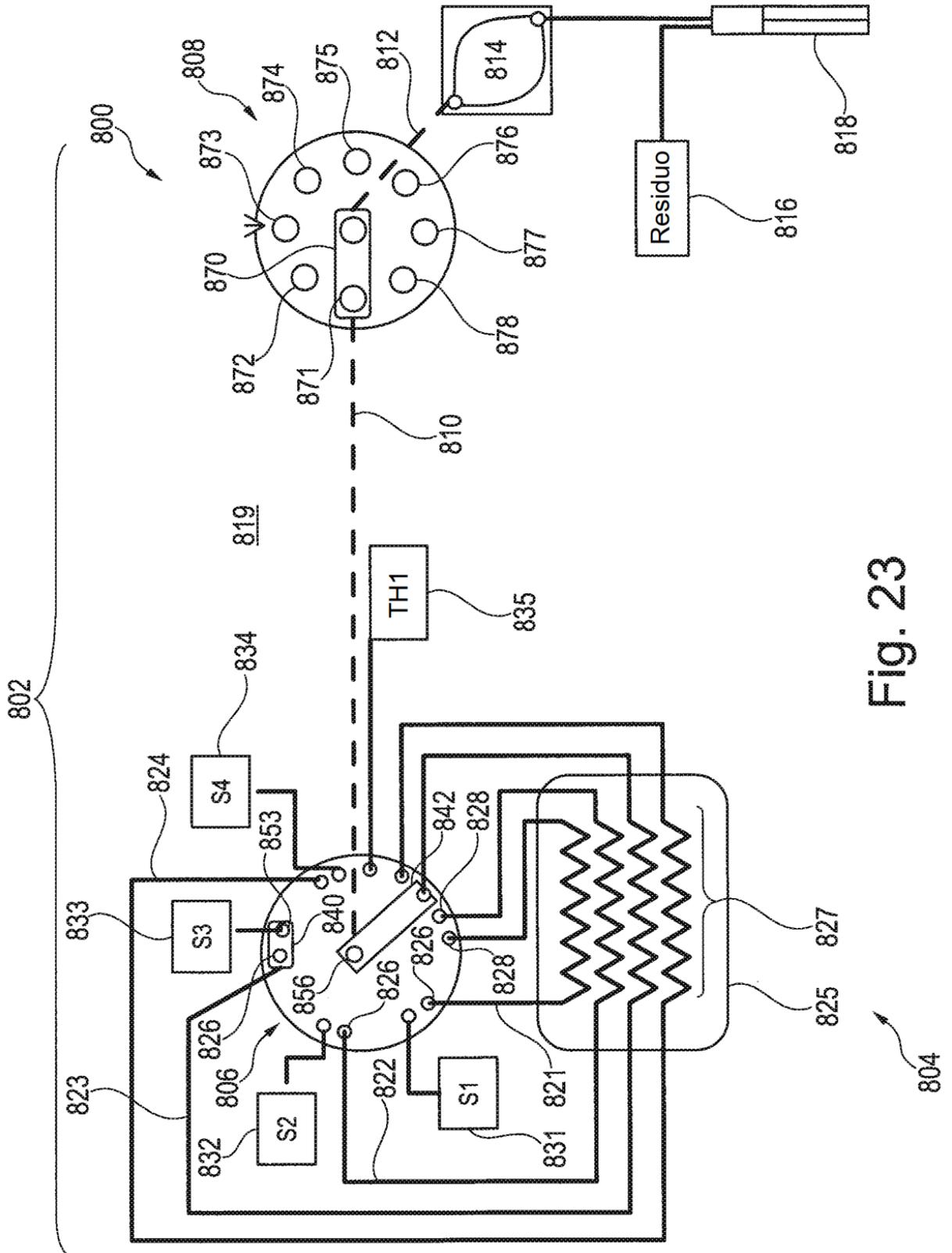


Fig. 23

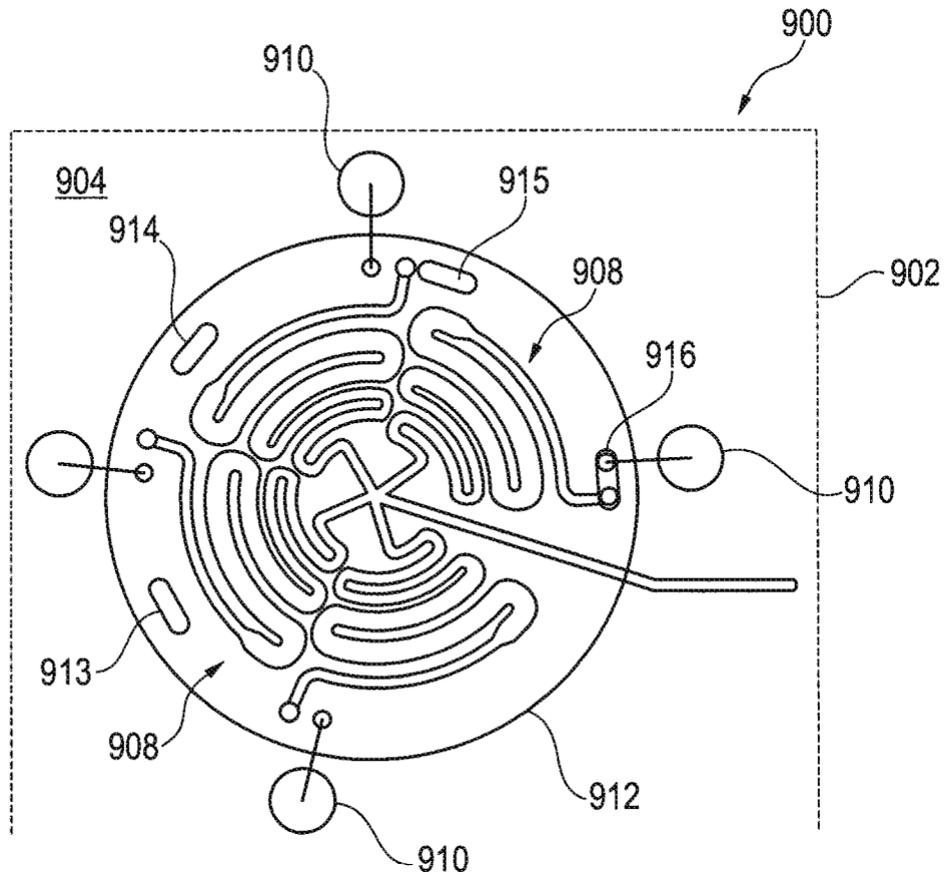


Fig. 24

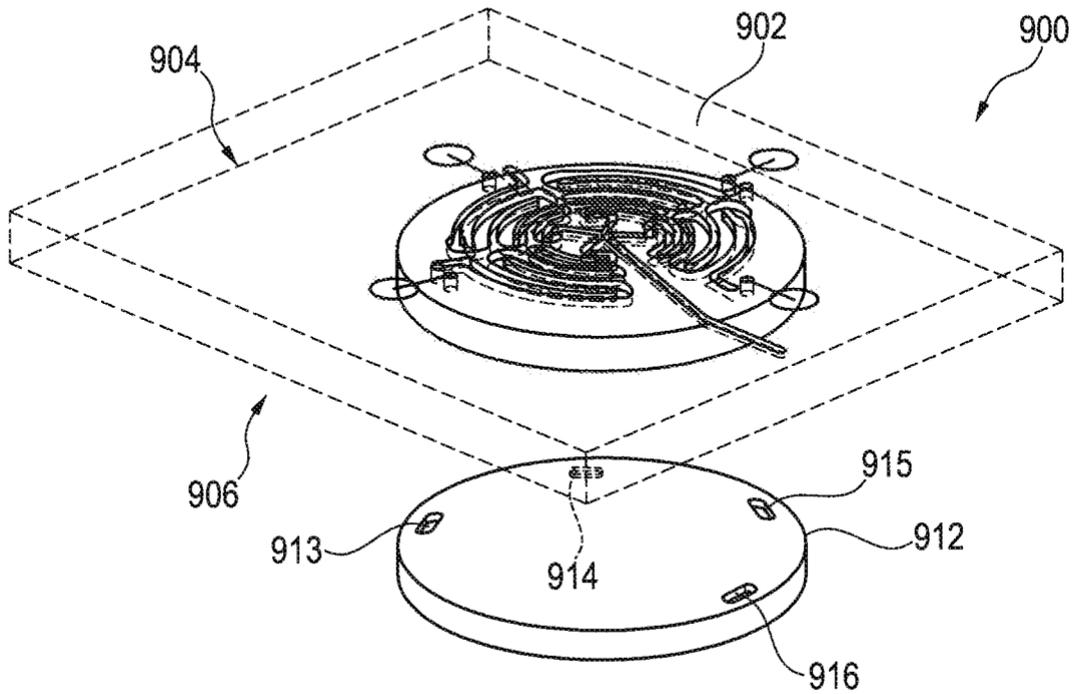


Fig. 25

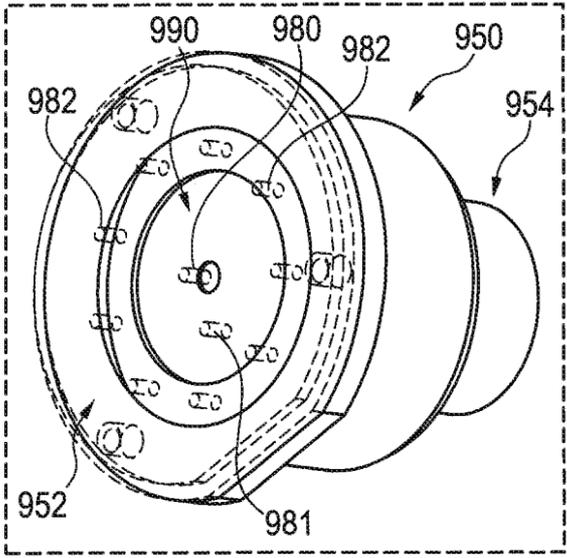


Fig. 26

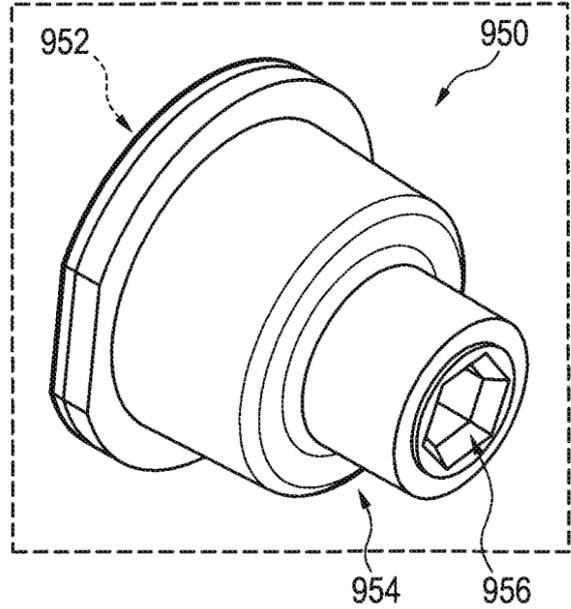


Fig. 27

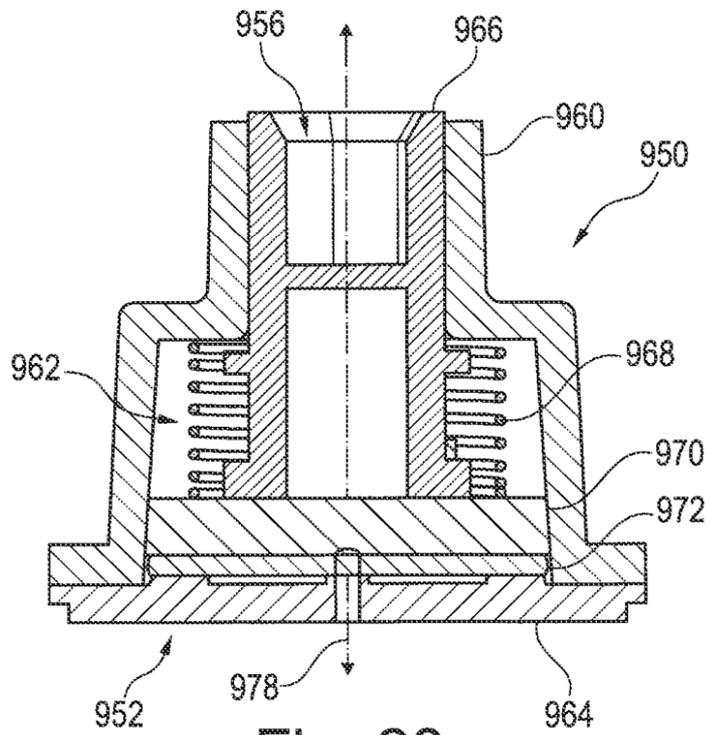


Fig. 28

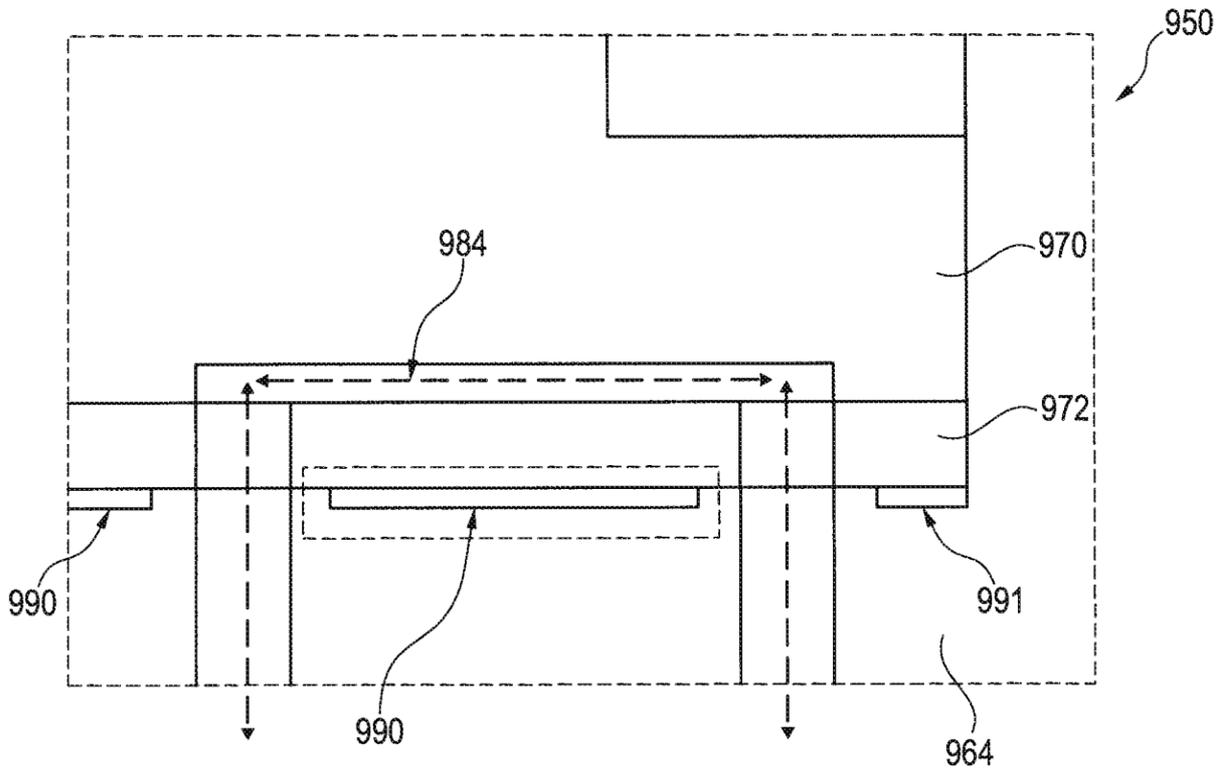


Fig. 29