

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 874**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/US2012/038498**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12158997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12727701 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 2709762**

54 Título: **Sistemas y métodos para detectar la presencia de un volumen seleccionado de material en un dispositivo de procesamiento de muestra**

30 Prioridad:

18.05.2011 US 201161487618 P

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

27.10.2021

73 Titular/es:

**DIASORIN S.P.A. (100.0%)
Via Crescentino snc
13040 Saluggia (Vercelli), IT**

72 Inventor/es:

**LUDOWISE, PETER D.;
WHITMAN, DAVID A.;
ARMANTROUT, KYLE C.;
EXNER, MAURICE;
JACKY, LUCIEN A.E. y
TABB, MICHELLE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 870 874 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 para detectar la presencia de un volumen seleccionado de material en un dispositivo de procesamiento de muestra

Campo

La presente divulgación se refiere, en general, a dispositivos, sistemas y métodos de procesamiento de muestra, o ensayo, particularmente, a sistemas y métodos para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en una cámara particular de un dispositivo de procesamiento de muestra y, más particularmente, a sistemas y métodos para emitir impulsos ópticamente a una cámara particular en un dispositivo de procesamiento de muestra para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en la cámara.

Antecedentes

Los sistemas de disco óptico pueden usarse para realizar diversos ensayos biológicos, químicos o bioquímicos, tales como ensayos basados en genética o inmunoensayos. En tales sistemas, puede usarse un disco giratorio con múltiples cámaras como un medio para el almacenamiento y procesamiento de muestras de fluido, tales como sangre, plasma, suero, orina u otro fluido. Las múltiples cámaras en un disco pueden permitir el procesamiento simultáneo de múltiples porciones de una muestra, o de múltiples muestras, con lo cual se reduce el tiempo y el coste para procesar múltiples muestras, o porciones de una muestra.

El documento US 2008/156079 da a conocer un método para determinar si una cantidad de líquido y/o una calidad de un reactivo líquido mantenido en una porción de retención de reactivo son/es normal(es) o no en un microchip que incluye las etapas de medir cada reactivo líquido mantenido en la porción de retención de reactivo con una primera porción de medición, mezclar, al menos, dos o más tipos de reactivos líquidos medidos en una primera porción de mezclado, y evaluar la cantidad de líquido y/o la calidad de la mezcla de líquido obtenida y determinar, basándose en la evaluación, si la cantidad de líquido y/o la calidad de los reactivos líquidos son/es o no normal(es).

Los ejemplos de algunas reacciones que pueden requerir control de temperatura preciso cámara a cámara, velocidades de transición de temperatura comparable y/o transiciones rápidas entre temperaturas incluyen, por ejemplo, la manipulación de muestras de ácido nucleico para ayudar en el desciframiento del código genético. Las técnicas de manipulación de ácido nucleico pueden incluir métodos de amplificación tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR); métodos de amplificación de polinucleótido objetivo tales como replicación de secuencia autosostenida (3SR) y amplificación de desplazamiento de hebra (SDA); métodos basados en amplificación de una señal unida al polinucleótido objetivo, tales como amplificación de ADN de "cadena ramificada"; métodos basados en amplificación de ADN de sonda, tales como reacción en cadena de la ligasa (LCR) y amplificación de replicasa QB (QBR); métodos basados en transcripción, tales como transcripción activada por ligamiento (LAT) y amplificación basada en secuencia de ácido nucleico (NASBA); y diversos métodos de amplificación adicionales, tales como reacción en cadena de reparación (RCR) y reacción de sonda de ciclos (CPR). Otros ejemplos de técnicas de manipulación de ácido nucleico incluyen, por ejemplo, secuenciación de Sanger, ensayos de unión a ligando, etc.

La PCR puede usarse para análisis de secuencia de ácido nucleico. En particular, la PCR puede usarse para secuenciación de ADN, clonación, cartografía genética y otras formas de análisis de secuencia de ácido nucleico.

En general, la PCR depende de la capacidad de las enzimas que copian en ADN para permanecer estables a altas temperaturas. Existen tres etapas principales en la PCR: desnaturalización, hibridación y extensión. Durante la desnaturalización, una muestra líquida se calienta a aproximadamente 94°C. Durante este proceso, las hebras de ADN doble se "funden" abriéndose en ADN monocatenario y todas las reacciones enzimáticas se detienen. Durante la hibridación, el ADN monocatenario se enfría hasta 54°C. A esta temperatura, los cebadores se unen o "hibridan" en los extremos de las hebras de ADN. Durante la extensión, la muestra se calienta hasta 75°C. A esta temperatura, los nucleótidos se agregan a los cebadores y eventualmente se forma a una copia complementaria del molde de ADN.

Hay diversos instrumentos de PCR existentes diseñados para determinar niveles de secuencias específicas de ADN y ARN en la muestra durante la PCR en tiempo real. Muchos de los instrumentos se basan en el uso de colorantes fluorescentes. En particular, muchos instrumentos de PCR en tiempo real convencionales detectan una señal fluorescente producida proporcionalmente durante la amplificación de un producto de PCR.

Sumario

La presente invención se refiere a un método para el procesamiento de dispositivos de procesamiento de muestra según la reivindicación 1 así como a un sistema para el procesamiento de dispositivos de procesamiento de muestra según la reivindicación 15.

Pueden usarse sistemas y métodos para el procesamiento de dispositivos de procesamiento de muestra de la presente divulgación para determinar la presencia de material en un dispositivo de procesamiento de muestra. En algunas realizaciones, el dispositivo de procesamiento de muestra puede ser un dispositivo consumible de "muestra para responder", o "disco", que se procesa, se manipula y se somete a ensayo usando un sistema y un método de procesamiento de muestra. Tales sistemas y métodos pueden incluir medios y etapas para identificar errores o fallos en el rendimiento de los discos durante el procesamiento. Cuando se identifican errores, puede interrumpirse o anularse una ejecución y/o puede generarse un informe de error o fallo. En algunas realizaciones, si se produce un fallo en el disco, puede no moverse de manera adecuada un material (por ejemplo, una muestra) a una cámara de detección que se analizará o a la que se emitirán impulsos después para detectar la presencia o ausencia de un analito de interés. Como resultado, los sistemas, métodos y dispositivos de la presente divulgación pueden usarse para determinar si un material está presente en una cámara de detección particular para determinar o confirmar la validez de los resultados del ensayo.

Si el material no está presente, puede inferirse que se produjo un fallo en la transferencia del material a la cámara de detección y pueden evitarse resultados de ensayo falsos.

Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan un método para procesar dispositivos de procesamiento de muestra. El método puede incluir proporcionar un dispositivo de procesamiento de muestra que comprende una cámara de detección; hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación; y determinar si un volumen seleccionado de material está presente en la cámara de detección, mientras se hace girar el dispositivo de procesamiento de muestra.

Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan un método para procesar dispositivos de procesamiento de muestra. El método puede incluir proporcionar un dispositivo de procesamiento de muestra que comprende una cámara de detección; hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación; y emitir impulsos ópticamente a la cámara de detección para detectar una propiedad óptica de un material para determinar si el material está presente en la cámara de detección, en donde se produce la emisión de impulsos ópticamente mientras se hace girar el dispositivo de procesamiento de muestra.

Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan un método para procesar dispositivos de procesamiento de muestra. El método puede incluir proporcionar un dispositivo de procesamiento de muestra que comprende un conjunto de procesamiento. El conjunto de procesamiento puede incluir una cámara de entrada, una cámara de detección y un canal colocado para acoplar fluidamente la cámara de entrada y la cámara de detección. El método puede incluir, además, colocar una muestra en la cámara de entrada del conjunto de procesamiento del dispositivo de procesamiento de muestra y hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación para mover la muestra a la cámara de detección. El método puede incluir, además, después de hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra para mover la muestra a la cámara de detección, emitir impulsos ópticamente a la cámara de detección para detectar una propiedad óptica de la muestra para determinar si la muestra se ha movido a la cámara de detección. El dispositivo de procesamiento de muestra puede hacerse girar mientras emite impulsos ópticamente a la cámara de detección.

Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan un método para procesar dispositivos de procesamiento de muestra. El método puede incluir proporcionar un dispositivo de procesamiento de muestra que comprende un conjunto de procesamiento. El conjunto de procesamiento puede incluir una cámara de entrada, una cámara de detección y un canal colocado para acoplar fluidamente la cámara de entrada y la cámara de detección. El método puede incluir, además, colocar una muestra en la cámara de entrada de al menos un conjunto de procesamiento en el dispositivo de procesamiento de muestra; y hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación para mover la muestra a la cámara de detección. El método puede incluir, además, emitir impulsos ópticamente a la cámara de detección del conjunto de procesamiento antes de hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra para mover la muestra a la cámara de detección para obtener un primer escaneo de fondo, y emitir impulsos ópticamente a la cámara de detección del conjunto de procesamiento para obtener un segundo escaneo después de hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra para mover la muestra a la cámara de detección. El dispositivo de procesamiento de muestra puede hacerse girar alrededor del eje de rotación mientras emite impulsos ópticamente a la cámara de detección para obtener al menos uno del primer escaneo de fondo y el segundo escaneo. El método puede incluir, además, comparar el primer escaneo de fondo con el segundo escaneo para determinar si existe un cambio de umbral entre el primer escaneo de fondo y el segundo escaneo.

Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan un sistema para procesar dispositivos de procesamiento de muestra. El sistema puede incluir un dispositivo de procesamiento de muestra que comprende una cámara de detección, un motor configurado para hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación; un módulo óptico colocado de manera operativa en relación con el dispositivo de procesamiento de muestra y configurado para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en la cámara de detección del dispositivo de procesamiento de muestra.

Otras características y aspectos de la presente divulgación resultarán evidentes al considerar la descripción

detallada y los dibujos adjuntos.

Los siguientes aspectos son realizaciones preferidas de la invención.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de procesamiento de muestra según una realización de la presente divulgación, incluyendo el sistema un dispositivo de detección de fluorescencia múltiple, un dispositivo de adquisición de datos y un sistema de manipulación de disco.

10

La figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra un módulo de detección óptico de ejemplo, que puede corresponder a cualquiera de una pluralidad de módulos ópticos del dispositivo de detección de fluorescencia múltiple de la figura 1.

15

La figura 3 es una vista en alzado frontal de un dispositivo de detección según una realización de la presente divulgación, incluyendo el dispositivo de detección un conjunto de módulos ópticos que pueden retirarse dentro de un alojamiento, que incluye un módulo óptico principal que puede retirarse y dos módulos ópticos suplementarios que pueden retirarse.

20

La figura 4 es una vista en alzado lateral del dispositivo de detección de la figura 3.

La figura 5 es una vista en perspectiva del dispositivo de detección de las figuras 3-4 con un módulo óptico retirado para exponer un conector de módulo.

25

La figura 6 es una vista en perspectiva de los componentes internos de un módulo óptico principal que puede retirarse de ejemplo del dispositivo de detección de las figuras 3-5.

La figura 7 es una vista en perspectiva de los componentes internos de un módulo óptico suplementario que puede retirarse de ejemplo del dispositivo de detección de las figuras 3-5.

30

La figura 8 es una vista en alzado lateral del dispositivo de detección de las figuras 3-5, con un sistema de control de válvulas mediante láser localizado sobre una ranura en un disco, y un sistema de grúa de pórtico.

35

La figura 9 es un diagrama de bloques esquemático que ilustra una realización de ejemplo del dispositivo de detección de fluorescencia múltiple en más detalle.

La figura 10 es un diagrama de bloques de un único detector acoplado a cuatro fibras ópticas de un haz de fibras ópticas.

40

La figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra un funcionamiento de ejemplo del dispositivo de detección de fluorescencia múltiple.

La figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra un funcionamiento de ejemplo del sistema de control de válvulas mediante láser para el dispositivo de detección.

45

La figura 13A es un diagrama de ejemplo de una ranura en un disco.

La figura 13B es un diagrama cronológico que ilustra un método de ejemplo para detectar los bordes interno y externo de una ranura en un disco.

50

La figura 13C es un diagrama cronológico que ilustra un método de ejemplo para determinar una posición inicial de un sistema de control de válvulas mediante láser.

55

La figura 14 es un diagrama de flujo que ilustra la determinación de ejemplo de una posición inicial de un sistema de control de válvulas mediante láser.

La figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra un método de ejemplo para detectar luz y datos de muestreo a partir de un disco.

60

La figura 16 es una vista en perspectiva desde arriba de un dispositivo de procesamiento de muestra según una realización de la presente divulgación.

La figura 17 es una vista en perspectiva desde abajo del dispositivo de procesamiento de muestra de la figura 16.

65

La figura 18 es una vista en planta desde arriba del dispositivo de procesamiento de muestra de las figuras 16-17.

La figura 19 es una vista en planta desde abajo del dispositivo de procesamiento de muestra de las figuras 16-18.

La figura 20 es una vista en planta desde arriba de cerca de una porción del dispositivo de procesamiento de muestra de las figuras 16-19.

5

La figura 21 es una vista en planta desde abajo de cerca de la porción del dispositivo de procesamiento de muestra mostrada en la figura 20.

10

La figura 22 es una vista lateral en sección transversal del dispositivo de procesamiento de muestra de las figuras 16-21, tomada a lo largo de la línea 22-22 de la figura 21.

La figura 23 es una vista en planta desde abajo de un dispositivo de procesamiento de muestra según otra realización de la presente divulgación.

15

La figura 24 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un sistema de manipulación de disco según una realización de la presente divulgación.

20

La figura 25 es una representación gráfica esquemática de una realización de un método para comparar dos escaneos de una cámara de detección para determinar si una muestra está presente en la cámara de detección.

La figura 26 es un diagrama de flujo que ilustra un método de ejemplo de procesamiento de una muestra en un dispositivo de procesamiento de muestra y determinación de si una muestra está presente en una cámara de detección de un dispositivo de procesamiento de muestra.

25

Las figuras 27-30 muestran representaciones gráficas de resultados de detección de menisco para muestras de 5 μL , 10 μL , 15 μL y 20 μL , respectivamente, tal como se notifica en el ejemplo 1; mostrando cada figura un primer escaneo de fondo y un segundo escaneo de intensidad retrodispersada (unidades arbitrarias) frente a la posición de la grúa de pórtico.

30

La figura 31 muestra una representación gráfica de la detección de nivel de fluido total usando detección de fluorescencia, tal como se notifica en el ejemplo 3, enfoque 2; mostrando cada representación el porcentaje de aumento de la fluorescencia sobre el fondo frente a la posición de la grúa de pórtico.

Descripción detallada

35

Antes de que se explique en detalle cualquier realización de la presente divulgación, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los siguientes dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones y de llevarse a la práctica y de realizarse de diversas formas tal como se define por las reivindicaciones adjuntas. Asimismo, debe entenderse que la fraseología y terminología usadas en el presente documento tienen como propósito la descripción y no deben considerarse como limitativas. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene" y variaciones de las mismas en el presente documento significa que abarcan los elementos enumerados después y los equivalentes de los mismos, así como los elementos adicionales. A menos que se especifique o se limite de otro modo, los términos "montado", "conectado", "soportado" y "acoplado" y variaciones de los mismos se usan ampliamente y abarcan montajes, conexiones, soportes y acoplamientos tanto directos como indirectos. Además, "conectado" y "acoplado" no se limitan a conexiones o acoplamientos físicos o mecánicos. Debe entenderse que pueden utilizarse otras realizaciones y pueden realizarse cambios estructurales o lógicos sin apartarse del alcance de la presente divulgación tal como se define por las reivindicaciones adjuntas. Además, términos tales como "frontal", "posterior", "superior", "inferior" y similares solo se usan para describir elementos como que se relacionan entre sí, pero no están destinados de ninguna manera a enumerar orientaciones específicas del aparato, a indicar o implicar orientaciones necesarias o requeridas del aparato o a especificar cómo se usará, se montará, se presentará o se colocará la invención descrita en el presente documento en uso.

55

La presente divulgación se refiere, en general, a sistemas, métodos y dispositivos de procesamiento de muestra para el procesamiento de dispositivos de procesamiento de muestra y, particularmente, para detectar si un material está presente en una cámara particular de un dispositivo de procesamiento de muestra. Más particularmente, en algunas realizaciones, los sistemas, métodos y dispositivos de la presente divulgación pueden usarse para detectar si un volumen seleccionado de un material está presente en una cámara particular. En algunos casos, el dispositivo de procesamiento de muestra usado para procesar y manipular de manera fluida una muestra puede incluir diversos elementos de medición y valvulaje. Por ejemplo, puede cargarse una muestra en el dispositivo de procesamiento de muestra, diversas válvulas, canales, cámaras, y/o dispositivos de medición pueden usarse para procesar y mover la muestra a través de diversos compartimientos del dispositivo de procesamiento de muestra, terminando en última instancia en un proceso o cámara de detección en el cual la muestra se someterá a ensayo o se emitirán impulsos (por ejemplo, ópticamente) para determinar la ausencia, presencia y/o cantidad de un analito de interés en la muestra. Con el fin de determinar si se produjo un fallo en el procesamiento fluido de la muestra en el dispositivo de procesamiento de muestra, puede ser útil saber si la muestra se transfirió de manera apropiada

65

a la cámara de proceso, o detección. Como resultado, los sistemas, métodos y dispositivos de la presente divulgación se dirigen, en general, a determinar si una muestra, o un volumen seleccionado de la muestra, está presente en la cámara de detección.

- 5 En algunas realizaciones de la presente divulgación (por ejemplo, descritas a continuación con respecto al dispositivo 300 de procesamiento de muestra de las figuras 16-22), una muestra de interés (por ejemplo, una muestra sin procesar, tal como una muestra de paciente sin procesar, una muestra ambiental sin procesar, etc.) puede cargarse por separado de diversos reactivos o medios que se usarán en el procesamiento de la muestra para un ensayo en particular. En algunas realizaciones, tales reactivos pueden agregarse como una preparación o un reactivo único de "mezcla maestra" que incluye todos los reactivos necesarios para un ensayo de interés. La muestra puede suspenderse o prepararse en un diluyente y el diluyente puede incluir o puede ser el mismo que el reactivo para el ensayo de interés. La muestra y el diluyente se denominarán en el presente documento simplemente la "muestra" por motivos de simplicidad, y una muestra combinada con un diluyente todavía se considera, en general, una muestra sin procesar, puesto que no se ha realizado aún ningún procesamiento sustancial, medición, lisis o similares.

La muestra puede incluir un sólido, un líquido, un semisólido, un material gelatinoso y combinaciones de los mismos, tales como una suspensión de partículas en un líquido. En algunas realizaciones, la muestra puede ser un líquido acuoso.

- 20 El dispositivo de procesamiento de muestra puede entonces incluir medios para mover la muestra y reactivos a través del dispositivo de procesamiento de muestra y combinar en última instancia la muestra y los reactivos donde y cuando sea necesario. En algunas realizaciones, los reactivos (por ejemplo, la mezcla maestra de reactivo) pueden incluir uno o más controles internos que pueden usarse para validar que la reacción y los reactivos están funcionando. Por ejemplo, un canal de un sistema de detección múltiple puede usarse para detectar el control interno y confirmar que los reactivos se transfirieron en el dispositivo de procesamiento de muestra de manera apropiada y están funcionando de manera adecuada cuando no se detecta amplificación en los otros canales del sistema de detección múltiple. Es decir, el control interno puede usarse para validar falsos negativos y la falta de amplificación de control interno cancelará la ejecución. Sin embargo, en una muestra sin procesar, no existe control interno similar. Por lo tanto, si existe un fallo en la manipulación y transferencia de muestra (por ejemplo, en los dispositivos de medición o valvulaje), de manera que la muestra no llegó a alcanzar la cámara de detección y no se combinó con la mezcla maestra de reactivo, se amplificará todavía el control interno en la mezcla maestra de reactivo, lo que lleva a una posible determinación de falso negativo. Los sistemas, métodos y dispositivos de procesamiento de muestra de la presente divulgación pueden usarse para verificar que la muestra se ha movido a la cámara de detección y/o que un volumen seleccionado de la muestra está presente en la cámara de detección. Si no se encuentra una verificación de este tipo, esto puede indicarse, por ejemplo, iniciando una alerta, generando un informe de fallo, cancelando una ejecución, interrumpiendo una ejecución, etc., o una combinación de los mismos.

- 40 La frase "muestra sin procesar" se usa, en general, para referirse a una muestra que no ha experimentado ningún procesamiento o manipulación antes de cargarse en el dispositivo de procesamiento de muestra, diluyéndose o suspendiéndose además simplemente en diluyentes. Es decir, una muestra sin procesar puede incluir células, residuos, inhibidores, etc., y no se ha sometido previamente a lisis, lavado, tampón o similares, antes de cargarse en el dispositivo de procesamiento de muestra. Una muestra sin procesar también puede incluir una muestra que se obtiene directamente de una fuente y se transfiere de un recipiente a otro sin manipulación. La muestra sin procesar también puede incluir una muestra de paciente en una variedad de medios, que incluyen, pero no se limitan a, un medio de transporte, un fluido espinal cerebral, sangre completa, plasma, suero, etc. Por ejemplo, una muestra de hisopo nasal que contiene partículas virales obtenidas de un paciente puede transportarse y/o almacenarse en un tampón o medio de transporte (que puede contener antimicrobianos) usado para suspender y estabilizar las partículas antes del procesamiento. Una porción del medio de transporte con las partículas suspendidas puede considerarse la "muestra". Todas las "muestras" usadas con los dispositivos y sistemas de la presente divulgación y comentadas en el presente documento puede ser muestras sin procesar.

- 55 Las figuras 1-15 ilustran, en general, un sistema de procesamiento de muestra según la presente divulgación, que incluye las características, elementos, funciones y métodos de funcionamiento de un sistema de este tipo, que incluye componentes y características usadas para la detección óptica. Un sistema de procesamiento de muestra de este tipo puede usarse para procesar dispositivos de procesamiento de muestra. El dispositivo de procesamiento de muestra puede ser, en general, consumible (por ejemplo, desechable) e incluir diversos fluidos (es decir, microfluidos) capaces de dirigir y manipular muestras de interés. El sistema de procesamiento de muestra puede usarse para detectar diversas características de la muestra y el dispositivo de procesamiento de muestra.

Las figuras 16-23 ilustran realizaciones de ejemplo de dispositivos de procesamiento de muestra (por ejemplo, "discos") que pueden usarse según la presente divulgación y que pueden emplearse en el sistema de procesamiento de muestra de la presente divulgación.

- 65 La figura 24 ilustra al menos una porción de un sistema de manipulación de disco de ejemplo de la presente

divulgación que puede formar una porción de, o usarse con, un sistema de procesamiento de muestra de la presente divulgación. Particularmente, la figura 24 muestra la interacción de un dispositivo de procesamiento de muestra de ejemplo (es decir, el dispositivo de procesamiento de muestra de las figuras 16-22) con una cubierta y una placa base del sistema de manipulación de disco. Es decir, la figura 24 muestra cómo puede interactuar un "disco" físicamente (por ejemplo, estructural, mecánica y/o térmicamente) con diversos componentes de un sistema de procesamiento de muestra de la presente divulgación.

Debe entenderse que, aunque los dispositivos de procesamiento de muestra de la presente divulgación se ilustran en el presente documento con forma circular y se denominan algunas veces en el presente documento "discos", son posibles una variedad de formas y configuraciones adicionales de los dispositivos de procesamiento de muestras de la presente divulgación y la presente divulgación no está limitada a dispositivos de procesamiento de muestra circulares. Como resultado, el término "disco" se usa a menudo en el presente documento en lugar de "dispositivo de procesamiento de muestra" por motivos de brevedad y simplicidad, aunque este término no está destinado a ser limitativo.

Sistemas de procesamiento de muestra

Los sistemas de procesamiento de muestra de la presente divulgación pueden usarse en métodos que implican procesamiento térmico, por ejemplo, procesos químicos sensibles tales como amplificación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), amplificación mediada por la transcripción (TMA), amplificación basada en secuencia de ácido nucleico (NASBA), reacción en cadena de la ligasa (LCR), replicación de secuencia autosostenida, estudios de cinética de enzima, ensayos de unión de ligando homogéneo, inmunoensayos, tales como ensayo inmunosorbente ligado a la enzima (ELISA), y más procesos bioquímicos complejos u otros que requieren control térmico preciso y/o variaciones térmicas rápidas. Los sistemas de procesamiento de muestra son capaces de proporcionar rotación simultánea de un dispositivo de procesamiento de muestra además de efectuar control sobre la temperatura de los materiales de muestra en cámaras de proceso en los dispositivos.

Algunos ejemplos de técnicas o materiales de construcción adecuados que pueden adaptarse para uso en conjunto con la presente invención pueden describirse, por ejemplo, en las patentes estadounidenses comúnmente asignadas n.ºs 6.734.401, 6.987.253, 7.435.933, 7.164.107 y 7.435.933, tituladas ENHANCED SAMPLE PROCESSING DEVICES SYSTEMS AND METHODS (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 6.720.187, titulada MULTI-FORMAT SAMPLE PROCESSING DEVICES (Bedingham *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2004/0179974, titulada MULTI-FORMAT SAMPLE PROCESSING DEVICES AND SYSTEMS (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 6.889.468, titulada MODULAR SYSTEMS AND METHODS FOR USING SAMPLE PROCESSING DEVICES (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.569.186, titulada SYSTEMS FOR USING SAMPLE PROCESSING DEVICES (Bedingham *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2009/0263280, titulada THERMAL STRUCTURE FOR SAMPLE PROCESSING SYSTEM (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.322.254 y la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0167304, titulada VARIABLE VALVE APPARATUS AND METHOD (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.837.947 y la publicación de patente estadounidense n.º 2011/0027904, titulada SAMPLE MIXING ON A MICROFLUIDIC DEVICE (Bedingham *et al.*); las patentes estadounidenses n.ºs 7.192.560 y 7.871.827 y la publicación de patente estadounidense n.º 2007/0160504, titulada METHODS AND DEVICES FOR REMOVAL OF ORGANIC MOLECULES FROM BIOLOGICAL MIXTURES USING ANION EXCHANGE (Parthasarathy *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2005/0142663, titulada METHODS FOR NUCLEIC ACID ISOLATION AND KITS USING A MICROFLUIDIC DEVICE AND CONCENTRATION STEP (Parthasarathy *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.754.474 y la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0240124, titulada SAMPLE PROCESSING DEVICE COMPRESSION SYSTEMS AND METHODS (Aysta *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.763.210 y la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0266456, titulada COMPLIANT MICROFLUIDIC SAMPLE PROCESSING DISKS (Bedingham *et al.*); las patentes estadounidenses n.ºs 7.323.660 y 7.767.937, tituladas MODULAR SAMPLE PROCESSING APPARATUS KITS AND MODULES (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.709.249, titulada MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING FIBER BUNDLE COUPLING MULTIPLE OPTICAL MODULES TO A COMMON DETECTOR (Bedingham *et al.*); la patente estadounidense n.º 7.507.575, titulada MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING REMOVABLE OPTICAL MODULES (Bedingham *et al.*); las patentes estadounidenses n.ºs 7.527.763 y 7.867.767, tituladas VALVE CONTROL SYSTEM FOR A ROTATING MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE (Bedingham *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2007/0009382, titulada HEATING ELEMENT FOR A ROTATING MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE (Bedingham *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0129878, titulada METHODS FOR NUCLEIC AMPLIFICATION (Parthasarathy *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0149190, titulada THERMAL TRANSFER METHODS AND STRUCTURES FOR MICROFLUIDIC SYSTEMS (Bedingham *et al.*); la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0152546, titulada ENHANCED SAMPLE PROCESSING DEVICES, SYSTEMS AND METHODS (Bedingham *et al.*); la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2011/0117607, titulada ANNULAR COMPRESSION SYSTEMS AND METHODS FOR SAMPLE PROCESSING DEVICES (Bedingham *et al.*); la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2011/0117656, titulada SYSTEMS AND METHODS FOR PROCESSING SAMPLE PROCESSING DEVICES (Robole *et al.*); la solicitud de patente provisional estadounidense n.º de serie 60/237.151 presentada el 2 de octubre de 2000 y titulada

SAMPLE PROCESSING DEVICES, SYSTEMS AND METHODS (Bedingham *et al.*); las patentes estadounidenses n.ºs D638550 y D638951, tituladas SAMPLE PROCESSING DISK COVER (Bedingham *et al.*); la solicitud de patente estadounidense n.º 29/384.821, titulada SAMPLE PROCESSING DISK COVER (Bedingham *et al.*), presentada el 4 de febrero de 2011; y la patente estadounidense n.º D564667, titulada ROTATABLE SAMPLE PROCESSING DISK (Bedingham *et al.*).

Otras construcciones de dispositivo potenciales pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.627.159, titulada CENTRIFUGAL FILLING OF SAMPLE PROCESSING DEVICES (Bedingham *et al.*); las patentes estadounidenses n.ºs 7.026.168, 7.855.083 y 7.678.334, y las publicaciones de patentes estadounidenses n.ºs 2006/0228811 y 2011/0053785, tituladas SAMPLE PROCESSING DEVICES (Bedingham *et al.*); las patentes estadounidenses n.ºs 6.814.935 y 7.445.752, tituladas SAMPLE PROCESSING DEVICES AND CARRIERS (Harms *et al.*); y la patente estadounidense n.º 7.595.200, titulada SAMPLE PROCESSING DEVICES AND CARRIERS (Bedingham *et al.*).

Ahora se describirá un sistema de procesamiento de muestra que es capaz de detección de fluorescencia múltiple, que incluye diversas características, elementos y el funcionamiento de un sistema de este tipo.

La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra una realización de ejemplo de un dispositivo de detección de fluorescencia múltiple, un dispositivo de adquisición de datos 21 y un sistema de manipulación de disco 500 que puede emplearse como parte de un sistema de procesamiento de muestra 12. El sistema de manipulación de disco 500 se describirá en mayor detalle a continuación con referencia a la figura 24. El dispositivo de detección 10 puede usarse para detectar diversas características de una muestra, incluyendo si una muestra, o un volumen seleccionado de una muestra, está presente en una cámara de detección de un dispositivo de procesamiento de muestra (por ejemplo, un disco 13 giratorio). En algunas realizaciones, el dispositivo de procesamiento de muestra puede ser consumible y reemplazable y no necesariamente puede considerarse para formar una porción del sistema de procesamiento de muestra 12, sino que puede usarse preferiblemente con, o procesarse por, el sistema de procesamiento de muestra 12.

En el ejemplo ilustrado, el dispositivo 10 tiene cuatro módulos 16 ópticos que proporcionan cuatro “canales” para la detección óptica de cuatro colorantes diferentes. En particular, el dispositivo 10 tiene cuatro módulos 16 ópticos que excitan diferentes regiones del disco 13 giratorio en un tiempo dado, y recolectan energía de luz fluorescente emitida en diferentes longitudes de onda de los colorantes. Como resultado, los módulos 16 pueden usarse para emitir impulsos a reacciones múltiples, paralelas que se producen dentro de la muestra 22 y/o para determinar si la muestra 22, o un volumen seleccionado de la muestra 22, se localiza en una región deseada (por ejemplo, dentro de una cámara particular) del disco 13.

Las reacciones múltiples pueden, por ejemplo, ocurrir simultáneamente en una única cámara de un disco 13 giratorio. Cada uno de los módulos 16 ópticos emite impulsos a la muestra 22 y recolecta energía de luz fluorescente en diferentes longitudes de onda al girar el disco 13. Por ejemplo, las fuentes de excitación en los módulos 16 pueden activarse secuencialmente durante periodos suficientes para recolectar datos en las longitudes de onda respectivas. Es decir, un primer módulo 16 óptico puede activarse durante un periodo de tiempo para recolectar datos en un primer intervalo de longitudes de onda seleccionado para un primer colorante que corresponde a una primera reacción. La fuente de excitación puede desactivarse entonces y una fuente de excitación dentro de un segundo módulo 16 óptico puede activarse para emitir impulsos a la muestra 22 en un segundo intervalo de longitudes de onda seleccionado para un segundo colorante que corresponde a una segunda reacción. Este proceso puede continuar hasta que los datos se han capturado de todos los módulos 16 ópticos. En una realización, cada una de las fuentes de excitación en los módulos 16 ópticos se activa durante un periodo inicial de aproximadamente 0,5 segundos para alcanzar el estado estacionario seguido por un periodo de emisión de impulsos que dura 10-50 rotaciones del disco 13. En otras realizaciones, las fuentes de excitación pueden secuenciarse durante periodos más cortos (por ejemplo, 1 o 2 milisegundos) o más largos. En algunas realizaciones puede activarse más de un módulo óptico simultáneamente para la emisión de impulsos concurrentes de la muestra 22 sin detener la rotación del disco 13.

A pesar de que se ilustra una sola muestra 22, el disco 13 puede contener una pluralidad de cámaras que contienen muestras. Los módulos 16 ópticos pueden emitir impulsos a algunas o todas las diferentes cámaras en diferentes longitudes de onda. En una realización, el disco 13 incluye un espacio de 96 cámaras alrededor de una circunferencia del disco 13. Con un disco de 96 cámaras y cuatro módulos 16 ópticos, el dispositivo 10 puede ser capaz de adquirir datos de 384 especies diferentes.

En una realización, los módulos 16 ópticos incluyen fuentes de excitación que son diodos de emisión de luz (LED) de alta potencia no caros, los cuales están comercialmente disponibles en una variedad de longitudes de onda y tiene tiempos de vida largos (por ejemplo, 100.000 horas o más). En otra realización, los bulbos de halógeno convencionales o lámparas de mercurio pueden usarse como fuentes de excitación.

Tal como se ilustra en la figura 1, cada uno de los módulos 16 ópticos puede acoplarse a un hilo del haz 14 de fibras ópticas. El haz 14 de fibras ópticas proporciona un mecanismo flexible para recolectar señales fluorescentes

de los módulos 16 ópticos sin pérdida de sensibilidad. En general, un haz de fibras ópticas comprende múltiples fibras ópticas dispuestas de lado a lado y unidas entre sí en los extremos y encerradas en un revestimiento protector flexible. Alternativamente, el haz 14 de fibras ópticas puede comprender un número menor de fibras de modos múltiples de diámetro mayor, discretas, ya sean de vidrio o de plástico, con un extremo común. Por ejemplo,

para un dispositivo de cuatro de módulos ópticos, el haz 16 de fibras ópticas puede comprender cuatro fibras discretas de modos múltiples, cada una con un diámetro de núcleo de 1 mm. El extremo común del haz contiene las cuatro fibras unidas entre sí. En este ejemplo, la apertura del detector 18 puede ser de 8 mm, lo cual es más que suficiente para acoplar las cuatro fibras.

En este ejemplo, el haz 14 de fibras ópticas acopla los módulos 16 ópticos a un solo detector 18. Las fibras ópticas portan la luz fluorescente recolectada por los módulos 16 ópticos y proporcionan efectivamente la luz capturada al detector 18. En una realización, el detector 18 es un tubo fotomultiplicador. En otra realización, el detector puede incluir múltiples elementos fotomultiplicadores, uno para cada fibra óptica, en un único detector. En otras realizaciones, puede usarse uno o más detectores de estado sólido.

El uso de un único detector 18 puede ser ventajoso porque permite el uso de un detecto altamente sensible y posiblemente costoso (por ejemplo, un fotomultiplicador), manteniendo a la vez un costo mínimo porque solo necesita usarse un único detector. Un único detector se discute en el presente documento; sin embargo, puede incluirse uno o más detectores para detectar un número mayor de colorantes. Por ejemplo, pueden agregarse cuatro módulos 16 ópticos adicionales y un segundo detector al sistema para permitir la detección de ocho longitudes de onda diferentes emitidas de un disco. Un haz de fibras ópticas de ejemplo acoplado a un único detector para su uso con el disco 13 giratorio se describe en la patente estadounidense n.º 7.709.249 titulada "MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING FIBER BUNDLE COUPLING MULTIPLE OPTICAL MODULES TO A COMMON DETECTOR", presentada el 5 de julio de 2005.

Los módulos 16 ópticos pueden retirarse del dispositivo y son fácilmente intercambiables con otros módulos ópticos que se optimizan para la emisión de impulsos en diferentes longitudes de onda. Por ejemplo, los módulos 16 ópticos pueden montarse físicamente en ubicaciones de un alojamiento de módulo. Cada módulo 16 óptico puede insertarse fácilmente en una ubicación respectiva del alojamiento a lo largo de guías (por ejemplo, ranuras rebajadas) que coinciden con una o más marcas (por ejemplo, pasadores guías) del módulo óptico. Cada uno de los módulos 16 ópticos puede asegurarse en el carro por medio de un seguro, imán, tornillo u otro dispositivo de sujeción. Cada módulo óptico incluye un puerto de salida óptico (mostrado en las figuras 6 y 7) para acoplar a un hilo del haz 14 de fibras ópticas. El puerto de salida óptica puede tener un extremo roscado acoplado a un conector roscado del hilo. Alternativamente, una forma de "conexión rápida" puede usarse (por ejemplo, una conexión deslizante que tiene una junta tórica y una clavija de retención) que permite que el haz 14 de fibras ópticas se enganche y se desenganche de manera deslizante del puerto de salida óptico. Además, cada uno de los módulos 16 ópticos puede tener uno o más placas de contacto eléctrico o circuitos flexibles para acoplarse electrónicamente a la unidad de control 23 cuando está completamente insertada. Los módulos ópticos que pueden retirarse de ejemplo para su uso con el disco 13 giratorio se describen en la patente estadounidense n.º 7.507.575, titulada "MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE HAVING REMOVABLE OPTICAL MODULES", presentada el 5 de julio de 2005.

La arquitectura modular del dispositivo 10 permite que el dispositivo se adapte fácilmente para todos los colorantes fluorescentes usados en un entorno de análisis dado, tal como una PCR múltiple. Otras químicas que pueden usarse en el dispositivo 10 incluyen Invader (Third Wave, Madison, Wisconsin), Amplificación Mediada por Transcripción (GenProbe, San Diego, California), ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas marcadas por fluorescencia (ELISA) y/o hibridación in situ de fluorescencia (FISH). La arquitectura modular del dispositivo 10 puede proporcionar otra ventaja porque la sensibilidad de cada módulo 16 óptico puede optimizarse eligiendo la fuente de excitación correspondiente (no se muestra) y filtros de excitación y detección para un pequeño intervalo de longitudes de onda objetivo específico con el fin de excitar y detectar selectivamente un colorante correspondiente en la reacción múltiple.

Para propósitos de ejemplo, el dispositivo 10 se ilustra en una disposición múltiple de 4 colores, pero pueden usarse más o menos canales con el haz 14 de fibras ópticas apropiado. Este diseño modular permite a un usuario mejorar fácilmente el dispositivo 10 en el campo agregando simplemente otro módulo 16 óptico al dispositivo 10 e insertando un hilo del haz 14 de fibras ópticas en el nuevo módulo óptico. Los módulos 16 ópticos pueden tener una electrónica integrada que identifica los módulos ópticos y descarga datos de calibración en un módulo de control interno u otra electrónica interna (por ejemplo, unidad de control 23) del dispositivo 10.

En el ejemplo de la figura 1, las muestras 22 están contenidas en las cámaras del disco 13, las cuales se montan en una plataforma giratoria bajo el control de la unidad de control 23 (una realización de una plataforma giratoria se muestra a modo de ejemplo solo en la figura 24). Un activador 27 del sensor de ranura proporciona una señal de salida utilizada por la unidad de control 23 para sincronizar el dispositivo de adquisición de datos 21 con la posición de la cámara durante la rotación del disco. El activador 27 de sensor de ranura puede ser un sensor mecánico, eléctrico, magnético u óptico. Por ejemplo, como se describe en mayor detalle a continuación, el activador 27 de sensor de ranura puede incluir una fuente de luz que emite un rayo de luz a través de una ranura

formada a través del disco 13 que se detecta en cada revolución del disco. Como otro ejemplo, el activador de sensor de ranura puede detectar luz reflejada para propósitos de sincronización de la rotación del disco 13 y la adquisición de datos por medio del módulo 16 y el detector 18. En otras realizaciones, el disco 13 puede incluir una pestaña, protuberancia o superficie de reflexión además de o en lugar de la ranura. El activador 27 de sensor de ranura puede usar cualquier estructura física o mecanismo para localizar la posición radial del disco 13 mientras gira. Los módulos 16 ópticos pueden montarse físicamente por encima de la plataforma 25 giratoria, de manera que los módulos 16 ópticos se superponen con diferentes cámaras en cualquier momento.

El dispositivo de detección 10 también puede incluir un elemento de calentamiento (no se muestra en la figura 1, sino que se muestra un elemento de calentamiento de ejemplo en la figura 24 y se describe a continuación) para modular la temperatura de la muestra 22 en el disco 13. El elemento de calentamiento puede comprender un bulbo de halógeno cilíndrico en un alojamiento reflector. La cámara reflectora está conformada para enfocar la radiación del bulbo sobre una sección radial del disco 13. Generalmente, el área calentada del disco 13 puede comprender un anillo anular mientras gira el disco 13. En esta realización, la forma del alojamiento reflector puede ser una combinación de geometrías elípticas y esféricas que permiten el enfoque preciso. En otras realizaciones, el alojamiento reflector puede ser de una forma diferente o el bulbo puede irradiar ampliamente un área mayor. En otras realizaciones, el alojamiento reflector puede conformarse para enfocar la radiación del bulbo sobre una sola área del disco 13, tal como una sola cámara de proceso que contiene una muestra 22.

En algunas realizaciones, el elemento de calentamiento puede calentar aire y forzar el aire caliente sobre una o más muestras para modular la temperatura. Adicionalmente, las muestras pueden calentarse directamente por medio del disco. En este caso, el elemento de calentamiento puede localizarse en la plataforma 25 y acoplarse térmicamente al disco 13. La resistencia eléctrica en el elemento de calentamiento puede calentar una región seleccionada del disco ya que se controla por la unidad de control 23. Por ejemplo, una región puede contener una o más cámaras, posiblemente todo el disco. Un elemento de calentamiento de ejemplo para su uso con el disco 13 giratorio se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0009382, titulada "HEATING ELEMENT FOR A ROTATING MULTIPLEX FLUORESCENCE DETECTION DEVICE", presentada el 5 de julio de 2005.

Alternativamente, o adicionalmente, el dispositivo 10 también puede incluir un componente de enfriamiento (no mostrado). Puede incluirse un ventilador en el dispositivo 10 para suministrar aire frío, es decir, aire a temperatura ambiente, al disco 13. Puede necesitarse el enfriamiento para modular la temperatura de la muestra apropiadamente y almacenar muestras después de que se haya completado un experimento. En otras realizaciones, el componente de enfriamiento puede incluir el acoplamiento térmico entre la plataforma 25 y el disco 13, ya que la plataforma 25 puede reducir su temperatura según sea necesario. Por ejemplo, algunas muestras biológicas pueden almacenarse a 4 °C para reducir la actividad enzimática o la desnaturalización de proteínas.

El dispositivo de detección 10 también puede ser capaz de controlar especies de reacción contenidas en una cámara de proceso. Por ejemplo, puede ser beneficioso cargar algunas especies en una cámara de proceso para generar una reacción y después agregar otras especies a la muestra una vez que haya terminado la primera reacción. Puede utilizarse un sistema de control de válvulas para controlar una válvula que separa una cámara acumuladora interna de la cámara de proceso, controlando así la adición de especies a la cámara durante la rotación del disco 13. El sistema de control de válvulas puede ubicarse en o montarse a uno de los módulos 16 ópticos o puede estar separado de los módulos 16 ópticos. Puede haber un sensor de láser directamente debajo del láser, debajo del disco 13, para colocar el láser en relación con el disco 13.

En una realización, el sistema de control de válvula incluye un láser infrarrojo cercano (NIR) capaz de ser dirigido a dos o más niveles de potencia en combinación con un sensor. Bajo una configuración de baja potencia, el láser puede usarse para colocar el disco 13 y dirigirse a válvulas seleccionadas, por ejemplo, detectando el sensor la luz NIR emitida por el láser a través de una ranura en el disco 13. Una vez que la válvula objetivo se gira a su posición, la unidad de control 23 puede dirigir el láser para producir una ráfaga corta de energía de alta potencia para calentar la válvula y abrir la válvula objetivo. La ráfaga de energía forma un hueco en la válvula, por ejemplo, perforando, fundiendo o separando, provocando que la válvula se abra y permita que un fluido fluya a través de una forma de canal desde una cámara acumuladora interna hasta una cámara de proceso externa. En algunas realizaciones, el disco 13 puede contener una pluralidad de válvulas de diversos tamaños y materiales para generar una pluralidad de reacciones en secuencia. Más de un conjunto de sistemas de control de válvulas puede usarse cuando se utiliza un disco que tiene múltiples válvulas de cámaras.

El dispositivo de adquisición de datos 21 puede recolectar datos del dispositivo 10 para cada colorante ya sea secuencialmente o en paralelo. En una realización, el sistema de adquisición de datos 21 recolecta datos de los módulos 16 ópticos en secuencia, y corrige la superposición espacial mediante un retardo del activador para cada uno de los módulos 16 ópticos medidos de la señal de salida recibida del activador 27 de sensor de ranura.

Una aplicación para el dispositivo 10 es la PCR en tiempo real, pero las técnicas descritas en el presente documento pueden extenderse a otras plataformas que utilizan detección de fluorescencia en múltiples longitudes

de onda. El dispositivo 10 puede combinar un rápido ciclado térmico, utilizando el elemento de calentamiento, y microfluidos accionados de manera centrífuga para el aislamiento, amplificación y detección de ácidos nucleicos. Utilizando la detección múltiple de fluorescencia, pueden detectarse múltiples especies objetivo y analizarse en paralelo.

Para la PCR en tiempo real, se usa la fluorescencia para medir la cantidad de amplificación en una de tres técnicas generales. La primera técnica es el uso de un colorante, tal como Sybr Green (Molecular Probes, Eugene, Oregón), cuya fluorescencia aumenta al unirse a ADN bicatenario. La segunda técnica utiliza sondas marcadas en forma fluorescente cuya fluorescencia cambia cuando se une a la secuencia objetivo amplificada (sondas de hibridación, sondas de horquilla, etc.). Esta técnica es similar al uso de un colorante de unión de ADN bicatenario, pero es más específica porque la sonda solo se unirá a cierta sección de la secuencia objetivo. La tercera técnica es el uso de sondas de hidrólisis (Taqman™, Applied BioSystems, Foster City California), en la cual la actividad de exonucleasa de la enzima polimerasa escinde una molécula inhibidora de la sonda durante la fase de extensión de la PCR, haciéndola fluorescentemente activa.

En cada uno de los enfoques, la fluorescencia es linealmente proporcional a la concentración objetivo amplificada. El sistema de adquisición de datos 21 mide una señal de salida del detector 18 (o alternativamente de manera opcional muestreada y comunicada por la unidad de control 23) durante la reacción de PCR para observar la amplificación en casi tiempo real. En la PCR múltiple, los múltiples objetivos están marcados con diferentes colorantes que se miden independientemente. En general, cada colorante tendrá diferentes espectros de absorbancia y de emisión. Por esta razón, los módulos 16 ópticos pueden tener fuentes de excitación, lentes y filtros relacionados que se seleccionan ópticamente para la emisión de impulsos de la muestra 22 en diferentes longitudes de onda.

La figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra un módulo 16A óptico de ejemplo, el cual puede corresponder a cualquier módulo 16 óptico de la figura 1. En este ejemplo, el módulo 16A óptico contiene una fuente de excitación de alta potencia, un LED 30, una lente colimadora 32, un filtro de excitación 34, un filtro dicróico 36, una lente de enfoque 38, un filtro de detección 40 y una lente 42 para enfocar la fluorescencia en un hilo del haz 14 de fibras ópticas.

Consecuentemente, la luz de excitación del LED 30 está colimada por la lente colimadora 32, filtrada por el filtro de excitación 34, transmitida a través del filtro dicróico 36 y enfocada en la muestra 22 por la lente de enfoque 38. La fluorescencia resultante emitida por la muestra se recoge por la misma lente de enfoque 38, se refleja del filtro dicróico 36 y se filtra por el filtro de detección 40 antes de enfocarse en un hilo del haz 14 de fibras ópticas. El haz 14 óptico transfiere entonces la luz al detector 18.

El LED 30, la lente colimadora 32, el filtro de excitación 34, el filtro dicróico 36, la lente de enfoque 38, el filtro de detección 40 y la lente 42 se seleccionan basándose en las bandas de absorción y de emisión específicas del colorante múltiple con el cual se usará el módulo 16A óptico. En esta forma, los múltiples módulos 16 ópticos pueden configurarse y cargarse en el dispositivo 10 para dirigirse a diferentes colorantes.

La siguiente tabla presenta una lista de componentes de ejemplo que puede usarse en un dispositivo de detección 10 múltiple de fluorescencia de 4 canales para una variedad de colorantes fluorescentes. Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, un colorante de 5-carboxifluoresceína, es decir, un derivado de fluoresceína, disponible bajo la denominación comercial "FAM" de Applera, Norwalk, California; un colorante 6-carboxi-2',4,4',5',7,7'-hexaclorofluoresceína, es decir, un derivado de fluoresceína, disponible bajo la denominación comercial "HEX" de Applera; un colorante 6-carboxi-4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxifluoresceína, es decir, un derivado de fluoresceína, disponible bajo la denominación comercial "JOE" de Applera; un colorante derivado de fluoresceína, disponible bajo la denominación comercial "VIC" de Applera; un colorante derivado de fluoresceína, disponible bajo la denominación comercial "TET" de Applera; un colorante 6-carboxi-X-rodamina, es decir, un derivado de rodamina, disponible bajo la denominación comercial "ROX" de Invitrogen, Carlsbad, California; un colorante intercalante, disponible bajo la denominación comercial "SYBR" de Invitrogen (denominado en la siguiente tabla "Sybr Green"); un colorante derivado de rodamina disponible bajo la denominación comercial "TEXAS RED" de Invitrogen (denominado en la siguiente tabla "Tx Red"); un colorante 5-N-N'-dietiltetrametilindocarbocianina, es decir, un derivado de cianina, disponible bajo la denominación comercial "CY5" de Amersham, Buckinghamshire, Reino Unido (denominado en la siguiente tabla "Cy5"); un colorante derivado de fosforamida disponible bajo la denominación comercial "CAL FLUOR RED 610" de BioSearch Technologies, Novato, California (denominado en la siguiente tabla y los ejemplos "CFR610"); y un colorante derivado de indocarbocianina, disponible bajo la denominación comercial "QUASAR 670" de BioSearch Technologies, Novato, California (denominado en la siguiente tabla "Quasar 670").

Módulo Óptico	LED	Filtro de Excitación	Filtro de Detección	Colorante
1	azul	475 nm	520 nm	FAM, Sybr Green
2	verde	530 nm	555 nm	HEX, JOE, VIC, TET

3	naranja	580 nm	610 nm	ROX, Tx Red, CFR610
4	rojo	630 nm	670 nm	Cy 5, Quasar 670

Una ventaja de la arquitectura de detección múltiple modular descrita es la flexibilidad en la optimización de detección para una amplia variedad de colorantes y/o para determinar si un material, o un volumen seleccionado de material, está presente en cámaras particulares del disco 13. Concebiblemente, un usuario puede tener un banco de varios módulos 16 ópticos diferentes que pueden conectarse en el dispositivo 10 según sea necesario, de los cuales pueden usarse N en cualquier momento, en donde N es el número máximo de canales soportados por el dispositivo. Además, uno o más de los canales ópticos de uno o más de los módulos 16 ópticos puede dedicarse a detectar (por ejemplo, emitir impulsos ópticamente) si el material, o un volumen seleccionado de material, está presente en cámaras particulares del disco 13. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un canal óptico FAM puede ser particularmente adecuado para detectar reflexión retrodispersada de una señal electromagnética que se dirige al disco 13, y en algunas realizaciones, un canal óptico CFR610 puede ser particularmente adecuado para detectar la presencia de material, o un volumen seleccionado de material, en la cámara de detección usando fluorescencia. Por lo tanto, el dispositivo 10 y los módulos 16 ópticos pueden usarse con cualquier colorante fluorescente y el método de detección por PCR. Puede usarse un haz de fibras ópticas más grande para soportar un número mayor de canales de detección. Además, pueden usarse múltiples haces de fibra óptica con múltiples detectores. Por ejemplo, pueden usarse haces de fibra óptica de 4 hilos con ocho módulos 16 ópticos y dos detectores 18.

La figura 3 ilustra una vista frontal de un conjunto de ejemplo de módulos ópticos que pueden retirarse dentro de un alojamiento. En el ejemplo de la figura 3, el dispositivo 10 incluye un brazo de base 44 y un alojamiento 46 de módulos. El módulo 48 óptico principal, el módulo 52 óptico suplementario y el módulo 56 óptico suplementario están contenidos dentro del alojamiento 46 de módulos. Los módulos 48, 52 y 56 ópticos producen haces 43, 49, 53 y 57 de salida óptica, respectivamente, que excitan secuencialmente diferentes cámaras de proceso del disco 13. En otras palabras, los haces 43, 49, 53 y 57 de salida siguen la curvatura del disco 13 para que cada uno excite la misma posición radial del disco que contiene las cámaras de proceso. El módulo 48 óptico contiene dos canales ópticos cada uno de los cuales produce los diferentes haces 43 y 49. Como se muestra, el activador 27 de sensor de ranura puede incluir una fuente de luz infrarroja 31 que produce luz 35 que es detectada por el detector 33.

Cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos puede incluir una respectiva palanca de liberación 50, 54 o 58, respectivamente para enganchar el alojamiento 46 de módulos. Cada palanca de liberación puede proporcionar un desplazamiento hacia arriba para enganchar un seguro respectivo formado en el alojamiento 46 de módulos. Un técnico u otro usuario puede presionar las palancas de liberación 50, 54 o 58, respectivamente, con el fin de desasegurar y retirar el módulo 48, 52 o 56 óptico del alojamiento 46 de módulos. El lector 29 de códigos de barra puede incluir un láser 62 para identificar el disco 13.

El brazo 44 de base se extiende desde el dispositivo de detección 10 y proporciona soporte para el alojamiento 46 de módulos y módulos 48, 52 y 56 ópticos. El alojamiento 46 de módulos puede montarse con seguridad sobre el brazo 44 de base. El alojamiento 46 de módulos puede contener un lugar adaptado para recibir uno de los respectivos módulos 48, 52 y 56 ópticos. Aunque se describe para propósitos de ejemplo con respecto al alojamiento 46 de módulos, el alojamiento 46 de módulos del dispositivo de detección 10 puede tener una pluralidad de sitios para recibir los módulos 48, 52 y 56 ópticos. En otras palabras, no necesita usarse un alojamiento separado para los módulos 48, 52 y 56 ópticos.

Cada sitio del alojamiento 46 de módulos puede contener uno o más carriles o guías que ayudan a colocar correctamente el módulo óptico asociado dentro del sitio cuando un técnico u otro usuario inserta el módulo óptico. Estas guías pueden localizarse a lo largo de las partes superior, inferior, o los lados de cada sitio. Cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden incluir guías o carriles que coinciden con guías o carriles de los sitios del alojamiento 46 de módulos. Por ejemplo, el alojamiento 46 de módulos puede tener guías que sobresalen las cuales coinciden con guías rebajadas en módulos 48, 52 y 56 ópticos.

En algunas realizaciones, el alojamiento 46 de módulos puede no alojar completamente cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos. Por ejemplo, el alojamiento 46 de módulos puede proporcionar puntos de montaje para asegurar cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos al brazo 44 de base, pero pueden estar expuestas porciones o la totalidad de cada uno de los módulos ópticos. En otras realizaciones, el alojamiento 46 de módulos puede alojar completamente cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos. Por ejemplo, el alojamiento 46 de módulos puede incluir una sola puerta que cierra sobre los módulos 48, 52 y 56 ópticos, o una puerta respectiva para cada uno de los módulos. Esta realización puede ser apropiada para aplicaciones en las que los módulos son rara vez retirados o el dispositivo de detección 10 se somete a condiciones ambientales extremas.

Un técnico puede retirar fácilmente cualquiera de los módulos 48, 52 o 56 ópticos, y esto puede completarse usando solo una mano. Por ejemplo, el técnico puede apoyar su dedo índice bajo un labio moldeado localizado debajo de la palanca 54 de liberación del módulo 52 óptico. El pulgar del técnico puede presionar entonces la palanca 54 de liberación para liberar el módulo 52 óptico del alojamiento 46 de módulos. Mientras sujeta el módulo

52 óptico entre el pulgar y el índice, el técnico puede tirar hacia atrás el módulo óptico para retirar el módulo óptico del dispositivo de detección 10. Pueden usarse otros métodos para retirar cualquier módulo 48, 52 o 56 óptico, incluyendo métodos que utilizan la retirada con dos manos. La inserción de cualquiera de los módulos 48, 52 o 56 ópticos puede lograrse en forma inversa con una o dos manos.

5

En el ejemplo de la figura 3, los componentes de dos módulos ópticos se combinan para formar el módulo 48 óptico principal. El módulo 48 óptico principal puede contener fuentes de luz que producen dos longitudes de onda de luz diferentes y detectores para detectar cada longitud de onda de fluorescencia diferente de las muestras en el disco 13. Por lo tanto, el módulo 48 óptico principal puede conectar dos hilos del haz 14 de fibras ópticas. En esta forma, el módulo 48 óptico puede verse como un módulo óptico de canal dual con dos canales de excitación y recolección óptica independientes. En algunas realizaciones, el módulo 48 óptico principal puede contener componentes ópticos para más de dos módulos ópticos. En otros casos, el alojamiento 46 de módulos contiene una pluralidad (por ejemplo, dos o más) de módulos ópticos de canal simple, tales como los módulos 52 y 56 ópticos suplementarios. En todavía otros casos, el alojamiento 46 de módulos contiene una combinación de uno o más módulos 48 ópticos de canal dual y uno o más módulos 52, 56 ópticos de canal simple.

10

15

Tal como se ilustra en la figura 3, el módulo 48 óptico principal puede contener también componentes para un sistema 51 de control de válvulas mediante láser (localizado dentro del módulo 48 óptico). El sistema 51 de control de válvulas mediante láser detecta la ubicación del disco 13 por medio de una pequeña ranura ubicada cerca del borde externo del disco 13. Un detector (no se muestra) detecta luz 55 láser de baja potencia para mapear la ubicación del disco 13 con respecto al motor que hace girar el disco. La unidad de control 23 utiliza el mapa para localizar válvulas (no se muestra en la figura 3) en el disco 13 y para hacer girar válvulas objetivo en su posición para abrirse por medio del sistema 51 de control de válvulas mediante láser.

20

25

Una vez que una válvula objetivo está en posición, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser enfoca la luz 55 láser sobre la válvula usando una o más ráfagas cortas de alta potencia. Las ráfagas cortas forman un hueco en la válvula objetivo, por ejemplo, perforando, por fusión o separando la válvula permitiendo que el contenido de la cámara acumuladora interna fluya a una cámara de proceso externa mientras el disco 13 gira. El dispositivo de detección 10 puede monitorear entonces la reacción posterior en la cámara de proceso y/o detectar si el contenido, o un volumen seleccionado de los mismos, se ha transferido de manera eficaz a la cámara de proceso. El contenido en una cámara puede incluir sustancias en un estado fluido o sólido.

30

En algunas realizaciones, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede estar contenido en un módulo óptico de un solo canal, por ejemplo, el módulo 54 óptico suplementario o el módulo 56 óptico suplementario. En otras realizaciones, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede montarse en el dispositivo de detección 10 por separado de cualquiera de los módulos 48, 52 o 56 ópticos. En este caso, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede retirarse y adaptarse para enganchar un sitio dentro del alojamiento 46 de módulos o un alojamiento diferente del dispositivo de detección 10.

35

En el ejemplo de la figura 3, el activador 27 de sensor de ranura se localiza cerca de los módulos que pueden retirarse, en cualquier lado del disco 13. En una realización, el activador 27 de sensor de ranura contiene una fuente de luz 31 para emitir luz 35 infrarroja (IR). El detector 33 detecta luz 35 IR cuando la ranura en el disco 13 permite que la luz pase a través del disco hacia el detector 33. La unidad de control 23 utiliza una señal de salida producida por el detector 33 para sincronizar la adquisición de datos de los módulos 48, 54 y 56 ópticos con rotación del disco 13. En algunas realizaciones, el activador 27 del sensor de ranura puede extenderse desde el brazo 44 de base para alcanzar el borde externo del disco 13 durante la operación del dispositivo 10. En otras realizaciones, puede usarse un detector mecánico para detectar la posición del disco 13.

40

45

El lector 29 de códigos de barras utiliza el láser 62 para leer un código de barras localizado en el borde lateral del disco 13. El código de barras identifica el tipo de disco 13 para permitir la operación apropiada del dispositivo 10. En algunas realizaciones, el código de barras puede identificar el disco actual para ayudar a un técnico en el rastreo de datos para muestras específicas de los múltiples discos 13.

50

Todos los componentes superficiales de los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden construirse de un polímero, material compuesto o aleación metálica. Por ejemplo, puede usarse poliuretano de alto peso molecular en la formación de los componentes de superficie. En otros casos, puede crearse una estructura de aleación de aluminio o de fibra de carbono. En cualquier caso, el material puede ser resistente al calor, a la fatiga, a la tensión y a la corrosión. Ya que el dispositivo de detección 10 puede ponerse en contacto con materiales biológicos, las estructuras pueden esterilizarse en el caso de que el contenido de la cámara salga del disco 13.

55

60

La figura 4 ilustra una vista lateral del conjunto de ejemplo de los módulos 48, 52 y 56 ópticos que pueden retirarse en el alojamiento 46 de módulos del dispositivo de detección 10. En el ejemplo de la figura 4, el brazo 44 de base soporta el lector 29 de códigos de barras así como los módulos 48, 52 y 56 ópticos que pueden retirarse unidos en el alojamiento 46 de módulos. El disco 13 se localiza debajo de los módulos 48, 52 y 56 ópticos con las muestras 22 localizadas debajo de una trayectoria óptica respectiva de cada uno de los módulos en diferentes momentos.

65

- Dentro del alojamiento 46 de módulos, pueden verse los frentes del módulo 56 suplementario y del módulo 48 óptico principal. El módulo 56 suplementario contiene el labio 59 moldeado y la palanca 58 de liberación. Como se describió anteriormente, el labio 59 moldeado puede usarse para sujetar el módulo 56 cuando se retira o se inserta el módulo dentro del alojamiento 46 de módulos. Todos los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden tener un labio
- 5 moldeado y una palanca de liberación respectivos, o puede usarse una sola palanca de liberación para retirar todos los módulos ópticos. En algunas realizaciones, los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden contener un componente diferente para sujetar el módulo. Por ejemplo, cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos puede contener una agarradera para retirar el módulo respectivo en una dirección vertical u horizontal del alojamiento 46 de módulos.
- 10 La ubicación de los módulos 48, 52 y 56 ópticos en el alojamiento 46 de módulos puede fijarse con el fin de excitar por separado diferentes muestras en el disco 13 en cualquier momento particular. Por ejemplo, el módulo 48 óptico puede localizarse ligeramente más adelantado hacia el brazo 44 de base que los módulos 52 y 56 ópticos suplementarios, que están descentrados hacia un sitio en cualquier lado del módulo principal. Además, los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden estar descentrados en una dirección horizontal (indicada por la flecha en la figura 4, en
- 15 donde X es la distancia en la que el rayo de luz externo está descentrado de los rayos de luz internos) de tal manera que los rayos de luz de excitación producidos por los módulos siguen la curvatura del disco 13. En esta disposición, los rayos de luz producidos por los módulos 48, 52 y 56 ópticos atraviesan la misma trayectoria mientras el disco 13 gira, excitando así y recolectando luz de las cámaras de proceso localizadas a lo largo de la trayectoria. En algunas realizaciones, los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden alinearse de tal manera que los
- 20 rayos de luz de excitación atraviesan trayectorias diferentes alrededor del disco 13 giratorio. En algunas realizaciones, los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden alinearse de tal manera que los rayos de luz de excitación atraviesan trayectorias diferentes alrededor del disco 13 giratorio, las mismas trayectorias o una combinación de las mismas.
- 25 En este ejemplo, el brazo 44 de base contiene un tablero 66 de contactos eléctricos que se extiende dentro del alojamiento 46 de módulos. Dentro del alojamiento 46 de módulos, el tablero 66 de contactos eléctricos puede contener contactos eléctricos para cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos. El tablero 66 de contactos eléctricos puede estar acoplado eléctricamente a la unidad de control 23. En algunas realizaciones, cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos puede tener un tablero de contactos eléctricos asociado separado el cual se
- 30 conecta a la unidad de control 23. En algunas realizaciones, al menos una porción de la unidad de control 23 y el dispositivo de adquisición de datos 21 pueden ubicarse externamente al dispositivo 10 de las figuras 3-8. En algunas realizaciones, al menos una porción de la unidad de control 23 puede ubicarse dentro de uno o más de los módulos 48, 52 y 56 ópticos.
- 35 El acoplador de fibra óptica 68 acopla un hilo del haz 14 de fibras ópticas a un puerto de salida óptico del módulo 56 óptico. Aunque no se muestra, cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos incluye un puerto de salida óptico adaptado para enganchar un respectivo acoplador de fibra óptica montado en el alojamiento 46 de módulos. La conexión entre el acoplador 68 de fibra óptica y el hilo del haz 14 de fibras ópticas puede ser un seguro de tornillo roscado, cierre a presión o ajuste por fricción.
- 40 El lector 29 de códigos de barras produce luz 64 láser para leer el código de barras del disco 13. La luz 64 láser sigue una trayectoria directa en donde interactúa con el borde externo del disco 13. La luz 64 puede dispersarse para cubrir un área grande del disco 13 en un solo tiempo. En algunas realizaciones, el lector 29 de códigos de barra puede leer el código de barras en el disco 13 cuando el disco está girando a bajas velocidades. En otras
- 45 realizaciones, el lector 29 de códigos de barra puede leer el código de barras periódicamente durante la operación para asegurarse de que no se ha cargado en el dispositivo 10 un disco nuevo. En otras realizaciones, el lector 29 de códigos de barras puede detectar más de un código de barras en el disco 13.
- 50 En algunas realizaciones, el brazo 44 de base puede moverse con respecto al disco 13, por ejemplo, en un sistema de grúa de pórtico entre diversas posiciones de la grúa de pórtico. En este caso, el brazo 44 de base podría configurarse para detectar muestras en discos de diferente tamaño o muestras localizadas en el interior de un disco 13. Por ejemplo, puede usarse un disco más grande que contiene más cámaras de proceso o cámaras de proceso más grandes moviendo el brazo 44 de base más hacia fuera desde el centro del disco 13. El alojamiento 46 de módulos puede tener también una posición configurable para cada uno de los módulos 48, 52 y 56 ópticos
- 55 de tal manera que cada módulo puede moverse a una o más trayectorias circulares de las cámaras de proceso alrededor del disco 13. En algunas realizaciones, el brazo 44 de base puede moverse radialmente hacia dentro y radialmente hacia afuera en relación con un centro del disco 13, y las posiciones de la grúa de pórtico pueden denominarse, en general, "posiciones de la grúa de pórtico radiales" o "posiciones radiales".
- 60 La figura 5 muestra el dispositivo 10 con un módulo retirado para exponer un conector de módulo. En particular, el alojamiento 46 de módulos no se muestra en la figura 5, y el módulo 56 óptico se ha retirado para exponer los módulos 52 y 48 ópticos junto con las conexiones para el módulo 56 retirado.
- 65 La palanca 58 de liberación (figura 3) del módulo 56 óptico se une de manera fija al poste 69 de unión montado en al brazo 44 de base. En este ejemplo, el poste 69 de unión se extiende dentro del módulo 56 óptico y se acopla a la palanca 58 de liberación. En otras realizaciones pueden usarse otros mecanismos de unión para fijar el módulo

56 óptico al brazo 44 de base, tal como un tornillo o un dispositivo de fijación a presión.

El brazo 44 de base proporciona dos conexiones funcionales diferentes en el alojamiento 46 de módulos para recibir y enganchar el módulo 56 óptico, una vez insertado. En particular, el brazo 44 de base provee un tablero 66 de contactos eléctricos, el cual incluye conexiones 70 eléctricas para acoplar los contactos eléctricos (no mostrados) contenidos en el módulo 56 óptico. Las conexiones 70 eléctricas permiten que la unidad de control 23 se comuniquen con los componentes eléctricos en el módulo 56. Por ejemplo, el módulo 56 puede incluir circuitos eléctricos, hardware, firmware, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, los componentes eléctricos internos pueden almacenar y sacar hacia la unidad de control 23 información de identificación única, tal como un número de serie. Alternativamente, o adicionalmente, los componentes eléctricos pueden proporcionar información que describe las características específicas de los componentes ópticos contenidos dentro del módulo 56 que puede retirarse. Por ejemplo, los componentes eléctricos pueden incluir memoria de solo lectura programable (PROM), memoria flash, u otro medio de almacenamiento interno o que puede retirarse. Otras realizaciones pueden incluir un conjunto de resistores, un circuito o un procesador integrado para generar una firma única de los módulos 48, 52 o 56 ópticos a la unidad de control 23. En otro ejemplo, el módulo 56 puede incluir una fuente de láser y otros componentes que forman parte de un sistema de control de válvulas mediante láser es decir, el sistema 51 de control de válvula mediante láser.

El tablero 66 de contactos eléctricos puede retirarse y reemplazarse con otra versión asociada con un módulo óptico que puede retirarse diferente. Esta opción puede soportar mejoras en la capacidad del dispositivo. En otras realizaciones, las conexiones 70 pueden contener más o menos clavijas de conexión.

Además, el brazo 44 de base y el alojamiento 46 de módulos proporcionan un canal 72 óptico dentro de la ubicación para recibir el módulo 56 óptico. El canal 72 óptico se conecta al acoplador 68 de fibra óptica (figura 4) que establece una interfaz con un hilo del haz 14 de fibras ópticas. El canal 72 óptico se inserta dentro de un sitio en el módulo 56 óptico. La luz captada por el módulo 56 óptico puede dirigirse a través del canal 72 óptico, el acoplador 68 de fibra óptica y el haz 15 de fibras ópticas hasta el detector 18. Pueden ajustarse accesorios entre estas conexiones para asegurar que la luz no escape o entre a la trayectoria óptica.

En algunas realizaciones, las conexiones al módulo 56 óptico pueden disponerse en una configuración diferente. Por ejemplo, las conexiones pueden localizarse en otra posición para aceptar el módulo 56 óptico de otra dirección. En otras realizaciones, las conexiones eléctricas pueden localizarse en un lado del módulo 56 óptico mientras que una conexión óptica se localiza en una segunda superficie del módulo 56. En cualquier caso, las conexiones eléctricas y ópticas localizadas dentro de la ubicación del alojamiento 46 de módulos acomodan un módulo óptico que puede retirarse, es decir, el módulo 56 óptico en este ejemplo.

Las conexiones ópticas y eléctricas del módulo 56 descritas en la figura 5 puede usarse con cualquier módulo, incluyendo los módulos ópticos 48 y 52. Además, las conexiones para cada módulo óptico pueden no ser idénticas. Dado que las conexiones pueden modificarse para acoplarse con un módulo óptico que puede retirarse deseado, las conexiones utilizadas por cualquier módulo óptico particular insertado en una ubicación particular del alojamiento 46 de módulos pueden variar en cualquier momento.

La figura 6 muestra los componentes internos del módulo 48 óptico principal que puede retirarse de ejemplo. En el ejemplo de la figura 6, el módulo 48 óptico principal incluye una palanca 50 de liberación, un pasador 61 de pivote y un seguro 74. El alojamiento 78 interno separa cada lado del módulo 48 y contiene una placa 80 de contactos eléctricos conectada al listón 81. Los componentes ópticos incluyen un LED 82, una lente 84 colimadora, un filtro de excitación 86, un filtro dicróico 88, una lente de enfoque 90, un filtro de detección 92 y una lente 94. El puerto 17 de salida óptica se acopla a un hilo del haz 14 de fibras ópticas. Un conjunto separado de componentes ópticos para un segundo canal óptico (no mostrado) se localiza en el otro lado del alojamiento 78 interno. Además, el módulo 48 principal incluye un conector 96, un diodo 98 de láser y una lente de enfoque 100 como parte de un sistema 51 de control de válvulas mediante láser controlado por la unidad de control 23.

La palanca 50 de liberación está unida al módulo 48 óptico por medio de un pasador 61 de pivote. El pasador 61 de pivote permite que la palanca 50 de liberación gire alrededor del eje del pasador 61. Cuando la palanca 50 de liberación se oprime, el brazo 63 gira en el sentido contrario a las manecillas del reloj alrededor del eje del pasador 61 para elevar el seguro 74. Una vez que se ha elevado el seguro 74, el módulo 48 óptico puede estar libre para retirarse del alojamiento 46 de módulos. Puede haber un resorte u otro mecanismo que mantiene una fuerza de desplazamiento contra la palanca 50 de liberación para mantener el seguro 74 en una posición baja. En ciertas realizaciones, puede incluirse un resorte alrededor del pasador 61 de pivote para proporcionar un brazo de momento que mantiene el seguro 74 en la posición baja, o asegurada. En otras realizaciones, pueden agregarse otros mecanismos de montaje a, o usarse en lugar de, la palanca descrita. Por ejemplo, el módulo 48 óptico puede unirse al alojamiento 46 de módulos por medio de uno o más tornillos o pasadores.

El tablero 76 de montaje puede instalarse en el módulo 48 óptico para unir el listón 81 de comunicación y el LED 82. El listón 81 se conecta a la placa 80 de contactos eléctricos y proporciona una conexión entre la placa y los componentes eléctricos en el módulo 48 óptico. La placa 80 de contactos y el listón 81 pueden llevar la información

requerida por ambos lados del módulo 48 óptico principal, incluyendo el sistema 51 de control de válvulas mediante láser y cualquier memoria interna u otro medio de almacenamiento. El listón 81 puede ser flexible para entrelazarse en el módulo 48 óptico. El listón 81 puede contener una pluralidad de alambres eléctricamente conductores para comunicar señales entre los componentes eléctricos y la unidad de control 23 y/o para suministrar energía a los componentes eléctricos. En algunas realizaciones, cada componente eléctrico puede tener un cable separado que conecta el componente con la unidad de control 23. Un técnico puede necesitar desconectar un cable o un circuito flexible del alojamiento 46 de módulos cuando se retira el módulo 48 óptico del alojamiento.

En algunas realizaciones, el módulo 48 óptico puede contener un detector para detectar luz del disco 13 y la electrónica para procesar y almacenar datos. La electrónica puede contener un circuito de telemetría para transmitir de manera inalámbrica datos que representan la luz detectada a la unidad de control 23. La comunicación inalámbrica puede realizarse mediante luz infrarroja, radiofrecuencia, Bluetooth, u otra técnica de telemetría. El módulo 48 óptico también puede incluir una batería para suministrar energía a la electrónica, que puede recargarse, por ejemplo, por medio de la unidad de control 23.

El LED 82 se fija al tablero 76 de montaje y se acopla eléctricamente al listón 81. El LED 82 produce luz de excitación 49 de una longitud de onda predeterminada para excitar la muestra 22. La luz de excitación 43 se produce por el segundo canal óptico (no mostrado). Después de que la luz 49 sale del LED 82, la luz se expande por medio de la lente colimadora 84 antes de que la luz entre en el filtro de excitación 86. La luz 49 de una banda de longitud de onda pasa por el filtro dicróico 88 y se enfoca en una muestra por medio de la lente de enfoque 90. La luz 49 excita la muestra y la fluorescencia se recoge por la lente de enfoque 90 y se proporciona al filtro de detección 92 por el filtro dicróico 88. La banda de longitud de onda de luz resultante se recoge por medio de la lente 94 y se suministra al puerto 17 de salida óptico en donde la luz fluorescente recolectada entra a un hilo del haz 14 de fibras ópticas para transportarla al detector 18. Tal fluorescencia puede indicar la presencia de un analito de interés (por ejemplo, como resultado del ensayo manual) y/o tal fluorescencia puede indicar la presencia de un volumen seleccionado de material, por ejemplo, emitiendo impulsos ópticamente a una posición particular (por ejemplo, posición radial) de la cámara para ver si el material está presente en esa ubicación o altura particular en la cámara. Cuando se emiten impulsos ópticamente a la cámara, una propiedad óptica del material de interés emite impulsos a la cámara para determinar si tal material está presente en la cámara. Una propiedad óptica de este tipo puede incluir una variedad de propiedades, incluyendo, pero sin limitarse a, absorción, fluorescencia, retrodispersión de Rayleigh, reflectancia retrodispersada de una señal electromagnética emitida, etc. o combinaciones de las mismas.

Una "señal" puede crearse emitiendo impulsos para detectar cualquiera de las propiedades ópticas anteriores y la señal puede aumentarse y/o disminuirse a partir de una línea base. A modo de ejemplo, la señal puede venir de los siguientes modos:

(i) Retrodispersión (o reflexión) - La retrodispersión puede venir de la detección de un menisco en un líquido por el cambio en el índice de refracción, de la detección de material particulado en el material que va a detectarse, de la reflexión del lado posterior de una cámara en el disco 13 al que se emiten impulsos o una combinación de las mismas.

(ii) Fluorescencia - detectando la fluorescencia del material detectado o la inhibición de una fluorescencia de fondo (por ejemplo, si se coloca un fluoróforo en o sobre una superficie formando la parte inferior de la cámara de detección, tal como incorporándose en un adhesivo, recubrimiento o similares).

Ambos modos de detección, retrodispersión y fluorescencia pueden verse afectados por diferencias del índice de refracción entre el material que va a detectarse y el aire en la cámara y potencialmente los materiales en el disco 13. La refracción resultante puede o bien mejorar o bien reducir la señal. En algunas realizaciones, una superficie estructurada puede colocarse en una superficie que forma la parte inferior o superior de la cámara de interés para ayudar a enfocar la luz o dispersar la luz. Por ejemplo, un material estructurado con el mismo índice de refracción del material que va a detectarse (≈ 1) podría reflejar la luz fuera de la trayectoria de detección cuando está seco, y permitir la reflexión de la trayectoria recta cuando está húmedo, es decir, en contacto con el material que va a detectarse.

Además, ambos modos de detección pueden verse afectados por la absorbancia de señal por el material que va a detectarse y/o por un componente del disco 13. En algunas realizaciones, la señal puede modularse colocando un cromóforo en o sobre una superficie formando la parte inferior de la cámara (por ejemplo, incorporado en un adhesivo, recubrimiento o similares). Alternativamente, o adicionalmente, en algunas realizaciones, la señal puede modularse agregando un cromóforo al material que va a detectarse, ya sea antes o después de que se cargue el material en el disco 13.

La luz 49 puede retrodispersarse por el disco 13, o una porción del mismo, tal como una cámara en el disco 13 o una muestra 22 colocada dentro de una cámara en el disco 13, sin excitar necesariamente la muestra y provocar fluorescencia. Por ejemplo, una señal electromagnética (por ejemplo, la luz 49) puede emitirse en la cámara de detección, y un escaneo puede obtenerse detectando reflexión retrodispersada de la señal electromagnética desde

la cámara de detección. Tal reflexión retrodispersada puede recolectarse y detectarse de manera similar a la fluorescencia. Es decir, la luz retrodispersada puede recolectarse por la lente 94 y suministrarse al puerto 17 de salida óptico en donde la luz retrodispersada recolectada entra a un hilo del haz 14 de fibras ópticas para transportarla al detector 18. A modo de ejemplo solo, suministrar y recolectar la luz retrodispersada del disco 13 puede ser una forma de determinar (por ejemplo, emitiendo impulsos ópticamente) si una muestra, o un volumen seleccionado de una muestra, está presente en una cámara particular en el disco 13. Si se calibra, la señal electromagnética retrodispersada puede usarse para cuantificar la cantidad de material en la cámara.

El alojamiento 78 interno puede soportar todos los componentes incluidos en la excitación de la muestra y la detección de luz fluorescente emitida por la muestra para una longitud de onda seleccionada. En el otro lado del alojamiento 78 interno, puede incluirse una configuración similar de componentes ópticos para producir luz de una longitud de onda diferente y detectar la correspondiente longitud de onda fluorescente diferente. La separación de cada lado puede eliminar contaminación de luz de un lado que entra al canal óptico del otro lado.

Alojados parcialmente entre cada lado del módulo 48 pueden encontrarse los componentes del sistema 51 de control de válvulas mediante láser, incluyendo el conector 96, el diodo de láser 98 y la lente de enfoque 100. El alojamiento 78 interno puede proporcionar soporte físico para estos componentes. El listón 81 está conectado al conector 96 para comunicar señales de accionamiento y potencia a la fuente de láser. El diodo de láser 98 está conectado al conector 96 y produce la energía 55 de láser usada para abrir las válvulas en el disco 13. El diodo de láser 98 puede suministrar esta luz infrarroja cercana (NIR) a la lente de enfoque 100 para dirigir la energía 55 de láser a válvulas específicas en el disco 13. Un sensor de NIR puede localizarse por debajo del disco 13 para localizar válvulas particulares que necesitan abrirse. En otras realizaciones, estos componentes pueden alojarse por separado de los componentes ópticos. En otras realizaciones, estos componentes pueden alojarse por separado de los componentes ópticos.

En algunas realizaciones, la lente de emisión 98 y la lente de enfoque 100 del sistema 51 de control de válvulas mediante láser pueden estar contenidas dentro de un módulo óptico de canal simple, tal como el módulo 52 y 56 óptico complementario (figura 3).

La figura 7 muestra los componentes internos de un módulo óptico suplementario de ejemplo que puede retirarse con facilidad de o insertarse en el dispositivo de detección 10. En el ejemplo de la figura 7, el módulo 56 óptico incluye la palanca 58 de liberación, el pasador 59 de pivote y el seguro 102, similar al módulo 48 óptico principal. El módulo 56 óptico también incluye una placa 106 de contactos eléctricos conectada al listón 107. El listón 107 puede conectarse también a un tablero 104 de montaje. Similar al módulo 48 óptico principal, los componentes ópticos incluyen un LED 108, una lente colimadora 110, un filtro de excitación 112, un filtro dicróico 114, una lente de enfoque 116, un filtro de detección 118 y una lente 120. El puerto 19 de salida óptico se acopla a un hilo del haz 14 de fibras ópticas. La palanca 58 de liberación y el seguro 102 pueden funcionar sustancialmente igual que los del módulo 48 óptico mostrado en la figura 6 y descrito anteriormente.

Puede instalarse un tablero 104 de montaje en el módulo 56 óptico para unir el listón 107 de comunicación y el LED 108. El listón 107 se conecta a la placa 106 de contactos eléctricos y proporciona una conexión entre la placa y los componentes eléctricos en el módulo 56 óptico. La placa 106 de contactos y el listón 107 pueden llevar la información requerida para operar los componentes ópticos. El listón 107 puede ser flexible para entrelazarse en el módulo 56 óptico. El listón 107 puede contener una pluralidad de alambres eléctricamente conductores para comunicar señales entre los componentes y la unidad de control 23 y/o suministrar energía a los componentes eléctricos. En algunas realizaciones, cada componente eléctrico puede tener un cable separado que conecta el componente con la unidad de control 23. Un técnico puede necesitar desconectar un cable o circuito flexible del alojamiento 46 de módulos cuando retira el módulo 56 óptico del alojamiento.

Similar al módulo 48 óptico descrito anteriormente y mostrado en la figura 6, en algunas realizaciones, el módulo 56 óptico puede contener un detector para detectar luz del disco 13 y electrónica para procesar y almacenar los datos. La electrónica puede contener un circuito de telemetría para transmitir de manera inalámbrica datos que representan la luz detectada a la unidad de control 23 usando cualquiera de los modos o tecnologías de comunicación inalámbrica descritos anteriormente. El módulo 56 óptico también puede incluir una batería para suministrar energía a la electrónica, que puede recargarse, por ejemplo, por medio de la unidad de control 23.

El LED 108 se fija al tablero 104 de montaje y se acopla eléctricamente al listón 107. El LED 108 produce luz de excitación 101 de una longitud de onda predeterminada para excitar la muestra 22. Después de que luz 101 sale del LED 108, la luz se expande por medio de la lente colimadora 110 antes de que la luz entre al filtro de excitación 112. La luz 101 de una banda de longitud de onda pasa por el filtro dicróico 114 y se enfoca sobre una muestra por medio de la lente de enfoque 116. La luz 101 excita la muestra y la fluorescencia se recolecta por la lente de enfoque 116 y se proporciona al filtro de detección 118 por el filtro dicróico 114. La banda de longitud de onda de luz resultante se recolecta por medio de la lente 120 y se suministra al puerto 19 de salida óptico en donde la luz fluorescente recolectada entra en un hilo del haz 14 de fibras ópticas para transportarla al detector 18.

Similar al módulo 48 óptico, el módulo 56 óptico (y/o el módulo 52 óptico) puede usarse también (o en lugar del

- módulo 48 óptico) para suministrar y detectar luz retrodispersada del disco 13, o una porción de la misma, tal como de una cámara en el disco 13 o una muestra 22 colocada dentro de una cámara en el disco 13, sin excitar necesariamente la muestra y provocar fluorescencia. Tal luz retrodispersada puede recolectarse y detectarse de manera similar a la fluorescencia. Es decir, la luz retrodispersada puede recolectarse por la lente 120 y
- 5 suministrarse al puerto 19 de salida óptico en donde la luz retrodispersada recolectada entra a un hilo del haz 14 de fibras ópticas para transportarla al detector 18. Como con el módulo 48 óptico, la fluorescencia y/o luz retrodispersada pueden ser medios para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en una cámara particular del disco 13.
- 10 El módulo 56 óptico suplementario puede contener también los componentes del sistema 51 de control de válvulas mediante láser. El sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede ser el único sistema usado en el dispositivo 10 o uno de una pluralidad de sistemas de control de válvulas mediante láser. Los componentes usados para este sistema pueden ser similares a los componentes descritos en el módulo 48 óptico de la figura 6.
- 15 Los componentes del módulo 56 óptico suplementario puede ser similar a cualquier módulo óptico suplementario o cualquier módulo óptico usado para emitir y detectar una banda de longitud de onda de luz. En algunas realizaciones, los componentes pueden alterarse en configuración para acomodar diferentes aplicaciones experimentales. Por ejemplo, puede modificarse cualquier módulo óptico para insertarse desde una dirección diferente o colocarse en el dispositivo en una posición diferente con respecto al disco 13. En cualquier caso, los
- 20 módulos ópticos pueden retirarse para proporcionar flexibilidad de modificación al dispositivo 10.
- La figura 8 es una ilustración de la vista lateral de un conjunto de ejemplo de módulos 48, 52 y 56 ópticos que pueden retirarse dentro del alojamiento del dispositivo con el sistema de control de válvulas mediante láser localizado sobre una ranura en el disco. El ejemplo de la figura 8 es similar a la figura 4. Sin embargo, el sistema
- 25 51 de control de válvulas mediante láser se ha colocado para dirigir luz láser 71 desde una fuente energía, es decir, un diodo de láser, a través de la ranura 75 en el disco 13. El sensor 73 detecta luz láser 71 cuando la luz pasa a través de la ranura 75.
- Una grúa de pórtico 60 puede usarse para mover el alojamiento 46 de módulos y los módulos 48, 52 y 56 ópticos
- 30 contenidos en una dirección horizontal (mostrada como flechas e indicada por "X" en la figura 8) en relación con un centro del disco 13. En otras palabras, el alojamiento 46 de módulos y los módulos 48, 52 y 56 ópticos contenidos pueden moverse radialmente con respecto al centro del disco 13. Otras direcciones de movimiento de la grúa de pórtico 60 también pueden emplearse, por ejemplo, en un plano bidimensional, un espacio tridimensional, etc. La luz láser 71 puede emitirse por el láser a una corriente reducida para producir radiación de
- 35 baja potencia (por ejemplo, luz infrarroja cercana (NIR)) para localizar la ranura 75 en el disco 13. En algunos casos, la grúa de pórtico 60 puede trasladar el alojamiento 46 de módulos en la dirección horizontal mientras el sistema 51 de control de válvulas mediante láser genera luz láser 71 con el fin de localizar la ranura 75.
- El sensor 73 puede detectar luz láser 71 una vez que la luz láser atraviesa la ranura 75, provocando que el sensor
- 40 73 genere una señal eléctrica representativa de la luz láser 71 de baja potencia detectada a la unidad de control 23. Al recibir la señal eléctrica del sensor 73, la unidad de control 23 mapea la posición del disco detectada con respecto a una posición conocida de la plataforma 25 giratoria y construye un mapa de posiciones que identifica la posición de cada válvula del disco 13 en relación con la posición conocida de la plataforma 25 giratoria. La unidad de control 23 puede utilizar posteriormente el mapa de posiciones construido para mover el láser, hacer girar el
- 45 disco, o ambos, con el fin de dirigirse a las válvulas deseadas del disco 13. En otras realizaciones, el sensor 73 puede localizarse en el mismo lado del disco 13 que el sistema 51 de control de válvulas mediante láser para detectar luz láser 71 de una porción o porciones reflectoras del disco 13.
- Al colocarse el sistema 51 de control de válvulas mediante láser sobre una válvula seleccionada, la unidad de control 23 dirige el sistema de control de válvulas mediante láser para que suministre pulsos cortos de energía de
- 50 alta potencia (por ejemplo, 1 segundo a 1 vatio (W)) para abrir la válvula seleccionada. Las válvulas pueden construirse de un polímero o material similar que absorba la energía electromagnética emitida, es decir, luz láser 71, provocando que el polímero se rompa, abriendo así un canal entre una cámara acumuladora interna y una cámara de proceso externa. Pueden usarse otras fuentes de energía (por ejemplo, fuentes de energía de radiofrecuencia), y pueden seleccionarse materiales que absorban la energía producida y se rompan (es decir, se abran). Una vez que las válvulas están abiertas, la rotación del disco 13 dirige el contenido de la respectiva cámara acumuladora interna a la respectiva cámara de proceso externa.
- 55 En algunas realizaciones, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser y el activador 27 de sensor de ranura pueden comunicarse para la colocación efectiva del disco 13. Por ejemplo, el activador 27 de sensor de ranura puede localizar generalmente la posición radial del disco 13 detectando la presencia de la ranura 75. El sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede detectar específicamente cada uno de los bordes de la ranura 75 para una posición radial y angular más precisa del disco 13. Como los bordes de la ranura 75 son características más pequeñas que la propia ranura 75, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede proporcionar un
- 60 sistema de detección de resolución espacial mayor que el activador 27 de sensor de ranura. Alternativamente, el activador 27 de sensor de ranura puede ser capaz de proporcionar una mayor resolución temporal a medida que
- 65

la posición de la ranura 75 puede detectarse a altas velocidades rotacionales. Los bordes de la ranura 75 pueden no ser detectables por el sistema 51 de control de válvulas mediante láser a altas velocidades rotacionales.

Además, algunas realizaciones pueden no incluir una grúa de pórtico 60 para mover horizontalmente (o radialmente) los componentes para alinear las trayectorias de luz con las estructuras del disco 13. Por ejemplo, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser y los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden estar fijados a distancias radiales apropiadas desde un centro del disco 13. Como otro ejemplo, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser y/o los módulos 48, 52 y 56 ópticos pueden pivotar bajo la dirección de la unidad de control 23 para dirigir luz láser a diferentes posiciones radiales del disco 13.

La figura 9 es un diagrama de bloques funcional del dispositivo de detección 10 de fluorescencia múltiple. En particular, la figura 9 indica las conexiones eléctricas entre los componentes del dispositivo (mostrados en flechas continuas) y las trayectorias generales de la luz a través de los componentes (mostrados en flechas discontinuas). En el ejemplo de la figura 9, el dispositivo 10 incluye al menos un procesador 122 u otra lógica de control, una memoria 124, un motor de disco 126, una fuente de luz 30, un filtro de excitación 34, una lente 38, un filtro de detección 40, una lente de recolección 42, un detector 18, un activador 27 de sensor de ranura, una interfaz de comunicación 130, un elemento de calentamiento 134, un láser 136 y una fuente de energía 132. Tal como se muestra en la figura 9, la lente 38 y lente de recolección 42 no necesitan estar eléctricamente conectadas a otro componente. Además, la fuente de luz 30, los filtros 34 y 40, la lente 38 y la lente de recolección 42 son representativos de un módulo 16 óptico. A pesar de que no se ilustra en la figura 9, el dispositivo 10 puede contener módulos 16 ópticos adicionales, tal como se ha descrito anteriormente. En ese caso, cada módulo óptico adicional puede incluir componentes dispuestos de manera sustancialmente similar que los mostrados en la figura 9.

La luz sigue una cierta trayectoria a través de varios componentes en la figura 9. Una vez que la luz se emite por la fuente de luz 30, entra en el filtro de excitación 34 y sale como luz de una longitud de onda discreta. Pasa entonces a través de la lente 38 en donde sale del dispositivo de detección 10 y excita la muestra 22 en una cámara de proceso (no mostrada). La muestra 22 responde fluoresciendo en una longitud de onda diferente o retrodispersando la luz, en cuyo momento esta luz entra en la lente 38 y se filtra por el filtro de detección 40. El filtro 40 retira la luz de fondo de las longitudes de onda fuera de la fluorescencia deseada o la luz retrodispersada de la muestra 22. La luz remanente se envía a través de la lente recolectora 42 y entra en un hilo del haz 14 de fibras ópticas antes de ser detectada por el detector 18. El detector 18 amplifica posteriormente la señal de luz recibida.

El procesador 122, la memoria 124 y la interfaz de comunicación 130 pueden formar parte de la unidad de control 23 y, tal como se mencionó anteriormente, uno o más componentes de la unidad de control 23 pueden ubicarse dentro del módulo 16 óptico. El procesador 122 controla el motor de disco 126 para rotar o hacer girar el disco 13 según sea necesario para recolectar información óptica (por ejemplo, de fluorescencia) o mover el fluido a través del disco 13. El procesador 122 puede usar la información de posición del disco recibida del activador 27 de sensor de ranura para identificar la ubicación de las cámaras en el disco 13 durante la rotación y sincronizar la adquisición de datos ópticos recibidos del disco. El procesador 122 también puede pausar, cancelar y/o producir un código, una alerta o una notificación de error si no se detecta un volumen seleccionado de material según sea necesario en una cámara particular del disco 13.

El procesador 122 puede controlar también cuando la fuente de luz 30 en el módulo 16 óptico se enciende o se apaga. En otras realizaciones, el procesador 122 controla el filtro de excitación 34 y el filtro de detección 40. Dependiendo de la muestra que se ilumina, el procesador 122 puede cambiar el filtro para permitir que una diferente longitud de onda de luz de excitación llegue a la muestra o que una diferente longitud de onda de fluorescencia alcance la lente de recolección 42. En algunas realizaciones, pueden optimizarse uno o ambos filtros para la fuente de luz 30 del módulo 16 óptico particular y no pueden cambiarse por medio del procesador 122.

La lente de recolección 42 se acopla a un hilo del haz 14 de fibras que proporciona una trayectoria óptica para la luz desde la lente de recolección al detector 18. El procesador 122 puede controlar la operación del detector 18. Aunque el detector 18 puede detectar constantemente toda luz, algunas realizaciones pueden utilizar otros modos de adquisición. El procesador 122 puede determinar cuándo el detector 18 recolecta datos y puede establecer de manera programada otros parámetros de configuración del detector 18. En una realización, el detector 18 es un tubo fotomultiplicador que captura información de fluorescencia de luz proporcionada por la lente de recolección 42. En respuesta, el detector 18 produce una señal de salida 128 (por ejemplo, una señal de salida analógica) representativa de la luz recibida. Aunque no se muestra en la figura 9, el detector 18 puede recibir concurrentemente luz de otros módulos 16 ópticos del dispositivo 10. En ese caso, la señal de salida 128 representa eléctricamente una combinación de la entrada óptica recibida por el detector 18 de los diversos módulos 16 ópticos y también puede incluir información relacionada con la presencia de un volumen seleccionado de material en una cámara particular en el disco 13.

El procesador 122 también puede controlar el flujo de datos desde el dispositivo 10. Pueden almacenarse en la memoria 124 para su análisis datos tales como la fluorescencia muestreada o la luz retrodispersada detectada del detector 18 (por ejemplo, en posiciones particulares (por ejemplo, posiciones de la grúa de pórtico) en relación con

las cámaras particulares en el disco 13 para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en la(s) cámara(s) particular(es)), la fluorescencia muestreada del detector 18 (por ejemplo, para determinar los resultados de un ensayo particular), la temperatura de las muestras a partir del elemento de calentamiento 134 y sensores relacionados, y la información de rotación del disco. El procesador 122 puede comprender cualquiera de uno o más de un microprocesador, un procesador de señales digitales (DSO), un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), una matriz de puerta de campo programable (FPGA), u otros circuitos lógicos digitales. Sin embargo, el procesador 122 puede proporcionar un entorno de funcionamiento para firmware, software o combinaciones de los mismos, almacenados en un medio legible por ordenador, tal como la memoria 124.

La memoria 124 puede incluir una o más memorias para almacenar una variedad de información. Por ejemplo, una memoria puede contener parámetros de configuración específicos, instrucciones ejecutables y una puede contener datos de recolección. Por lo tanto el procesador 122 puede usar datos almacenados en la memoria 124 para controlar el funcionamiento y la calibración del dispositivo. La memoria 124 puede incluir una cualquiera o más de una memoria de acceso aleatorio (RAM), memoria de solo lectura (ROM), ROM programable borrrable electrónicamente (EEPROM), memoria flash, o similar.

El procesador 122 puede controlar adicionalmente el elemento de calentamiento 134. Basándose en las instrucciones contenidas en la memoria 124, el elemento de calentamiento 134 puede accionarse de manera selectiva para controlar la temperatura de una o más cámaras de acuerdo con los perfiles de calentamiento deseados. Generalmente, el elemento de calentamiento calienta una sección radial del disco 13 mientras el disco gira. El elemento de calentamiento 134 puede comprender un bulbo de halógeno y un reflector para enfocar la energía de calentamiento sobre un área específica del disco 13 o, más particularmente, sobre la plataforma 25 giratoria, o un área específica de la misma, de manera que entonces puede conducirse calor desde la plataforma 25 hasta un área específica del disco 13. En algunas realizaciones, el elemento de calentamiento 134 puede calentar una o más cámaras en forma secuencial. Tales realizaciones requerirían que el disco 13 fuese estacionario mientras se calienta una porción de la plataforma 25 y/o el disco 13. En cualquier realización, el elemento de calentamiento 134 puede ser capaz de encenderse y apagarse de forma extremadamente rápida según sea necesario.

El láser 136 se usa para controlar la apertura de válvulas lo cual permite que el contenido de una cámara acumuladora fluya a otra cámara en el disco 13, por ejemplo, una cámara de proceso o detección. El procesador 122 y hardware de soporte acciona el láser 136 para abrir selectivamente válvulas específicas contenidas con el disco 13. El procesador 122 puede interactuar con un sensor de láser (tal como el sensor 73 de la figura 8) colocado debajo, o, de lo contrario, en relación con, el disco 13 para determinar la posición del láser en relación con la válvula deseada. El procesador 122 puede interactuar entonces con el motor de disco 126 para hacer girar la plataforma 25 giratoria y, por consiguiente, el disco 13 hacia su posición. Cuando está en posición, el procesador 122 produce señales para dirigir el láser 136 para producir una ráfaga de energía dirigida a la válvula. En algunos casos, la ráfaga puede durar aproximadamente 0,5 segundos, mientras que otras realizaciones pueden incluir tiempos de apertura de menor o mayor duración. Una energía de láser y una duración de pulso puede controlarse por medio del procesador 122 a través la comunicación con el láser 136.

El procesador 122 utiliza la interfaz de comunicación 130 para comunicarse con el sistema 21 de adquisición de datos. La interfaz de comunicación 130 puede incluir un solo método o combinación de métodos para transferir datos. Algunos métodos pueden incluir un puerto de bus universal en serie (USB) o un puerto IEEE 1394 para conectividad de hardware con altas velocidades de transferencia de datos. En algunas realizaciones, un dispositivo de almacenamiento puede unirse directamente a uno de estos puertos para el almacenamiento de datos o el procesamiento posterior. Los datos pueden procesarse previamente por medio del procesador 122 y pueden estar listos para ser vistos, o los datos sin procesar pueden necesitar procesarse completamente antes de que pueda comenzar el análisis.

Las comunicaciones con el dispositivo de detección 10 pueden lograrse también por comunicación de radiofrecuencia (RF) o una conexión de red de área local (LAN). Además, la conectividad puede lograrse mediante conexión directa o a través de un punto de acceso de redes, tal como un concentrador o enrutador, el cual puede soportar comunicaciones alámbricas o inalámbricas. Por ejemplo, el dispositivo de detección 10 puede transmitir datos a cierta frecuencia RF para la recepción mediante el dispositivo de adquisición de datos 21 objetivo. El dispositivo de adquisición de datos 21 puede ser un ordenador de propósito general, un ordenador portátil, un dispositivo informático portátil o un dispositivo de aplicación específica. Además, los dispositivos de adquisición de datos múltiples pueden recibir los datos simultáneamente. En otras realizaciones, el dispositivo de adquisición de datos 21 puede incluirse con el dispositivo de detección 10 como un solo sistema de detección y adquisición integrado.

Además, el dispositivo de detección 10 puede ser capaz de descargar software, firmware y datos de calibración actualizados desde un dispositivo remoto a través de una red, tal como la Internet. La interfaz de comunicación 130 también puede habilitar al procesador 122 para el monitoreo de inventarios o informar cualquier fallo o error. Si ocurren problemas operacionales, el procesador 122 puede ser capaz de producir información de error para ayudar a un usuario en resolver los problemas proporcionando datos operacionales. Por ejemplo, el procesador

122 puede proporcionar información para ayudar al usuario a diagnosticar un elemento de calentamiento averiado, un problema de sincronización o un fallo en diversas estructuras de medición y/o valvulaje en el disco 13 (por ejemplo, recibiendo información del detector 18 indicando que un volumen seleccionado de material no está presente en una o más cámaras del disco 13).

5

La fuente de energía 132 suministra la energía de funcionamiento a los componentes del dispositivo 10. La fuente de energía 132 puede utilizar electricidad de un enchufe estándar eléctrico de 115 voltios o incluir una batería y un circuito generador de energía para producir la energía de funcionamiento. En algunas realizaciones, la batería puede recargarse para permitir una operación ampliada. Por ejemplo, el dispositivo 10 puede ser portátil para la

10

La figura 10 es un diagrama de bloques funcional del detector 18 simple acoplado a cuatro fibras ópticas del haz 14 de fibras ópticas. En esta realización, el detector 18 es un tubo fotomultiplicador. Cada hilo del haz 14 de fibras ópticas, la fibra óptica 14A, la fibra óptica 14B, la fibra óptica 14C y la fibra óptica 14D, se acopla a una interfaz de entrada óptica 138 del detector 18. En esta forma, la luz llevada por cualquiera de las fibras ópticas 14 se proporciona a una sola interfaz de entrada óptica 138 del detector 18. La interfaz de entrada óptica 138 proporciona la luz agregada al multiplicador 140 de electrones. El ánodo 142 recolecta los electrones y produce una señal analógica correspondiente como señal de salida.

15

20

En otras palabras, tal como se muestra, las fibras ópticas 14 se montan dentro de la abertura óptica de entrada para el detector 18. Consecuentemente, el detector 18 puede usarse para detectar simultáneamente luz de cada hilo del haz 14 óptico. La interfaz de entrada óptica 138 proporciona la luz al multiplicador 140 de electrones. Para cada tubo fotomultiplicador, los fotones de las fibras ópticas chocan primero con un cátodo fotoemisor, el cual a su vez libera fotoelectrones. Los fotoelectrones pueden caer chocando con una serie de díodos, emitiéndose más fotoelectrones al contacto con cada dínodo. El grupo resultante de electrones ha multiplicado esencialmente las pequeñas señales de luz transmitidas originalmente por las fibras ópticas 14. El aumento del número de electrones finalmente se recolecta por el ánodo 142. Esta corriente del ánodo 142 se transfiere por una corriente al amplificador de voltaje 144 como una señal de salida analógica que es representativa de las señales fluorescentes ópticas de la muestra proporcionada por la pluralidad de módulos 16 ópticos.

25

30

En algunas realizaciones, la unidad de control 23 puede incluir un convertidor 146 de analógico a digital (A/D) que convierte la señal analógica a una corriente de datos digitales muestreados, es decir, una señal digital. El procesador 122 recibe la señal digital y almacena los datos muestreados en la memoria 124 para la comunicación con el dispositivo de adquisición de datos 21, tal como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el convertidor A/D 146 puede estar contenido en el detector 18 en lugar de formar una porción de la unidad de control 23.

35

En esta forma, puede utilizarse un solo detector 18 para recolectar toda la luz del haz 14 óptico y producir una señal representativa del mismo. Una vez que la señal se amplifica por medio del amplificador 144 y se convierte en una señal digital, puede separarse digitalmente en datos que corresponden a la luz recolectada por cada módulo 16 óptico individual. Toda la señal (es decir, agregada) puede separarse por rango de frecuencia en cada señal detectada representativa de cada fluorescencia. Estas frecuencias pueden separarse por medio de un filtro digital aplicado por el dispositivo de adquisición de datos 21 o en el dispositivo 10.

40

45

En otras realizaciones, la señal amplificada puede separarse por frecuencia usando filtros analógicos y puede enviarse a canales separados antes del convertidor A/D 146. Cada canal puede entonces digitalizarse por separado y enviarse al dispositivo de adquisición de datos. En cada caso, el detector simple es capaz de capturar toda información de fluorescencia, u otras señales o información ópticas, de cada módulo 16 óptico. El dispositivo de adquisición de datos 21 puede entonces representar gráficamente y analizar la señal adquirida de cada receptáculo del disco 13 en tiempo real sin la necesidad de múltiples detectores.

50

En algunas realizaciones, el detector 18 puede no ser un fotomultiplicador. En general, el detector 18 puede ser cualquier tipo de dispositivo de detección analógico o digital capaz de capturar luz de múltiples hilos de un mecanismo de suministro óptico, es decir, un haz 14 de fibras, y producir una representación transmisible de la luz capturada.

55

La figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra la operación del dispositivo de detección 10 de fluorescencia múltiple. Inicialmente, en la etapa 148, un usuario especifica parámetros del programa en el dispositivo de adquisición de datos 21 o por medio de una interfaz con la unidad de control 23. Por ejemplo, estos parámetros pueden incluir una velocidad y un periodo de tiempo para hacer girar el disco 13, definir perfiles de temperatura para la reacción y muestrear sitios en el disco 13.

60

A continuación, en la etapa 150, el usuario puede cargar el disco 13 en el dispositivo de detección 10. Después de asegurar el dispositivo 10, el usuario puede iniciar el programa (152), haciendo que la unidad de control 23 comience a hacer girar el disco (154) a la velocidad especificada. Después de que el disco haya comenzado a

65

girar, pueden ocurrir dos procesos concurrentes.

En primer lugar, en la etapa 156, el dispositivo de detección 10 puede comenzar a detectar fluorescencia u otras señales o información ópticas de la luz de excitación producida por una o más reacciones en una o más muestras.

5 El detector 18 amplifica las señales ópticas (por ejemplo, de fluorescencia) de cada muestra, las cuales se sincronizan a cada muestra respectiva y tiempo en el cual la fluorescencia fue emitida (158). Durante este proceso, el procesador 122 guarda los datos capturados en la memoria 124 y puede comunicar los datos al dispositivo 21 de adquisición de datos en tiempo real para monitorear el progreso de la ejecución y para procesamiento adicional (160). Alternativamente, el procesador 122 puede guardar los datos en el dispositivo 10 hasta que se completa el programa. El procesador 122 continúa detectando fluorescencia de las muestras y guarda datos hasta que el programa está completo (162). Una vez que la operación está completa, la unidad de control 23 detiene el giro del disco (164).

15 Durante este proceso, la unidad de control 23 puede monitorear la temperatura del disco (166) y modular la temperatura del disco, o de cada muestra, para alcanzar la temperatura objetivo para ese tiempo (168). La unidad de control 23 puede continuar monitoreando y controlando las temperaturas hasta que se completa el programa (170). Una vez que la ejecución está completa, la unidad de control 23 mantiene la temperatura de las muestras a una temperatura de almacenamiento objetivo, normalmente 4 grados Celsius (172).

20 La operación del dispositivo 10 puede variar del ejemplo de la figura 11. Por ejemplo, las revoluciones por minuto del disco pueden modificarse en todo el programa, pueden monitorearse diversas cámaras en el disco 13 para determinar si un volumen seleccionado de un material está presente y/o puede utilizarse el láser 136 para abrir válvulas entre las cámaras en el disco para permitir reacciones múltiples y/o movimiento del material. Estas etapas pueden ocurrir en cualquier orden en el funcionamiento, dependiendo del programa que defina el usuario.

25 La figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra el funcionamiento de ejemplo del sistema 51 de control de válvulas mediante láser del dispositivo de detección 10. Para propósitos de ejemplo, la figura 12 se describirá con referencia al disco 13 y el dispositivo 10, con referencia particular a la figura 8.

30 Inicialmente, la unidad de control 23 coloca el sistema 51 de control de válvulas mediante láser en un modo de baja potencia (también denominado como "modo objetivo") que utiliza una corriente reducida (149). A continuación, la unidad de control 23 inicia la rotación del disco 13A (151). El sensor 73 (por ejemplo, un sensor NIR) produce una señal de disparo a la unidad de control 23 al detectar los bordes de la ranura 75 mientras el disco 13 gira, permitiendo que la unidad de control 23 mapee con precisión la orientación del disco 13 y las ubicaciones de las válvulas en el disco 13 hacia la posición conocida de la plataforma 25 giratoria del dispositivo 10 (153).

Usando el mapeo, la unidad de control 23 engancha la grúa de pórtico 60 para mover el sistema 51 de control de válvulas mediante láser a la ubicación conocida de las válvulas en relación con un centro o eje de rotación del disco 13 (es decir, colocado a la izquierda de la figura 8). La unidad de control 23 hace girar entonces el disco 13 hacia la primera válvula seleccionada para que se abra (157). A continuación, la unidad de control 23 coloca el sistema 51 de control de válvulas mediante láser en un modo de alta potencia e instruye al sistema para que produzca un pulso de luz láser 71 de alta energía para abrir la válvula (159). Si necesita abrirse una válvula adicional (161), la unidad de control 23 hace girar el disco 13 hacia la siguiente válvula (157) y abre la válvula (159). Este proceso continúa hasta que se han abierto todas las válvulas que se desean abrir. Entonces, la unidad de control 23 hace girar el disco 13 para mover el fluido, por ejemplo, de una cámara localizada más cerca de un eje de rotación del disco 13 (algunas veces denominado "cámaras de entrada" o "cámaras acumuladoras"), a través de una válvula abierta, y hasta una cámara (algunas veces denominada "cámara de proceso" o "cámara de detección") localizada más alejada del eje de rotación, tal como hacia una periferia del disco 13 (163). En otras realizaciones, la unidad de control 23 puede hacer girar continuamente el disco 13 dirigiendo a la vez el sistema 51 de control de válvulas mediante láser para que abra las válvulas.

50 Finalmente, la unidad de control 23 puede enganchar la grúa de pórtico 60 para que mueva los módulos 48, 52 y/o 56 ópticos a una posición radial a través de las cámaras de proceso y comenzar la detección de fluorescencia u otras señales ópticas de los materiales y/o las reacciones en las cámaras de proceso (165). En algunas realizaciones, el contenido de las cámaras acumuladoras puede actuar para desactivar o estabilizar los productos en las cámaras de proceso. En tales casos, el dispositivo de detección 10 puede o no necesitar monitorear las nuevas muestras o reacciones.

60 La figura 13A muestra un diagrama de ejemplo de una ranura 75 en un disco. En las figuras 13A, 13B y 13C, el disco 13 se usará como un disco de ejemplo en el dispositivo 10. La ranura 75 incluye un borde externo 210, un borde interno 214, un borde delantero 212 y un borde posterior 216. El sistema 51 de control de válvulas mediante láser detecta cada borde para proporcionar un mapa preciso de la posición del disco 13. La distancia D es la posición radial del borde interno sustraída de la posición radial del borde externo de la ranura 75. Cada borde 210, 212, 214 y 216 crea el límite detectable entre el material del disco 13 y el hueco en el disco descrito como la ranura 75. En algunas realizaciones, la ranura 75 puede ser de cualquier forma o tamaño.

La figura 13B ilustra un diagrama cronológico que ilustra un método de ejemplo para detectar los bordes interno y externo de una ranura en un disco. La unidad de control 23 mueve el sistema 51 de control de válvulas mediante láser fuera del disco 13. El disco 13 se gira mientras que la grúa de pórtico 60 mueve el sistema 51 de control de válvulas mediante láser hacia el centro, o el eje de rotación, del disco 13.

El sensor 73 detecta luz láser 71 (figura 8) solo cuando la ranura 75 permite que pase luz láser 71 a través del disco 13. Una señal 218 del sensor 73 cambia en el pico 220 al ser detectado el borde externo 210 de la ranura 75 mientras la grúa de pórtico 60 avanza hacia dentro. La señal 218 continúa modulando mientras la ranura 75 pasa intermitentemente a través de la luz láser 71. El pico 222 indica el último cambio de señal que la unidad de control 23 marca como borde interno 214 de la ranura 75. Se registran las posiciones de grúa de pórtico de los bordes interno y externo 210 y 214 de la ranura 75. La unidad de control 23 tiene ahora un componente radial del mapa de la posición del disco 13. La unidad de control 23 mueve el sistema 51 de control de válvulas mediante láser hacia la posición radial a medio camino entre las posiciones radiales de borde interno y externo. Esta posición sería la posición radial del borde interno 214 más la mitad de la distancia D. La colocación del sistema 51 de control de válvulas mediante láser en este sitio de la ranura 75 permite que el sistema detecte la posición angular de la ranura 75 sin redondeo de una esquina de la ranura 75, por ejemplo, la esquina entre el borde interno 214 y el borde posterior 216, ocasionando un error en la posición angular de un borde de la ranura 75. En algunas realizaciones, puede no ser necesario hacer girar el disco 13 para que el sistema 51 de control de válvulas mediante láser detecte los bordes interno y externo de la ranura 75.

La figura 13C ilustra un diagrama cronológico que ilustra un método de ejemplo para determinar la posición inicial de un sistema 51 de control de válvulas mediante láser. La señal 224 se suministra a la unidad de control 23 que indica la presencia de luz láser 71. El sistema 51 de control de válvulas mediante láser localiza el borde delantero 212 y el borde posterior 216 de la ranura 75 en el disco 13.

La señal 224 es constante mientras el disco 13 está estacionario. Una vez que el disco 13 gira lentamente en el sentido de las manecillas del reloj, el pico 226 indica la posición angular del borde conductor 212 de la ranura 75. El sensor 73 detecta luz láser 71 hasta que el borde posterior 216 se detecta como el pico 228. La unidad de control 23 detiene entonces el disco 13 y hace girar lentamente al disco 13 en sentido inverso a las manecillas del reloj hasta que un pico 230 indica la presencia del borde posterior 216 una vez más. La unidad de control 23 almacena esta posición angular como la posición angular inicial. El sistema 51 de control de válvulas mediante láser utiliza ahora la posición radial de la figura 13B y la posición angular de la figura 13C para localizar las válvulas u otras estructuras en el disco 13. En otras realizaciones, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser solo puede detectar el borde delantero 212 o el borde posterior 216 para la colocación efectiva del disco 13.

En algunas realizaciones, el sistema de accionamiento (por ejemplo, que incluye un motor) y/o la plataforma 25 giratoria pueden hacerse funcionar en dos modos diferentes - un modo de velocidad y un modo de posición. La posición inicial radial, o el inicio de la grúa de pórtico, pueden determinarse a una velocidad constante cuando el sistema de accionamiento está en el modo de velocidad (por ejemplo, a 1500 rpm). Después de que se determine el inicio de la grúa de pórtico, puede disminuirse la velocidad del motor hasta su detención y cambiarse al modo de posición, en el cual puede explorar lentamente de una marca (es decir, posición) a la siguiente, observando la posición inicial de la grúa de pórtico. La diferencia entre el modo de velocidad y el modo de posición puede ser las constantes derivadas integrales proporcionales (PID) que usa el sistema de accionamiento. El modo de posición puede permitir un control estrecho en cualquier posición, la cual, por ejemplo, puede usarse para el valvulaje. El modo de velocidad puede usarse cuando es necesaria una velocidad estable, por ejemplo, durante la adquisición de datos de fluorescencia.

En algunas realizaciones, el disco 13 puede girarse en la dirección opuesta. En otras realizaciones, las señales de ejemplo de las figuras 13B y 13C pueden invertirse y en cualquier proporción que relacione la intensidad de señal con el tiempo. En otras realizaciones, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede detectar en primer lugar la posición angular del disco 13 antes de detectar la posición radial del disco 13. El orden del método de colocación descrito puede cambiarse para acomodar ciertas aplicaciones, discos o preferencia del técnico.

La figura 14 es un diagrama de flujo que ilustra una determinación de ejemplo de la posición inicial de un sistema de control de válvulas mediante láser. La unidad de control 23 puede comenzar haciendo girar el disco 13 (228). Desde fuera del disco 13, la grúa de pórtico 60 puede mover el sistema 51 de control de válvulas mediante láser hacia el centro del disco 13 (230). El sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede localizar el borde externo 210 de la ranura 75 en el disco 13 y guardar esa posición radial externa (232). A medida que continúa moviéndose la grúa de pórtico 60, el sistema 51 de control de válvulas mediante láser puede localizar el borde interno 214 de la ranura 75 cuando ya no se detecta luz láser 71 por medio del sensor 73 y guarda esa posición radial interna (234). La unidad de control 23 puede almacenar las dos posiciones radiales y detener la rotación del disco 13 (236).

La unidad de control 23 puede mover entonces el sistema 51 de control de válvulas mediante láser hacia la posición radial directamente en la parte intermedia entre las posiciones radiales interna y externa (238). La unidad de control 23 puede hacer girar lentamente al disco 13 para mover tanto el borde delantero 212 como el borde posterior 216

de la ranura 75 más allá del sistema 51 de control de válvulas mediante láser (240). Una vez que el borde posterior 216 se detecta, la unidad de control puede hacer girar lentamente al disco 13 en la dirección opuesta (242). Al detectarse el borde posterior 216 de la ranura 75 nuevamente, la unidad de control 23 puede guardar la ubicación del borde posterior (244) como la posición angular cero o posición angular inicial. La unidad de control 23 tiene ahora las posiciones radial y angular de la ranura 75 y puede almacenar esta información como la posición inicial del disco 13 (246).

En algunos casos, el activador 27 de sensor de ranura puede trabajar junto con el sistema 51 de control de válvulas mediante láser para mapear con precisión la posición del disco 13. Por ejemplo, el activador 27 de sensor de ranura puede proporcionar información de posición temporal de alta resolución mientras que el sistema 51 de control de válvulas mediante láser proporciona información de posición espacial de alta resolución. Dado que ambos sistemas utilizan la misma estructura del disco 13, la colocación cooperativa puede proporcionar información de colocación más precisa.

La figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra un método de ejemplo para detectar luz y datos de muestreo a partir del disco 13. Inicialmente, un usuario especifica qué módulos 48, 52, 56 ópticos detectarán la fluorescencia a partir del disco 13 y la unidad de control 23 enciende el LED de un módulo (249). Una vez que el LED se ha calentado al estado estacionario, la unidad de control 23 gira el disco 13, por ejemplo, a la velocidad de aproximadamente 1470 revoluciones por minuto (251) hasta que el sensor de ranura 27 detecta la ranura de disco 75. La unidad de control 23 puede comenzar la adquisición de datos de la fluorescencia para una rotación completa. Durante esa rotación, el módulo recolecta luz fluorescente de las cámaras de proceso (o "detección") del disco 13 (253) y la unidad de control 23 coloca un número deseado de muestras (por ejemplo, 16) de cada cámara de proceso en la memoria BIN asociada con cada cámara de proceso (255). La unidad de control 23 puede detectar el segundo paso de la ranura 75 para asegurar que los datos se adquirieron a la velocidad correcta del motor y la unidad de control 23 puede colocar los datos dependientes del tiempo en la memoria.

Si el disco 13 necesita girarse otra rotación (257), la unidad de control 23 ejecuta otra revolución del disco 13 (251). Si se han muestreado el número deseado de revoluciones, el módulo ha completado la detección con el LED. Por ejemplo, si se han muestreado 16 revoluciones y cada revolución adquiere 16 muestras de cada cámara de proceso, cada cámara de proceso se muestreó un total de 256 veces. Después de que se hayan completado el número deseado de revoluciones, la unidad de control 23 puede apagar el LED (259). Si se necesita otro módulo para continuar la detección (261), la unidad de control 23 puede encender el siguiente módulo LED (249). Si no se necesitan ninguno de los otros módulos para recolectar datos, la unidad de control 23 puede interrumpir la recolección de datos del disco 13. El dispositivo de adquisición de datos 21 puede integrar los escaneos individuales de cada módulo y calcular un valor de histograma para cada receptáculo y módulo, que puede registrarse en un archivo de datos.

En algunas realizaciones, cada cámara de proceso puede muestrearse más o menos veces que 16 muestras y 16 revoluciones. La unidad de control 23 puede girar el disco 13 a una velocidad más rápida para proporcionar resultados más rápidos o girar el disco 13 más lento para adquirir más muestras.

El proceso ilustrado en la figura 15 puede usarse para detectar la presencia o ausencia de un analito de interés (por ejemplo, usando detección de fluorescencia) y también puede usarse para recolectar información relacionada con si un volumen seleccionado de material está presente en una cámara particular en el disco 13, por ejemplo, usando detección de fluorescencia y/o luz retrodispersada, tal como se describió anteriormente. Mientras el disco 13 gira, el material presente en una cámara en el disco 13 será forzado contra un borde radialmente más externo de la cámara. Como resultado, la grúa de pórtico 60 puede indexar uno o más módulos ópticos desde una posición radialmente externa hasta una posición radialmente interna, por ejemplo, comenzando más allá del borde radialmente más externo de la cámara y moviéndose hacia un centro del disco 13 a lo largo de un radio. Debido a que el material será forzado contra el borde más externo de la cámara mientras el disco 13 gira, si el volumen del material en la cámara es menor que el volumen interno de la cámara, una capa de menisco o nivel de fluido del material estará presente en una posición (por ejemplo, una posición radial) que está entre un borde radialmente más interno de la cámara y un borde radialmente más externo de la cámara. Puede detectarse un nivel de fluido de este tipo, por ejemplo, por un cambio en la fluorescencia o por una refracción de la energía electromagnética retrodispersada reflejada.

La grúa de pórtico 60 puede mover un módulo óptico radialmente (por ejemplo, hacia dentro) a lo largo de ese radio mientras el disco 13 gira, los datos se recolectan en una pluralidad de posiciones de la grúa de pórtico (por ejemplo, en una pluralidad de posiciones radiales), según el proceso de la figura 15. Tales datos pueden analizarse entonces para nivel de fluido o menisco de este tipo. Por ejemplo, puede ejecutarse un escaneo de fondo para cada cámara de interés en el disco 13 cuando se sabe que ningún material está presente en la(s) cámara(s) de interés y puede ejecutarse otro escaneo para la(s) cámara(s) después de asumir que el material, o un volumen seleccionado de material, debe estar presente en la(s) cámara(s). Los dos escaneos pueden compararse entonces para determinar la posición radial en la cual se detecta un nivel de fluido (por ejemplo, una capa de menisco). Alternativamente, o adicionalmente, la posición de la grúa de pórtico (por ejemplo, radial) puede extrapolarse (por ejemplo, basándose en una calibración anterior) a un volumen. Alternativamente, o adicionalmente, puede usarse

una posición de la grúa de pórtico particular como un umbral, de manera que si la posición de la grúa de pórtico en la cual se detecta el nivel del fluido es menor que un número de umbral, el dispositivo de adquisición de datos 21 puede producir un resultado (por ejemplo, un ensayo inválido, un código de error, un fallo o una interrupción de ensayo, etc.) en el que una cantidad suficiente de un material no estuvo presente para el ensayo, pero si la posición de la grúa de pórtico en la cual se detecta el nivel de fluido es mayor que o igual al número de umbral, puede confirmarse el volumen deseado del material.

Dispositivos de procesamiento de muestra

10 En las figuras 16-22 se muestra un dispositivo de procesamiento de muestra, o disco, 300 de ejemplo de la presente divulgación. Los detalles y las características adicionales del dispositivo 300 de procesamiento de muestra pueden encontrarse en la solicitud de patente de diseño estadounidense n.º 29/392.223, presentada el 18 de mayo de 2011.

15 El dispositivo 300 de procesamiento de muestra se muestra solo a modo de ejemplo como que tiene forma circular. El dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir un centro 301 y el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede hacerse girar alrededor de un eje de rotación A-A que se extiende a través del centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra.

20 El dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede ser una estructura compuesta de capas múltiples formada de un sustrato o cuerpo 302, una o más primeras capas 304 acopladas a una superficie superior 306 del sustrato 302 y una o más segundas capas 308 acopladas a una superficie inferior 309 del sustrato 302. Tal como se muestra en la figura 22, el sustrato 302 incluye una configuración escalonada con tres escalones 313 o niveles en la superficie superior 306. Como resultado, las estructuras de fluido (por ejemplo, cámaras) diseñadas para retener un volumen de material (por ejemplo, muestra) en cada escalón 313 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra pueden definirse al menos parcialmente por el sustrato 302, una primera capa 304 y una segunda capa 308. Además, debido a que la configuración escalonada comprende tres escalones 313, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir tres primeras capas 304, una para cada escalón 313 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Esta disposición de las estructuras de fluido y la configuración escalonada se muestra solo a modo de ejemplo y la presente divulgación no está destinada a estar limitada por tal diseño.

El sustrato 302 puede estar formado de una variedad de materiales, que incluye, pero no se limita a, polímeros, vidrio, silicio, cuarzo, cerámica o combinaciones de los mismos. En realizaciones en las que el sustrato 302 es polimérico, el sustrato 302 puede estar formado por métodos relativamente fáciles, tales como moldeo. Aunque el sustrato 302 se representa como un cuerpo integral de una pieza, homogéneo, puede proporcionarse alternativamente como un cuerpo no homogéneo, por ejemplo, que esté formado de capas de los mismos o diferentes materiales. Para aquellos dispositivos 300 de procesamiento de muestra en los cuales el sustrato 302 estará en contacto directo con materiales de muestra, el sustrato 302 puede estar formado de uno o más materiales que son no reactivos con los materiales de muestra. Los ejemplos de algunos materiales poliméricos adecuados que podrían usarse para el sustrato en muchas aplicaciones bioanalíticas diferentes incluyen, pero no se limitan a, policarbonato, polimetilmetacrilato (PMMA), polipropileno (por ejemplo, polipropileno isotáctico), polietileno, poliéster, etc., o combinaciones de los mismos. De manera general, estos polímeros presentan superficies hidrófobas que pueden ser útiles para definir las estructuras de fluido, tal como se describe a continuación. De manera general, el polipropileno es más hidrófobo que algunos de los otros materiales poliméricos, tales como el policarbonato o PMMA; sin embargo, todos los materiales poliméricos enumerados son generalmente más hidrófobos que los dispositivos de sistema microelectromecánico basado en sílice (MEMS).

50 Tal como se muestra en las figuras 17 y 19, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir una ranura 375 formada a través del sustrato 302 u otra estructura (por ejemplo, lengüeta reflectora, etc.) para el autoguiado y posicionamiento del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, por ejemplo, en relación con fuentes de energía electromagnética, módulos ópticos y similares, tal como se describió anteriormente con respecto a las figuras 12-14.

55 El dispositivo 300 de procesamiento de muestra incluye una pluralidad de cámaras 350 de detección o de proceso, cada una de las cuales define un volumen para contener una muestra y cualquier otro material que debe procesarse térmicamente (por ejemplo, someterse a ciclos) con la muestra. Tal como se utiliza en relación con la presente divulgación, "procesamiento térmico" (y las variaciones del mismo) significa el control (por ejemplo, mantenimiento, elevación o disminución) de la temperatura de los materiales de muestra para obtener las reacciones deseadas. Como una forma de procesamiento térmico, el "ciclado térmico" (y las variaciones del mismo) significa el cambio, de manera secuencial, de la temperatura de los materiales de muestra entre dos o más puntos de ajuste de temperatura para obtener las reacciones deseadas. El ciclado térmico puede implicar, por ejemplo, el ciclado entre las temperaturas inferior y superior, el ciclado entre la temperatura inferior, superior y al menos una intermedia, etc.

65 El dispositivo 300 ilustrado incluye ocho cámaras 350 de detección, una para cada carril 303, aunque se entenderá que el número exacto de cámaras 350 de detección proporcionado en conjunto con un dispositivo fabricado según

la presente divulgación puede ser mayor que o menor que ocho, según se desee.

Las cámaras 350 de detección en el dispositivo 300 ilustrativo están en la forma de cámaras, aunque las cámaras de detección en los dispositivos de la presente divulgación pueden proporcionarse en la forma de capilares, pasajes, canales, ranuras o cualquier otro volumen adecuadamente definido.

En algunas realizaciones, el sustrato 302, las primeras capas 304 y las segundas capas 308 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra pueden unirse o enlazarse juntas con suficiente resistencia como para resistir las fuerzas de expansión que pueden desarrollarse dentro de las cámaras 350 de detección al igual que, por ejemplo, los componentes localizados en las mismas se calientan rápidamente durante el procesamiento térmico. La robustez de los enlaces entre los componentes puede ser particularmente importante si el dispositivo 300 debe usarse para procesos de ciclado térmico, por ejemplo, amplificación por PCR. El calentamiento y el enfriamiento repetitivos implicados en tal ciclado térmico pueden plantear exigencias más graves en el enlace entre los lados del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Otro problema potencial dirigido por un enlace más robusto entre los componentes es cualquier diferencia en los coeficientes de expansión térmica de los diferentes materiales utilizados para fabricar los componentes.

Las primeras capas 304 puede estar formadas de una película o lámina transparente, opaca o translúcida, tal como poliéster recubierto de adhesivo, polipropileno o lámina metálica, o combinaciones de los mismos, de manera que las estructuras subyacentes del dispositivo 300 de procesamiento de muestra son visibles. Las segundas capas 308 pueden ser transparentes u opacas pero a menudo están formadas de un metal térmicamente conductor (por ejemplo, una lámina de metal) u otro material adecuado térmicamente conductor para transmitir calor o frío por medio de la conducción de una platina y/o estructura térmica (por ejemplo, acoplada a o que forma una porción de la plataforma 25 giratoria) a la cual el dispositivo 300 de procesamiento de muestra está físicamente acoplado (y/o impulsado a estar en contacto con) al dispositivo 300 de procesamiento de muestra y, particularmente, a las cámaras 350 de detección, cuando sea necesario.

Las capas primera y segunda 304 y 308 pueden usarse en combinación con cualquier capa de pasivación deseada, capa adhesiva, capa adecuada adicional o combinaciones de las mismas, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.734.401 y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2008/0314895 y 2008/0152546. Además, las capas primera y segunda 304 y 308 pueden estar acopladas al sustrato 302 usando cualquier técnica deseada o combinación de técnicas, que incluyen, pero no se limitan a, adhesivos, soldadura (química, térmica y/o sónica), etc., tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.734.401 y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2008/0314895 y 2008/0152546.

Solo a modo de ejemplo, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra se muestra como que incluye ocho carriles, cuñas, porciones o secciones 303 diferentes, estando cada carril 303 fluidamente aislado de los otros carriles 303, de manera que pueden procesarse ocho muestras diferentes en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, ya sea al mismo tiempo o en diferentes momentos (por ejemplo, secuencialmente). Para inhibir la contaminación cruzada entre los carriles 303, cada carril puede estar fluidamente aislado del ambiente, tanto antes del uso como durante el uso, por ejemplo, después de que se haya cargado una muestra sin procesar en un carril 303 dado del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 16, en algunas realizaciones, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir una capa 305 de uso previo (por ejemplo, una película, lámina o similares que comprende un adhesivo sensible a la presión) como la primera capa 304 más interna que puede adherirse al menos a una porción de la superficie superior 306 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra antes del uso y que puede retirarse selectivamente (por ejemplo, por desprendimiento) de un carril 303 dado antes del uso de ese carril particular.

Tal como se muestra en la figura 16, en algunas realizaciones, la capa 305 de uso previo puede incluir pliegues, perforaciones o líneas de marcado 312 para facilitar la retirada de solo una porción de la capa 305 de uso previo en un momento para exponer selectivamente uno o más carriles 303 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra según se desee. Además, en algunas realizaciones, tal como se muestra en la figura 16, la capa 305 de uso previo puede incluir una o más lengüetas (por ejemplo, una lengüeta por carril 303) para facilitar el agarre de un borde de la capa 305 de uso previo para su retirada. En algunas realizaciones, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra y/o la capa 305 de uso previo pueden enumerarse adyacentes a cada uno de los carriles 303 para diferenciar claramente los carriles 303 entre sí. Tal como se muestra a modo de ejemplo en la figura 16, la capa 305 de uso previo se ha retirado de los números de carril 1-3 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, pero no de los números de carril 4-8. Donde se ha retirado la capa 305 de uso previo del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, se revelan una primera apertura 310 o puerto de entrada denominada "MUESTRA" y una segunda apertura 360 o puerto de entrada denominada "R" para reactivo.

Además, para impedir además la contaminación cruzada entre carriles 303, entre una porción de manipulación de material reactivo de un carril 303 y una porción de manipulación de material de muestra del carril 303, y/o entre el ambiente y el interior del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, pueden taponarse o taparse una o tanto la primera como la segunda apertura 310 y 360 de entrada, por ejemplo, con un tapón 307 tal como el mostrado en la figura 16. Puede emplearse una variedad de materiales, formas y construcciones para tapar las aperturas 310 y

360 de entrada, y el tapón 307 se muestra solo a modo de ejemplo como que es un tapón de combinación que puede insertarse presionando con el dedo tanto en la primera apertura 310 de entrada como en la segunda apertura 360 de entrada. Alternativamente, en algunas realizaciones, la capa 305 de uso previo también puede servir como un sello o capa de cubierta y puede volver a aplicarse a la superficie superior 306 de un carril 303 particular después de que se haya cargado una muestra y/o reactivo en ese carril 303 para volver a sellar el carril 303 del ambiente. En tales realizaciones, la lengüeta de cada sección de la capa 305 de uso previo puede retirarse del resto de la capa 305 (por ejemplo, rasgando a lo largo de las perforaciones) después de que la capa 305 se haya vuelto a aplicar a la superficie superior 306 del carril 303 correspondiente. La retirada de la lengüeta puede impedir cualquier interferencia que pueda producirse entre la lengüeta y cualquier etapa de procesamiento, tales como el valvulaje, el giro de disco, etc. Además, en tales realizaciones, la capa 305 de uso previo puede desprenderse nuevamente lo suficiente como para exponer la apertura primera y segunda 310 y 360 de entrada y, después, ponerse de nuevo sobre la superficie superior 306, de manera que la capa 305 de uso previo nunca se retira completamente de la superficie superior 306. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las perforaciones o líneas de marcado 312 entre las secciones adyacentes de la capa 305 de uso previo pueden terminar en un agujero pasante que puede actuar como un tope de rasgadura. Un agujero pasante de este tipo puede situarse radialmente hacia afuera del borde más interno de la capa 305 de uso previo, de manera que no es necesario retirar totalmente la porción más interna de cada sección de la capa 305 de uso previo de la superficie 306 superior.

Tal como se muestra en las figuras 17, 19 y 21, en la realización ilustrada de las figuras 16-22, cada carril 303 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra incluye una porción o lado 311 de manipulación de muestra del carril 303 y una porción o lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303, y la porción 311 de manipulación de muestra y la porción 361 de manipulación de reactivo pueden estar fluidamente aisladas entre sí, hasta que los dos lados se ponen en comunicación fluida entre sí, por ejemplo, abriendo una o más válvulas, tal como se describe a continuación. Cada carril 303 puede denominarse algunas veces "sistema de distribución" o "conjunto de procesamiento", o, en algunas realizaciones, cada lado 311, 361 del carril 303 puede denominarse "sistema de distribución" o "conjunto de procesamiento". De manera general, sin embargo, un "conjunto de procesamiento" se refiere a una cámara de entrada, una cámara de detección y cualquier conexión de fluido entre las mismas.

Con referencia a las figuras 17, 19 y 21, la primera apertura 310 de entrada se abre en una cámara o receptáculo de entrada 315. Una cámara de entrada 365 similar se localiza en el lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303 en el cual se abre la segunda apertura 360 de entrada. Las aperturas 310 y 360 de entrada de muestra y de reactivo independientes, las cámaras de entrada 315 y 365 y los lados 311 y 361 de manipulación de cada carril 303 permiten cargar muestras en bruto, sin procesar en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra para su análisis sin requerir un considerable, o cualquier, procesamiento previo, dilución, medición, mezclado o similares. Como tal, la muestra y/o el reactivo pueden agregarse sin medición o procesamiento precisos. Como resultado, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede denominarse algunas veces un disco de "complejidad moderada", debido a que puede realizarse un procesamiento "a bordo" relativamente complejo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra sin requerir mucho o cualquier procesamiento previo. Es decir, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir estructuras de medición a bordo que pueden usarse para suministrar un volumen seleccionado de una muestra y/o un medio de reactivo de una cámara de entrada 315, 365 a una cámara 350 de detección. Al suministrar los volúmenes seleccionados a la cámara 350 de detección, pueden lograrse las proporciones deseadas de muestra a reactivo, sin requerir que un usuario mida de manera precisa y cargue volúmenes específicos de muestra o reactivo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. En su lugar, el usuario puede cargar una cantidad no específica de muestra y/o reactivo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra y el propio dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede medir una cantidad deseada de los materiales a la cámara 350 de detección. En primer lugar, se describirá el lado 311 de manipulación de muestra.

Tal como se muestra, en algunas realizaciones, la cámara de entrada 315 puede incluir uno o más desviadores o paredes 316 u otras estructuras de dirección de fluido adecuadas que se colocan para dividir la cámara de entrada 315 en al menos una porción, cámara o depósito de medición 318 y una porción, cámara o depósito de residuo 320. Los desviadores 316 pueden funcionar para dirigir y/o contener el fluido en la cámara de entrada 315.

Tal como se muestra en la realización ilustrada, una muestra puede cargarse en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra en uno o más carriles 303 por medio de la apertura 310 de entrada. A medida que se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación A-A, la muestra se dirigirá entonces (por ejemplo, por uno o más desviadores 316) al depósito de medición 318. El depósito de medición 318 está configurado para retener o mantener un volumen seleccionado de un material, dirigiéndose cualquier exceso al depósito de residuo 320. En algunas realizaciones, la cámara de entrada 315, o una porción de la misma, puede denominarse "primera cámara" o "primera cámara de proceso", y la cámara 350 de detección puede denominarse "segunda cámara" o "segunda cámara de proceso".

Tal como se muestra en las figuras 21 y 22, el depósito de medición 318 incluye un primer extremo 322 colocado hacia el centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra y el eje de rotación A-A, y un segundo extremo 324 colocado lejos del centro 301 y el eje de rotación A-A (es decir, radialmente hacia afuera del primer extremo 322), de manera que, a medida que se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, la muestra es

forzada hacia el segundo extremo 324 del depósito de medición 318. El uno o más desviadores o paredes 316 que definen el segundo extremo 324 del depósito de medición 318 puede incluir una base 323 y una pared lateral 326 (por ejemplo, una pared lateral parcial; véase la figura 21) que se disponen para definir un volumen seleccionado. La pared lateral 326 se dispone y se conforma para permitir que cualquier volumen en exceso del volumen seleccionado se derrame de la pared lateral 326 y desagüe hacia el depósito de residuo 320. Como resultado, al menos una porción del depósito de residuo 320 puede colocarse radialmente hacia afuera del depósito de medición 318 o del resto de la cámara de entrada 315, para facilitar el movimiento del volumen en exceso de material hacia el depósito de residuo 320 e impedir que el volumen en exceso se mueva nuevamente hacia el depósito de medición 318 por una fuerza dirigida radialmente hacia afuera (por ejemplo, mientras se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación A-A).

En otras palabras, con referencia continuada a la figura 21, la cámara de entrada 315 puede incluir uno o más primeros desviadores 316A que se colocan para dirigir el material de la apertura 310 de entrada hacia el depósito de medición 318, y uno o más segundos desviadores 316B que se colocan para contener el fluido de un volumen seleccionado y/o dirigir el fluido en exceso del volumen seleccionado hacia el depósito de residuo 320.

Tal como se muestra, la base 323 puede incluir una abertura o vía de fluido 328 formada en la misma que puede configurarse para formar al menos una porción de una válvula capilar 330. Como resultado, el área en sección transversal de la vía de fluido 328 puede ser lo suficientemente pequeña en relación con el depósito de medición 318 (o el volumen de fluido retenido en el depósito de medición 318) como para que se impida el flujo de fluido hacia la vía de fluido 328 debido a las fuerzas capilares. Como resultado, en algunas realizaciones, la vía de fluido 328 puede denominarse "estrechamiento" o "vía de estrechamiento".

En algunas realizaciones, el depósito de medición 318, el depósito de residuo 320, uno o más de los desviadores 316 (por ejemplo, la base 323, la pared lateral 326 y opcionalmente uno o más primeros desviadores 316A) y la vía de fluido 328 (o la válvula capilar 330) pueden denominarse en conjunto "estructura de medición" encargada de contener un volumen seleccionado de material, por ejemplo, que puede suministrarse a estructuras de fluido aguas abajo cuando se desee.

Solo a modo de ejemplo, cuando se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación A-A a una primera velocidad (por ejemplo, velocidad angular, RPM), se ejerce una primera fuerza centrífuga sobre el material en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. El depósito de medición 318 y la vía de fluido 328 pueden configurarse (por ejemplo, en términos de energías de superficie, dimensiones relativas y áreas en sección transversal, etc.) de manera que la primera fuerza centrífuga es insuficiente para provocar que la muestra de una tensión superficial dada sea forzada hacia la vía de fluido 328 relativamente estrecha. Sin embargo, cuando se hace rotar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra a una segunda velocidad (por ejemplo, velocidad angular, RPM), se ejerce una segunda fuerza centrífuga sobre el material en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. El depósito de medición 318 y la vía de fluido 328 pueden configurarse de manera que la segunda fuerza centrífuga es suficiente para provocar que la muestra de una tensión superficial dada sea forzada hacia la vía de fluido 328. Alternativamente, podrían agregarse aditivos (por ejemplo, tensoactivos) a la muestra para alterar su tensión superficial para provocar que la muestra fluya hacia la vía de fluido 328 cuando se desee. En algunas realizaciones, las fuerzas primera y segunda pueden controlarse al menos parcialmente controlando los perfiles de aceleración y velocidades a las cuales se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra en diferentes fases de procesamiento. Tales velocidades y aceleraciones se describen en mayor detalle con respecto a la figura 26.

En algunas realizaciones, la relación de aspecto de un área en sección transversal de la vía de fluido 328 en relación con un volumen de la cámara de entrada 315 (o una porción de la misma, tal como el depósito de medición 318) puede controlarse para asegurar al menos parcialmente que el fluido no fluirá hacia la vía de fluido 328 hasta que se desee, por ejemplo, para un fluido de una tensión superficial dada.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación del área en sección transversal de la vía de fluido (A_p) (por ejemplo, en la entrada de la vía de fluido 328 en la base 323 del depósito de medición 318) con respecto al volumen (V) del depósito (por ejemplo, la cámara de entrada 315 o una porción de la misma, tal como el depósito de medición 318) a partir del cual el fluido puede moverse hacia la vía de fluido 328, es decir, A_p/V puede oscilar entre aproximadamente 1: 25 y aproximadamente 1: 500, en algunas realizaciones, puede oscilar entre aproximadamente 1: 50 y aproximadamente 1: 300, y en algunas realizaciones, puede oscilar entre aproximadamente 1: 100 y aproximadamente 1: 200. Dicho de otro modo, en algunas realizaciones, la fracción de A_p/V puede ser de al menos aproximadamente 0,01, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 0,02, y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 0,04. En algunas realizaciones, la fracción de A_p/V puede ser no mayor de aproximadamente 0,005, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,003, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,002. Notificado todavía de otro modo, en algunas realizaciones, la fracción de V/A_p , o la relación de V con respecto a A_p , puede ser de al menos aproximadamente 25 (es decir, de 25 a 1), en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 50 (es decir, aproximadamente de 50 a 1), y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 100 (es decir, aproximadamente de 100 a 1). En algunas realizaciones, la fracción de V/A_p , o la relación de V con respecto a A_p ,

puede ser no mayor de aproximadamente 500 (es decir, aproximadamente de 500 a 1), en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 300 (es decir, aproximadamente de 300 a 1), y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 200 (es decir, aproximadamente de 200 a 1).

5 En algunas realizaciones, estas proporciones pueden lograrse empleando diversas dimensiones en la vía de fluido 328. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la vía de fluido 328 puede tener una dimensión transversal (por ejemplo, perpendicular a su longitud a lo largo de un radio desde el centro 101, tal como un diámetro, un ancho, una profundidad, un grosor, etc.) no mayor de aproximadamente 0,5 mm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,25 mm, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,1 mm. En algunas
10 realizaciones, la vía de fluido 328 del área en sección transversal A_p puede ser no mayor de aproximadamente 0,1 mm², en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,075 mm², y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,5 mm². En algunas realizaciones, la vía de fluido 328 puede tener una longitud de al menos aproximadamente 0,1 mm, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 0,5 mm, y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, la vía de fluido 328 puede tener una longitud no mayor de aproximadamente 0,5 mm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,25 mm, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,1 mm. En algunas realizaciones, por ejemplo, la vía de fluido 328 puede tener un ancho de aproximadamente 0,25 mm, una profundidad de aproximadamente 0,25 mm (es decir, un área en sección transversal de aproximadamente 0,0625 mm²) y una longitud de aproximadamente 0, 25 mm.

20 Tal como se muestra en las figuras 17, 19, 21 y 22, la válvula capilar 330 puede localizarse en comunicación fluida con el segundo extremo 324 del depósito de medición 318, de manera que la vía de fluido 328 se sitúa radialmente hacia afuera del depósito de medición 318, en relación con el eje de rotación A-A. La válvula capilar 330 puede configurarse para impedir que el fluido (es decir, el líquido) se mueva del depósito de medición 318 hacia la vía de fluido 328, dependiendo de al menos una de las dimensiones de la vía de fluido 328, definiendo la energía de superficie de las superficies el depósito de medición 318 y/o la vía de fluido 328, la tensión superficial del fluido, la fuerza ejercida en el fluido, cualquier contrapresión que pueda existir (por ejemplo, como resultado de un tapón de vapor formado aguas abajo, tal como se describe a continuación) y combinaciones de los mismos. Como resultado, la vía de fluido 328 (por ejemplo, el estrechamiento) puede configurarse (por ejemplo, dimensionarse) para impedir
25 que el fluido entre en la cámara de válvula 334 hasta que una fuerza ejercida en el fluido (por ejemplo, por rotación del dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación A-A), la tensión superficial del fluido y/o la energía de superficie de la vía de fluido 328 sean suficientes para mover el fluido más allá de la vía de fluido 328.

35 Tal como se muestra en la realización ilustrada, la válvula capilar 330 puede disponerse en serie con una válvula de septo 332, de manera que la válvula capilar 330 se sitúa radialmente hacia dentro de la válvula de septo 332 y en comunicación fluida con una entrada de la válvula de septo 332. La válvula de septo 332 puede incluir una cámara de válvula 334 y un septo 336 de válvula. En una orientación dada (por ejemplo, sustancialmente horizontal) sobre una plataforma giratoria, la fuerza capilar puede equilibrarse y contrarrestarse por la centrífuga para controlar el flujo de fluido. La válvula de septo 332 (también denominada algunas veces "válvula de tipo cambio de fase") puede ser receptiva a una fuente de calor (por ejemplo, energía electromagnética) que puede provocar la fusión del septo 336 de válvula para abrir una vía a través del septo 336 de válvula.

45 El septo 336 puede localizarse entre la cámara de válvula 334 y una o más estructuras de fluido aguas abajo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Como tal, la cámara 350 de detección puede estar en comunicación fluida con una salida de la válvula de septo 332 (es decir, la cámara de válvula 334) y puede situarse al menos parcialmente radialmente hacia afuera de la cámara de válvula 334, en relación con el eje de rotación A-A y el centro 301. El septo 336 que puede incluir (i) una configuración cerrada en donde el septo 336 es impermeable a fluidos (y, particularmente, líquidos) y se sitúa para aislar de manera fluida la cámara de válvula 334 de cualquier estructura de fluido aguas abajo; y (ii) una configuración abierta en donde el septo 336 es permeable a fluidos, particularmente, líquidos (por ejemplo, incluye una o más aberturas dimensionadas para impulsar el flujo de la muestra a través de estas) y permite la comunicación fluida entre la cámara de válvula 334 y cualquier estructura de fluido aguas abajo. Es decir, el septo 336 de válvula puede evitar que los fluidos (es decir, líquidos) se muevan entre la cámara de válvula 334 y cualquier estructura de fluido aguas abajo cuando está intacto.

55 Se describen diversas características y detalles de la estructura y el proceso de valvulaje en las solicitudes de patentes estadounidenses n.ºs 61/487.669, presentada el 18 de mayo de 2011, y 61/490.012, presentada el 25 de mayo de 2011.

60 El septo 336 de válvula puede incluir o estar formado de una barrera impermeable que es opaca o absorbente a la energía electromagnética, tal como la energía electromagnética en los espectros visibles, infrarrojos y/o ultravioletas. Tal como se utiliza en relación con la presente divulgación, el término "energía electromagnética" (y variaciones del mismo) significa la energía electromagnética (sin considerar la longitud de onda/frecuencia) capaz de suministrarse desde una fuente hasta una ubicación o material deseado en ausencia de contacto físico. Los ejemplos no limitativos de la energía electromagnética incluyen la energía de láser, la radiofrecuencia (RF), la radiación de microondas, la energía luminosa (que incluye el espectro ultravioleta a infrarrojo), etc. En algunas
65

realizaciones, la energía electromagnética puede estar limitada a la energía que está dentro del espectro de radiación ultravioleta a infrarroja (que incluye el espectro visible).

El septo 336 de válvula, o una porción del mismo, puede ser distinto del sustrato 302 (por ejemplo, elaborado de un material que es diferente al material usado para el sustrato 302). Usando diferentes materiales para el sustrato 302 y el septo 336 de válvula, cada material puede seleccionarse por sus características deseadas. Alternativamente, el septo 336 de válvula puede ser integral con el sustrato 302 y estar elaborado del mismo material que el sustrato 302. Por ejemplo, el septo 336 de válvula puede moldearse simplemente en el sustrato 302. Si así fuera, puede recubrirse o impregnarse para mejorar su capacidad de absorción de energía electromagnética.

El septo 336 de válvula podría estar elaborado de cualquier material adecuado, aunque puede ser particularmente útil si el material del septo 336 forma vacíos (es decir, cuando se abre el septo 336) sin la producción de ningún subproducto significativo, residuo, etc., que pudieran interferir en las reacciones o procesos que tienen lugar en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Un ejemplo de una clase de materiales que puede usarse como el septo 336 de válvula, o una porción del mismo, incluye películas poliméricas orientadas pigmentadas, tales como, por ejemplo, películas usadas para fabricar bolsas o revestimientos de latas comercialmente disponibles. Una película adecuada puede ser un revestimiento negro de lata, con un grosor de 1,18 milésimas, disponible de Himolene Incorporated, de Danbury, Connecticut bajo la denominación 406230E. Sin embargo, en algunas realizaciones, el septo 336 puede estar formado del mismo material que el propio sustrato 302, pero puede tener un grosor menor que otras porciones del sustrato 302. El grosor del septo puede controlarse por el molde o herramienta usados para formar el sustrato 302, de manera que el septo es lo suficientemente delgado como para abrirse lo necesario absorbiendo energía de una señal electromagnética.

En algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede tener un área en sección transversal de al menos aproximadamente 1 mm², en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 2 mm², y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 5 mm². En algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede tener un área en sección transversal no mayor de aproximadamente 10 mm², en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 8 mm², y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 6 mm².

En algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede tener un grosor de al menos aproximadamente 0,1 mm, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 0,25 mm, y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 0,4 mm. En algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede tener un grosor no mayor de aproximadamente 1 mm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,75 mm, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 0,5 mm.

En algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede tener forma generalmente circular, puede tener un diámetro de aproximadamente 1,5 mm (es decir, el área en sección transversal de aproximadamente 5,3 mm²), y un grosor de aproximadamente 0,4 mm.

En algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede incluir un material susceptible de absorber energía electromagnética de longitudes de onda seleccionadas y convertir esa energía en calor, lo que da como resultado la formación de un vacío en el septo 336 de válvula. El material absorbente puede estar contenido dentro del septo 336 de válvula, o una porción del mismo (por ejemplo, impregnado en el material (resina) que forma el septo) o recubierto en una superficie del mismo. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 20, el septo 336 de válvula puede configurarse para irradiarse con energía electromagnética desde la parte superior (es decir, en la superficie superior 306 del sustrato 302). Como resultado, la primera capa 304 sobre la región del septo de válvula (véase la figura 16) puede ser transparente a la longitud de onda seleccionada o intervalo de longitudes de onda, de energía electromagnética usada para crear un vacío en el septo 336 de válvula, y el septo 336 de válvula puede absorber tal(es) longitud(es) de onda.

La válvula capilar 330 se muestra en la realización ilustrada en las figuras 16-22 como que está en serie con la válvula de septo 332, y particularmente, como que está aguas arriba de y en comunicación fluida con una entrada o extremo aguas arriba de la válvula de septo 332. Una configuración de este tipo de la válvula capilar 330 y la válvula de septo 332 puede crear un tapón de vapor (es decir, en la cámara de válvula 334) cuando el septo 336 de válvula está en la configuración cerrada y se mueve una muestra y se permite el desarrollo de presiones en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Una configuración de este tipo también puede permitir a un usuario controlar cuándo se permite que entre fluido (es decir, líquido) en la cámara de válvula 334 y se recolecte adyacente al septo 336 de válvula (por ejemplo, controlando la velocidad a la cual se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, lo cual afecta la fuerza centrífuga ejercida en la muestra, por ejemplo, cuando la tensión superficial de la muestra permanece constante; y/o controlando la tensión superficial de la muestra). Es decir, la válvula capilar 330 puede impedir que entre fluido (es decir, líquidos) en la cámara de válvula 334 y se reúna o recolecte adyacente al septo 336 de válvula antes de abrir la válvula de septo 332, es decir, cuando el septo 336 de válvula está en la configuración cerrada.

La válvula capilar 330 y la válvula de septo 332 pueden, en conjunto, o por separado, denominarse "válvula" o

"estructura de valvulaje" del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Es decir, la estructura de valvulaje del dispositivo 300 de procesamiento de muestra se describe, en general, anteriormente como que incluye una válvula capilar y una válvula de septo; sin embargo, debe entenderse que en algunas realizaciones, la válvula o estructura de valvulaje del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede describirse simplemente como que incluye la

- 5 vía de fluido 328, la cámara de válvula 334 y el septo 336 de válvula. Además, en algunas realizaciones, la vía de fluido 328 puede describirse como que forma una porción de la cámara de entrada 315 (por ejemplo, como que forma una porción del depósito de medición 318), de manera que el extremo 324 aguas abajo incluye una vía de fluido 328 que está configurada para impedir la entrada de fluido en la cámara de válvula 334 hasta que se desee.
- 10 Al impedir que se recolecte fluido (es decir, líquido) adyacente a un lado del septo 336 de válvula, puede abrirse el septo 336 de válvula, es decir, cambiarse de una configuración cerrada a una configuración abierta, sin la interferencia de otra materia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el septo 336 de válvula puede abrirse formando un vacío en el septo 336 de válvula dirigiendo energía electromagnética de una longitud de onda adecuada en un lado del septo 336 de válvula (por ejemplo, en la superficie superior 306 del dispositivo 300 de
- 15 procesamiento de muestra). Los presentes inventores descubrieron que, en algunos casos, si el líquido se ha recolectado en el lado opuesto del septo 336 de válvula, el líquido puede interferir en el proceso de formación (por ejemplo, fusión) de vacío que funciona como un disipador térmico para la energía electromagnética, lo cual puede aumentar la potencia y/o el tiempo necesario para formar un vacío en el septo 336 de válvula. Como resultado, al impedir que se recolecte fluido (es decir, líquido) adyacente a un lado del septo 336 de válvula, puede abrirse el
- 20 septo 336 de válvula dirigiendo energía electromagnética en un primer lado del septo 336 de válvula cuando no está presente ningún fluido (por ejemplo, un líquido, tal como una muestra o reactivo) en un segundo lado del septo 336 de válvula. Al impedir que se recolecte fluido (por ejemplo, líquido) en el lado posterior del septo 336 de válvula, puede abrirse la válvula de septo 332 de manera fiable a través de una variedad de condiciones de valvulaje, tal como la energía de láser (por ejemplo, 440, 560, 670, 780 y 890 milivatios (mW)), la anchura o la duración del
- 25 impulso láser (por ejemplo, 1 o 2 segundos) y el número de impulsos láser (por ejemplo, 1 o 2 impulsos).

Como resultado, la válvula capilar 330 funciona para (i) formar de manera eficaz un extremo cerrado del depósito de medición 318 de manera que puede medirse y suministrarse un volumen seleccionado de un material a la cámara 350 de detección aguas abajo, e (ii) impedir de manera eficaz que se recolecten fluidos (por ejemplo,

- 30 líquidos) adyacentes a un lado del septo 336 de válvula cuando el septo 336 de válvula está en su configuración cerrada, por ejemplo, creando un tapón de vapor en la cámara de válvula 334.

En algunas realizaciones, la estructura de valvulaje puede incluir una dirección longitudinal orientada de manera sustancialmente radial en relación con el centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. En algunas

- 35 realizaciones, el septo 336 de válvula puede incluir una longitud que se extiende en la dirección longitudinal mayor que las dimensiones de una o más aberturas o vacíos que pueden formarse en el septo 336 de válvula, de manera que pueden formarse una o más aberturas a lo largo de la longitud del septo 336 de válvula según se desee. Es decir, en algunas realizaciones, puede ser posible retirar alícuotas seleccionadas de una muestra formando aberturas en ubicaciones seleccionadas a lo largo de la longitud en el septo 336 de válvula. El volumen de alícuota
- 40 seleccionada puede determinarse basándose en la distancia radial entre las aberturas (por ejemplo, medida en relación con el eje de rotación A-A) y el área en sección transversal de la cámara de válvula 334 entre aberturas. Pueden encontrarse otras realizaciones y detalles de una "válvula variable" de este tipo en la patente estadounidense n.º 7.322.254 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0167304.

Después de que se haya formado una abertura o vacío en el septo 336 de válvula, la cámara de válvula 334 queda en comunicación fluida con las estructuras del fluido aguas abajo, tal como la cámara 350 de detección por medio del vacío en el septo 336 de válvula. Tal como se mencionó anteriormente, después de que se haya cargado una muestra en el lado 311 de manipulación de muestra del carril 303, la primera apertura 310 de entrada puede cerrarse, sellarse y/o taparse. Como tal, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede sellarse del

- 45 ambiente o "no ventilarse" durante el procesamiento.

Tal como se usa en relación con la presente divulgación, un "conjunto de procesamiento no ventilado" o "sistema de distribución no ventilado" es un sistema de distribución (es decir, "conjunto de cámara de proceso", "conjunto de procesamiento" o "carril" 303) en el cual las únicas aberturas que conducen al volumen de las estructuras de

- 55 fluido en este se localizan en la cámara de entrada 315 para la muestra (o la cámara de entrada 365 para el reactivo). En otras palabras, para alcanzar la cámara 350 de detección dentro de un sistema de distribución no ventilado, se suministran materiales de muestra (y/o reactivo) a la cámara de entrada 315 (o la cámara de entrada 365) y, posteriormente, se sella la cámara de entrada 315 del ambiente. Tal como se muestra en las figuras 16-22, un conjunto de procesamiento no ventilado de este tipo puede incluir uno o más canales dedicados a suministrar los materiales de muestra a la cámara 350 de detección (por ejemplo, en una dirección aguas abajo) y uno o más canales dedicados a permitir la salida de aire u otro fluido de la cámara 350 de detección por medio de una trayectoria separada de aquella en la que se mueve la muestra. Por el contrario, un sistema de distribución ventilado podría abrirse al ambiente durante el procesamiento y también podría incluir probablemente respiraderos
- 60 situados en una o más ubicaciones a lo largo del sistema de distribución, tal como cerca de la cámara 350 de detección. Tal como se mencionó anteriormente, un sistema de distribución no ventilado impide la contaminación entre el entorno y el interior del dispositivo 300 de procesamiento de muestra (por ejemplo, fugas del dispositivo

300 de procesamiento de muestra o la introducción de contaminantes del entorno o usuario en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra) y también impide la contaminación cruzada entre múltiples muestras o carriles 303 en un dispositivo 300 de procesamiento de muestra.

- 5 Tal como se muestra en las figuras 17, 19, y 21, para facilitar el flujo de fluido en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra durante el procesamiento, el carril 303 puede incluir uno o más canales de equilibrio 355 colocados para acoplar de manera fluida una porción radialmente externa o aguas abajo del carril 303 (por ejemplo, la cámara 350 de detección) con una o más estructuras de fluido que están aguas arriba o radialmente hacia dentro de la cámara 350 de detección (por ejemplo, al menos una porción de la cámara de entrada 315, al menos una porción de la cámara de entrada 365 en el lado 361 de manipulación de reactivo o ambas).

Solo a modo de ejemplo, cada carril 303 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra ilustrado, tal como se muestra en las figuras 20 y 21, incluye un canal de equilibrio 355 colocado para acoplar de manera fluida la cámara 350 de detección con una porción aguas arriba, o radialmente interna (es decir, en relación con el centro 301) de la cámara de entrada 365 de reactivo en el lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303. El canal de equilibrio 355 es un canal adicional que permite el movimiento aguas arriba de fluido (por ejemplo, gases, tales como aire ocluido) desde porciones aguas abajo taponadas por vapor de otro modo de las estructuras de fluido para facilitar el movimiento aguas abajo de otro fluido (por ejemplo, un material de muestra, líquidos, etc.) hacia esas regiones taponadas por vapor de otro modo cerradas del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Un canal de equilibrio 355 de este tipo permite que las estructuras de fluido en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra permanezcan no ventiladas o cerradas al ambiente durante el procesamiento de muestra, es decir, durante el movimiento de fluido en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Como resultado, en algunas realizaciones, el canal de equilibrio 355 puede denominarse "ventilación interna" o "canal de ventilación", y el proceso de liberar el fluido ocluido para facilitar el movimiento de material denominarse "ventilar internamente".

Dicho de otro modo, en algunas realizaciones, el flujo de una muestra (o reactivo) de una cámara de entrada 315 (o la cámara de entrada 365 de reactivo) a la cámara 350 de detección puede definir una primera dirección de movimiento, y el canal de equilibrio 355 puede definir una segunda dirección de movimiento que es diferente de la primera dirección. De manera particular, la segunda dirección es opuesta, o sustancialmente opuesta, a la primera dirección. Cuando una muestra (o reactivo) se mueve a la cámara 350 de detección por medio de una fuerza (por ejemplo, fuerza centrífuga), la primera dirección puede orientarse, en general, a lo largo de la dirección de la fuerza, y la segunda dirección puede orientarse, en general, opuesta a la dirección de la fuerza.

Cuando el septo 336 de válvula se cambia a la configuración abierta (por ejemplo, emitiendo energía electromagnética en el septo 336), puede liberarse el tapón de vapor en la cámara de válvula 334, al menos parcialmente debido a que el canal de equilibrio 355 conecta el lado aguas abajo del septo 336 con la cámara de entrada 365. La liberación del tapón de vapor puede permitir el flujo de fluido (por ejemplo, líquido) hacia la vía de fluido 328, hacia la cámara de válvula 334 y a la cámara 350 de detección. En algunas realizaciones, este fenómeno puede facilitarse cuando los canales y cámaras son hidrófobos o están generalmente definidos por superficies hidrófobas. Es decir, en algunas realizaciones, el sustrato 302 y cualquier cubierta o capa 304, 305 y 308 (o adhesivos recubiertos en estas, por ejemplo, que comprenden poliurea de silicona) que define al menos parcialmente el canal y las cámaras pueden estar formadas de materiales hidrófobos o incluir superficies hidrófobas, particularmente, en comparación con muestras acuosas y/o materiales de reactivo.

En algunas realizaciones, la hidrofobicidad de una superficie de material puede determinarse midiendo el ángulo de contacto entre una gota de un líquido de interés y la superficie de interés. En el presente caso, tales mediciones pueden realizarse entre diversos materiales de muestra y/o reactivo y un material que podría usarse en la formación de al menos alguna superficie de un dispositivo de procesamiento de muestra que entraría en contacto con la muestra y/o el reactivo. En algunas realizaciones, los materiales de muestra y/o reactivo pueden ser líquidos acuosos (por ejemplo, suspensiones o similares). En algunas realizaciones, el ángulo de contacto entre una muestra y/o reactivo de la presente divulgación y un material de sustrato que forma al menos una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede ser de al menos aproximadamente 70°, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 75°, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 80°, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 90°, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 95°, y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 99°.

En algunas realizaciones, el fluido puede fluir hacia la vía de fluido 328 cuando se ha ejercido una fuerza suficiente en el fluido (por ejemplo, cuando se ha conseguido una fuerza umbral en el fluido, por ejemplo, cuando la rotación del dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación A-A ha excedido una aceleración rotacional o aceleración umbral). Después de que el fluido haya superado las fuerzas capilares en la válvula capilar 330, el fluido puede fluir a través del septo 336 de válvula abierta a estructuras de fluido aguas abajo (por ejemplo, la cámara 350 de detección).

Tal como se comenta en la totalidad de la presente divulgación, la tensión superficial del material de muestra y/o reactivo que se mueve a través del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede afectar a la cantidad de fuerza necesaria para mover ese material hacia la vía de fluido 328 y superar las fuerzas capilares. En general,

cuanta menos tensión superficial del material que se mueve a través del dispositivo 300 de procesamiento de muestra se necesite, menos fuerza ejercida en el material se necesita con el fin de superar las fuerzas capilares. En algunas realizaciones, la tensión superficial del material de muestra y/o reactivo puede ser de al menos aproximadamente 40 mN/m, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 43 mN/m, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 45 mN/m, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 50 mN/m, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 54 mN/m. En algunas realizaciones, la tensión superficial puede ser no mayor de aproximadamente 80 mN/m, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 75 mN/m, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 72 mN/m, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 70 mN/m, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 60 mN/m.

En algunas realizaciones, la densidad del material de muestra y/o reactivo que se mueve a través del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede ser de al menos aproximadamente 1,00 g/mL, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 1,02 g/mL, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 1,04 g/mL. En algunas realizaciones, la densidad puede ser no mayor de aproximadamente 1,08 g/mL, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 1,06 g/mL, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 1,05 g/mL.

En algunas realizaciones, la viscosidad del material de muestra y/o reactivo que se mueve a través del dispositivo de procesamiento de muestra puede ser de al menos aproximadamente 1 centipoise (nMs/m²), en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 1,5 centipoise, y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 1,75 centipoise. En algunas realizaciones, la viscosidad puede ser no mayor de aproximadamente 2,5 centipoise, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 2,25 centipoise, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 2,00 centipoise. En algunas realizaciones, la viscosidad puede ser de 1,0019 centipoise o 2,089 centipoise.

La siguiente tabla incluye diversos datos para medios acuosos que pueden emplearse en la presente divulgación, ya sea como diluyentes de muestra y/o reactivos. Un ejemplo es un medio de transporte universal Copan ("UTM") para virus, clamidia, micoplasma y ureaplasma, un tubo de 3,0 mL, número de pieza 330C, lote 39P505 (Copan Diagnostics, Murrietta, GA). Este UTM se usa como la muestra en los ejemplos. Otro ejemplo es una mezcla maestra de reactivo ("Reactivo"), disponible de Focus Diagnostics (Cypress, CA). Los datos de viscosidad y densidad para el agua a 25°C y el 25% de glicerol en agua están incluidos en la siguiente tabla, debido a que algunos materiales de muestra y/o reactivo de la presente divulgación pueden tener propiedades de material que oscilan entre las del agua y las del 25% de glicerol en agua, inclusive. Las mediciones del ángulo de contacto en la siguiente tabla se midieron en un polipropileno negro, el cual se formó combinando, en la prensa, el n.º de producto P4G3Z-039 de polipropileno, natural, de Flint Hills Resources (Wichita, Kansas) con el colorante Clariant UN0055P, negro intenso (negro de carbono), un 3% de LDR, disponible de Clariant Corporation (Muttentz, Suiza). Un polipropileno negro de este tipo puede usarse en algunas realizaciones para formar al menos una porción (por ejemplo, el sustrato 302) de un dispositivo de procesamiento de muestra de la presente divulgación (por ejemplo, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra).

Medio	Ángulo de contacto (grados °)	Tensión superficial (mN/m)	Viscosidad (centipoise)	Densidad (g/mL)
UTM	99	54	--	1,02
Reactivo	71	43	--	1,022
Agua a 25 °C	--	72	1,0019	1,00
25% de glicerol en agua	--	--	2,089	1,061

Puede facilitarse el movimiento del material de muestra dentro de los dispositivos de procesamiento de muestra que incluyen los sistemas de distribución no ventilados alternando la aceleración y la desaceleración del dispositivo durante la rotación, esencialmente expulsando los materiales de muestra a través de los distintos canales y cámaras. La rotación puede realizarse usando al menos dos ciclos de aceleración/desaceleración, es decir, una aceleración inicial, seguida por una desaceleración, una segunda vuelta de aceleración, y una segunda vuelta de desaceleración.

Los ciclos de aceleración/desaceleración pueden no ser necesarios en realizaciones de dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el dispositivo 300 de procesamiento de material) que incluyen sistemas de distribución con canales de equilibrio, tales como el canal de equilibrio 355. El canal de equilibrio 355 puede ayudar a evitar la interferencia del aire u otros fluidos en el flujo de los materiales de muestra a través de las estructuras de fluido. El canal de equilibrio 355 puede proporcionar trayectorias para que el aire desplazado u otros fluidos salgan de la cámara 350 de detección para equilibrar la presión dentro del sistema de distribución, lo cual puede minimizar la necesidad de aceleración y/o desaceleración para "expulsar" el sistema de distribución. Sin embargo, la técnica de aceleración y/o desaceleración todavía puede usarse para facilitar adicionalmente la distribución de materiales

de muestra a través de un sistema de distribución no ventilado. La técnica de aceleración y/o desaceleración también puede ser útil para ayudar a mover fluidos sobre y/o alrededor de superficies irregulares tales como bordes rugosos creados por valvulaje inducido por EM, canales/cámaras moldeados imperfectos, etc.

Además, puede ser útil si la aceleración y/o desaceleración son rápidas. En algunas realizaciones, la rotación puede ser solo en una dirección, es decir, puede no ser necesario invertir la dirección de rotación durante el proceso de carga. Un proceso de carga de este tipo permite que los materiales de muestra muevan el aire en esas porciones del sistema que se localizan más alejadas del centro 301 de rotación del dispositivo 300 de procesamiento de muestra que la(s) abertura(s) en el sistema.

Las relaciones de aceleración y desaceleración actuales pueden variar basándose en una variedad de factores tales como temperatura, tamaño del dispositivo, distancia del material de muestra desde el eje de rotación, materiales usados para fabricar los dispositivos, propiedades de los materiales de muestra (por ejemplo, viscosidad), etc. Un ejemplo de un proceso de aceleración/desaceleración útil puede incluir una aceleración inicial de hasta aproximadamente 4000 revoluciones por minuto (rpm), seguida por una desaceleración de hasta aproximadamente 1000 rpm durante un periodo de aproximadamente 1 segundo, con oscilaciones en la velocidad de rotación del dispositivo de entre 1000 rpm y 4000 rpm a intervalos de 1 segundo hasta que los materiales de muestra han viajado la distancia deseada.

Otro ejemplo de un proceso de carga útil puede incluir una aceleración inicial de al menos aproximadamente 20 revoluciones/seg² hasta la primera velocidad de rotación de aproximadamente 500 rpm, seguida por una retención de 5 segundos en la primera velocidad de rotación, seguida por una segunda aceleración de al menos aproximadamente 20 revoluciones/seg² hasta una segunda velocidad de rotación de aproximadamente 1000 rpm, seguida por una retención de 5 segundos en la segunda velocidad de rotación. Otro ejemplo de un proceso de carga útil puede incluir una aceleración inicial de al menos aproximadamente 20 revoluciones/seg² hasta una velocidad de rotación de aproximadamente 1800 rpm, seguida por una retención de 10 segundos en esa velocidad de rotación.

Tal como se muestra en las figuras 20 y 21, el canal de equilibrio 355 puede estar formado de una serie de canales en la superficie superior 306 y/o la superficie inferior 309 del sustrato 302, y una o más vías que se extienden entre la superficie superior 306 y la superficie inferior 309, las cuales pueden ayudar a atravesar las porciones escalonadas en la superficie superior 306 del sustrato 302. Específicamente, tal como se muestra en la figura 20, el canal de equilibrio 355 ilustrado incluye un primer canal o porción 356 que se extiende a lo largo de la superficie superior 306 de un escalón 313 más externo; una primera vía 357 que se extiende desde la superficie superior 306 hasta la superficie inferior 309 para evitar que el canal de equilibrio 355 tenga que atravesar la porción escalonada de la superficie superior 306; y un segundo canal o porción 358 (véase la figura 21) que se extiende hasta una porción radialmente interna de la cámara de entrada 365.

Puede moverse aire u otro fluido dentro de la cámara 350 de proceso cuando la cámara 350 de detección recibe un material de muestra u otro material. El canal de equilibrio 355 puede proporcionar una trayectoria para que el aire desplazado u otro fluido desplazado salga de la cámara 350 de detección. El canal de equilibrio 355 puede ayudar a mover de manera más eficaz el fluido a través del dispositivo 300 de procesamiento de muestra equilibrando la presión dentro de cada sistema de distribución del dispositivo 300 de procesamiento de muestra (por ejemplo, la cámara de entrada 315 y la cámara 350 de detección, y los diversos canales que conectan la cámara de entrada 315 y la cámara 350 de detección) permitiendo que algunos canales del sistema de distribución se dediquen al flujo de un fluido en una dirección (por ejemplo, una dirección aguas arriba o aguas abajo). En la realización ilustrada en las figuras 16-22, la muestra fluye, en general, aguas abajo y radialmente hacia afuera (por ejemplo, cuando se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del centro 301) desde la cámara de entrada 315, a través de la válvula capilar 330 y la válvula de septo 332, y a través del canal de distribución 340, hasta la cámara 350 de detección. Otro fluido (por ejemplo, gases presentes en la cámara 350 de detección) puede fluir, en general, aguas arriba o radialmente hacia dentro, es decir, en general opuesto al de la dirección del movimiento de muestra, desde la cámara 350 de detección, a través del canal de equilibrio 355, hasta la cámara de entrada 365.

Volviendo a la estructura de valvulaje, el lado aguas abajo del septo 336 de válvula (es decir, el que se orienta hacia la superficie superior 306 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra ilustrado; véanse las figuras 20 y 22) se orienta y finalmente se abre hacia (por ejemplo, después de que se forme una abertura o vacío en el septo 336 de válvula) un canal de distribución 340 que acopla de manera fluida la cámara de válvula 334 (y, en última instancia, la cámara de entrada 315 y, particularmente, el depósito de medición 318) y la cámara 350 de detección. Similar al canal de equilibrio 355, el canal de distribución 340 puede estar formado de una serie de canales en la superficie superior 306 y/o la superficie inferior 309 del sustrato 302 y una o más vías que se extienden entre la superficie superior 306 y la superficie inferior 309, las cuales pueden ayudar a atravesar las porciones escalonadas en la superficie superior 306 del sustrato 302. Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 20-22, en algunas realizaciones, el canal de distribución 340 puede incluir un primer canal o porción 342 (véanse las figuras 20 y 22) que se extiende a lo largo de la superficie superior 306 del escalón 313 intermedio del sustrato 302; una primera vía 344 (véanse las figuras 20-22) que se extiende desde la superficie superior 306 hasta la superficie inferior 309;

un segundo canal o porción 346 (véanse las figuras 21 y 22) que se extiende a lo largo de la superficie inferior 309 para evitar atravesar la superficie superior 306 escalonada; una segunda vía 347 (véanse las figuras 20-22) que se extiende desde la superficie inferior 309 hasta la superficie superior 306, y un tercer canal o porción 348 (véanse las figuras 20 y 22) que se extiende a lo largo de la superficie superior 306 y se vacía en la cámara 350 de detección.

Se retiran todas las capas y cubiertas del dispositivo 300 de procesamiento de muestra en las figuras 18-22 por motivos de simplicidad, de manera que solo se muestra el sustrato 302; sin embargo, debe entenderse que también puede definirse al menos parcialmente cualquier canal y cámara formados en la superficie inferior 309 por la(s) segunda(s) capa(s) 308 y que también puede definirse al menos parcialmente cualquier canal y cámara formados en la superficie superior 306 por la(s) primera(s) capa(s) 304, tal como se muestra en las figuras 16-17.

Puede ejercerse fuerza en una muestra para provocar que se mueva desde la cámara de entrada 315 (es decir, el depósito de medición 318), a través de la vía de fluido 328, hacia la cámara de válvula 334, a través de un vacío en el septo 336 de válvula, a lo largo del canal de distribución 340, y hacia la cámara 350 de detección. Tal como se mencionó anteriormente, tal fuerza puede ser fuerza centrífuga que puede generarse haciendo girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, por ejemplo, alrededor del eje de rotación A-A, para mover la muestra radialmente hacia afuera desde el eje de rotación A-A (es decir, debido a que al menos una porción de la cámara 350 de detección se localiza radialmente hacia afuera de la cámara de entrada 315). Sin embargo, tal fuerza también puede establecerse por un diferencial de presión (por ejemplo, presión positiva y/o negativa) y/o una fuerza gravitacional. Bajo una fuerza apropiada, la muestra puede atravesar las diversas estructuras de fluido, incluyendo las vías, para residir en última instancia en la cámara 350 de detección. Particularmente, un volumen seleccionado, tal como se controla por el depósito de medición 318 (es decir, y desviadores 316 y depósito de residuo 320), de la muestra se moverá a la cámara 350 de detección después de que se abra la válvula de septo 332 y se ejerza una fuerza suficiente en la muestra para mover la muestra a través de la vía de fluido 328 de la válvula capilar 330.

En la realización ilustrada en las figuras 16-22, el septo 336 de válvula se localiza entre la cámara de válvula 334 y la cámara 350 de detección (o proceso), y particularmente, se localiza entre la cámara de válvula 334 y el canal de distribución 340 que conduce a la cámara 350 de detección. Mientras el canal de distribución 340 se muestra solo a modo de ejemplo, debe entenderse que en algunas realizaciones, la cámara de válvula 334 puede abrirse directamente en la cámara 350 de proceso, de manera que el septo 336 de válvula se sitúa directamente entre la cámara de válvula 334 y la cámara 350 de detección.

El lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303 puede configurarse de manera sustancialmente similar al del lado 311 de manipulación de muestra del carril 303. Por lo tanto, cualquier detalle, característica o alternativa del mismo de las características del lado 311 de manipulación de muestra descrito anteriormente pueden extenderse a las características del lado 361 de manipulación de reactivo. Tal como se muestra en las figuras 17, 19 y 21, el lado 361 de manipulación de reactivo incluye la segunda apertura 360 de entrada que se abre en la cámara o receptáculo de entrada 365. Tal como se muestra, en algunas realizaciones, la cámara de entrada 365 puede incluir uno o más desviadores o paredes 366 u otras estructuras de dirección de fluido adecuadas que se colocan para dividir la cámara de entrada 365 en al menos una porción, cámara o depósito de medición 368 y una porción, cámara o depósito de residuo 370. Los desviadores 366 pueden funcionar para dirigir y/o contener el fluido en la cámara de entrada 365. Tal como se muestra en la realización ilustrada, puede cargarse un reactivo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra en el mismo carril 303 que la muestra correspondiente por medio de la apertura 360 de entrada. En algunas realizaciones, el reactivo puede incluir una mezcla maestra o cóctel de reactivo completo que puede cargarse en el momento deseado para un ensayo dado. Sin embargo, en algunas realizaciones, el reactivo puede incluir múltiples porciones que se cargan en momentos diferentes, según sea necesario para un ensayo particular. Se han observado ventajas particulares en donde el reactivo está en la forma de una mezcla maestra o cóctel de ensayo, de manera que todas las enzimas, etiquetas fluorescentes, sondas y similares, que se necesitan para un ensayo particular puedan cargarse (por ejemplo, por un usuario no experto) de una vez y posteriormente puedan medirse y suministrarse (por el dispositivo 300 de procesamiento de muestra) a la muestra cuando sea apropiado.

Después de que se cargue el reactivo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede hacerse girar alrededor del eje de rotación A-A, dirigiendo (por ejemplo, por uno o más desviadores 366) el reactivo al depósito de medición 368. El depósito de medición 368 está configurado para retener o mantener un volumen seleccionado de un material, dirigiéndose cualquier exceso al depósito de residuo 370. En algunas realizaciones, la cámara de entrada 365, o una porción de la misma, puede denominarse "primera cámara", "primera cámara de proceso" y la cámara 350 de detección puede denominarse "segunda cámara" o "segunda cámara de proceso".

Tal como se muestra en la figura 21, el depósito de medición 368 incluye un primer extremo 372 situado hacia el centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra y el eje de rotación A-A, y un segundo extremo 374 situado lejos del centro 301 y el eje de rotación A-A (es decir, radialmente hacia afuera del primer extremo 372), de manera que, a medida que se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, se fuerza el reactivo hacia el segundo extremo 374 del depósito de medición 368. Una o más paredes o desviadores 366 que

definen el segundo extremo 374 del depósito de medición 368 pueden incluir una base 373 y una pared lateral 376 (por ejemplo, una pared lateral parcial) que se disponen para definir un volumen seleccionado. La pared lateral 376 se dispone y se conforma para permitir que cualquier volumen en exceso del volumen seleccionado se derrame de la pared lateral 376 y desagüe hacia el depósito de residuo 370. Como resultado, al menos una porción del depósito de residuo 370 puede situarse radialmente hacia afuera del depósito de medición 368 o del resto de la cámara de entrada 365, para facilitar el movimiento del volumen en exceso del material hacia el depósito de residuo 370 e impedir que el volumen en exceso se mueva nuevamente al depósito de medición 368, a medida que se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra.

En otras palabras, con referencia continuada a la figura 21, la cámara de entrada 365 puede incluir uno o más primeros desviadores 366A que se colocan para dirigir el material de la apertura 360 de entrada hacia el depósito de medición 368, y uno o más segundos desviadores 366B que se colocan para contener el fluido de un volumen seleccionado y/o dirigir el fluido en exceso del volumen seleccionado hacia el depósito de residuo 370.

Tal como se muestra, la base 373 puede incluir una abertura o vía de fluido 378 formada en la misma que puede configurarse para formar al menos una porción de una válvula capilar 380. La válvula capilar 380 y el depósito de medición 368 pueden funcionar igual que la válvula capilar 330 y el depósito de medición 318 del lado 311 de manipulación de muestra del carril 303. Además, las relaciones de aspecto de la vía de fluido 378, y los intervalos de las mismas, pueden ser iguales que las descritas anteriormente con respecto a la válvula capilar 330.

Tal como se muestra en las figuras 17, 19 y 21, en algunas realizaciones, el depósito de medición 368 de reactivo puede configurarse para retener un volumen más grande que el depósito de medición 318 de muestra. Como resultado, puede retenerse un volumen deseado (y relativamente más pequeño) de muestra necesario para un ensayo particular por el depósito de medición 318 de muestra y enviarse aguas abajo (por ejemplo, por medio de la estructura de valvulaje 330, 332 y el canal de distribución 340) a la cámara 350 de proceso para el procesamiento, y puede retenerse un volumen deseado (y relativamente más grande) del reactivo necesario para un ensayo particular (o una etapa del mismo) por el depósito de medición 368 de reactivo y enviarse aguas abajo a la cámara 350 de detección para el procesamiento por medio de estructuras que se describirán ahora.

Similar al lado 311 de manipulación de muestra, la válvula capilar 380 en el sitio de manipulación de reactivo 361 puede disponerse en serie con una válvula 382 de septo. La válvula de septo 382 puede incluir una cámara de válvula 384 y un septo 386 de válvula. Tal como se describió anteriormente con respecto al septo 336, el septo 386 puede localizarse entre la cámara de válvula 384 y una o más estructuras de fluido aguas abajo en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, y el septo 386 puede incluir una configuración abierta y una cerrada, y puede evitar que se muevan fluidos (es decir, líquidos) entre la cámara de válvula 384 y cualquier estructura de fluido aguas abajo cuando está intacto.

El septo 386 de válvula puede incluir o estar formado de cualquiera de los materiales descritos anteriormente con respecto al septo 336 de válvula, y puede configurarse y ponerse en funcionamiento de manera similar. En algunas realizaciones, el septo 386 de válvula de reactivo puede ser susceptible a una longitud de onda diferente o intervalo de longitudes de onda de energía electromagnética al septo 336 de válvula de muestra, pero en algunas realizaciones, los dos septos 336 y 386 de válvula pueden ser sustancialmente iguales y susceptibles a la misma energía electromagnética, de manera que una fuente de energía (por ejemplo, un láser) puede usarse para abrir todas las válvulas de septo 330 y 380 en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra.

Después de que se haya formado una abertura o vacío en el septo 386 de válvula, la cámara de válvula 384 queda en comunicación fluida con las estructuras de fluido aguas abajo, tales como la cámara 350 de detección, por medio del vacío en el septo 386 de válvula, en donde el reactivo puede combinarse con la muestra. Después de que se haya cargado un reactivo en el lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303, la segunda apertura 360 de entrada puede cerrarse, sellarse y/o taparse. Como tal, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede sellarse del ambiente o "no ventilarse" durante el procesamiento.

En la realización ilustrada en las figuras 16-22, el mismo canal de equilibrio 355 puede facilitar el movimiento fluido en una dirección aguas abajo tanto en el lado 311 de manipulación de muestra como en el lado 361 de manipulación de reactivo para ayudar a mover tanto la muestra como el reactivo a la cámara 350 de detección, lo cual puede producirse simultáneamente o en diferentes momentos.

El lado aguas abajo del septo 386 de válvula (es decir, que se orienta hacia la superficie superior 306 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra ilustrado; véase la figura 20) se orienta y finalmente se abre hacia (por ejemplo, después de que se forme una abertura o vacío en el septo 336 de válvula) un canal de distribución 390 que acopla de manera fluida la cámara de válvula 384 (y, en última instancia, la cámara de entrada 365 y, particularmente, el depósito de medición 368) y la cámara 350 de detección. Similar al canal de equilibrio 355 y el canal de distribución 340 de muestra, el canal de distribución 390 puede estar formado de una serie de canales en la superficie superior 306 y/o la superficie inferior 309 del sustrato 302, y una o más vías que se extienden entre la superficie superior 306 y la superficie inferior 309, que pueden ayudar a atravesar las porciones escalonadas en la superficie superior 306 del sustrato 302. Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 20 y 21, en algunas realizaciones, el canal

de distribución 390 puede incluir un primer canal o porción 392 (véase la figura 20) que se extiende a lo largo de la superficie superior 306 del escalón 313 intermedio del sustrato 302; una primera vía 394 (véanse las figuras 20 y 21) que se extiende desde la superficie superior 306 hasta la superficie inferior 309; un segundo canal o porción 396 (véase la figura 21) que se extiende a lo largo de la superficie inferior 309 para evitar atravesar la superficie superior 306 escalonada; una segunda vía 397 (véanse las figuras 20 y 21) que se extiende desde la superficie inferior 309 hasta la superficie superior 306, y un tercer canal o porción 398 (véase la figura 20) que se extiende a lo largo de la superficie superior 306 y se vacía en la cámara 350 de detección.

Puede ejercerse fuerza en un reactivo para provocar que se mueva desde la cámara de entrada 365 (es decir, el depósito de medición 368), a través de la vía de fluido 378, hacia la cámara de válvula 384, a través de un vacío en el septo 386 de válvula, a lo largo del canal de distribución 390, y hacia la cámara 350 de detección, en donde pueden combinarse el reactivo y una muestra. Tal como se mencionó anteriormente, tal fuerza puede ser fuerza centrífuga que puede generarse haciendo girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, por ejemplo, alrededor del eje de rotación A-A, pero tal fuerza también puede establecerse por un diferencial de presión (por ejemplo, presión positiva y/o negativa) y/o una fuerza gravitacional. Bajo una fuerza apropiada, el reactivo puede atravesar las diversas estructuras de fluido, que incluyen las vías, para residir en última instancia en la cámara 350 de detección. Particularmente, un volumen seleccionado, tal como se controla por el depósito de medición 368 (es decir, y desviadores 366 y depósito de residuo 370), del reactivo se moverá a la cámara 350 de detección después de que se abra la válvula 382 de septo y se ejerza una fuerza suficiente en el reactivo para mover el reactivo a través de la vía de fluido 378 de la válvula capilar 380.

En la realización ilustrada en las figuras 16-22, el septo 386 de válvula se localiza entre la cámara de válvula 384 y la cámara 350 de detección (o proceso), y particularmente, se localiza entre la cámara de válvula 384 y el canal de distribución 390 que conduce a la cámara 350 de detección. Mientras el canal de distribución 390 se muestra solo a modo de ejemplo, debe entenderse que en algunas realizaciones, la cámara de válvula 384 puede abrirse directamente en la cámara 350 de proceso, de manera que el septo 386 de válvula se sitúa directamente entre la cámara de válvula 384 y la cámara 350 de detección. Además, en algunas realizaciones, no se emplea ni el canal de distribución 340 de muestra ni el canal de distribución 390 de reactivo, o solo se emplea uno de los canales de distribución 340, 390, en lugar de ambos, tal como se ilustra en la realización de las figuras 16-22.

El dispositivo 300 de procesamiento de muestra se usó en los ejemplos 2 y 3 y en la figura 31.

La figura 23 ilustra un carril 403 de otro dispositivo 400 de procesamiento de muestra según otra realización de la presente divulgación, en donde números similares representan elementos similares. El dispositivo 400 de procesamiento de muestra comparte muchos de los mismos elementos y características descritos anteriormente con referencia a la realización ilustrada de las figuras 16-22. Por consiguiente, los elementos y características que corresponden a elementos y características en la realización ilustrada de las figuras 16-22 están dotados de los mismos números de referencia en las series 400. Se hace referencia a la descripción anterior adjunta a las figuras 16-22 para una descripción más completa de las características y elementos (y alternativas a tales características y elementos) de la realización ilustrada en la figura 23.

El dispositivo 400 de procesamiento de muestra también es, en general, circular o con forma de disco, y se muestra un carril 403 solo a modo de ejemplo en la figura 23. El dispositivo 400 de procesamiento de muestra incluye un centro 401 alrededor del cual puede hacerse girar el dispositivo 400 de procesamiento de muestra para mover material a través de este. El dispositivo 400 de procesamiento de muestra incluye un lado 411 de manipulación de muestra y un lado 461 de manipulación de reactivo. El dispositivo 400 de procesamiento de muestra incluye un sustrato 402, una superficie inferior 409 que se muestra en la figura 23, y puede incluir, además, capas primera y segunda (incluyendo capas de uso previo), tales como las descritas anteriormente con respecto al dispositivo 300 de procesamiento de muestra de las figuras 16-22. El dispositivo 400 de procesamiento de muestra puede incluir una ranura 475 formada a través del sustrato 402 u otra estructura (por ejemplo, lengüeta reflectora, etc.) para autoguiar y colocar el dispositivo 400 de procesamiento de muestra, por ejemplo, en relación con fuentes de energía electromagnética, los módulos ópticos y similares, tal como se describió anteriormente con respecto a las figuras 12-14.

Cada lado 411, 461 incluye una abertura de entrada 410, 460, una cámara de entrada 415, 465, y un canal de distribución 440, 490 para transportar la muestra y el reactivo, respectivamente, a una cámara de detección 450, en donde pueden combinarse la muestra y el reactivo. Tal como se muestra en la figura 23, en algunas realizaciones, la cámara de entrada 465 de reactivo puede configurarse más grande que la cámara de entrada 415 de muestra para dar cabida a un volumen más grande de reactivo que de muestra.

A diferencia del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, el dispositivo 400 de procesamiento de muestra no incluye estructuras de valvulaje o medición específicas. Sin embargo, las relaciones de aspecto del área en sección transversal de una entrada de los canales de distribución 440, 490 en relación con el volumen de las respectivas cámaras de entrada 415, 465 pueden ser las mismas que las descritas anteriormente con respecto a la vía de fluido 328 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, de manera que puede controlarse la sincronización de transferencia de la muestra y/o el reactivo desde la cámara de entrada 415, 465 hasta la cámara de detección

450. Además, la relación de aspecto del canal de distribución 440 de muestra no necesita ser la misma que la del canal de distribución 490 de reactivo, de manera que, aunque la muestra y el reactivo se carguen simultáneamente en el dispositivo 400 de procesamiento de muestra, la muestra y el reactivo pueden transferirse todavía a la cámara de detección 450 en momentos diferentes, dependiendo de la fuerza ejercida en los materiales (por ejemplo, debido a la velocidad de rotación).

En algunas realizaciones, la muestra puede cargarse primero en el dispositivo 400 de procesamiento de muestra y transferirse a la cámara de detección 450 girando el dispositivo 400 de procesamiento de muestra, y después puede cargarse el reactivo, y el dispositivo 400 de procesamiento de muestra puede girarse para transferir el reactivo a la cámara de detección 450 en donde puede combinarse con la muestra y, opcionalmente, procesarse térmicamente.

En algunos casos, el dispositivo 400 de procesamiento de muestra de la figura 23 puede usarse para probar los procesos y sistemas para determinar si un material, o un volumen seleccionado de material, está presente en una cámara particular de un dispositivo de procesamiento de muestra, debido a que se retira la variable de las estructuras de valvulaje y medición. El dispositivo 400 de procesamiento de muestra se usó en el ejemplo 1 y las figuras 27-30.

Sistema de manipulación de disco de ejemplo que incluye un dispositivo de procesamiento de muestra de ejemplo

Algunas realizaciones de los sistemas de procesamiento de muestra de la presente divulgación pueden incluir un sistema de manipulación de disco. Tales sistemas de manipulación de disco pueden incluir placas base (tales como la plataforma 25 giratoria descrita anteriormente) unidas a un sistema de accionamiento de tal manera que proporciona rotación de la placa base alrededor de un eje de rotación. Cuando un dispositivo de procesamiento de muestra se sujeta a la placa base, el dispositivo de procesamiento de muestra puede hacerse girar con la placa base. La placa base puede incluir al menos una estructura térmica que puede usarse para calentar porciones del dispositivo de procesamiento de muestra y puede incluir una variedad de otros componentes también, por ejemplo, sensores de temperatura, calentadores de resistencia, módulos termoelectrónicos, fuentes de luz, detectores de luz, transmisores, receptores, etc.

Pueden encontrarse otros elementos y características de los sistemas y métodos para el procesamiento de dispositivos de manipulación y/o procesamiento de muestra en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2011/0117607.

Un sistema 500 de manipulación de disco ilustrativo se muestra en la figura 24. El sistema 500 mostrado en la figura 24 se configura, en general, para manipular un dispositivo de procesamiento de muestra (por ejemplo, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra), que incluye hacer girar el dispositivo de procesamiento de muestra y colocar el dispositivo de procesamiento de muestra en una ubicación en relación con los otros componentes del sistema 12 de procesamiento de muestra (por ejemplo, módulos ópticos, etc., no mostrados en la figura 24). Además, el sistema 500 puede configurarse para calentar y/o enfriar el dispositivo de procesamiento de muestra, por ejemplo, para el procesamiento térmico.

Tal como se muestra en la figura 24, el sistema 500 puede incluir una placa base 510 que gira alrededor de un eje de rotación 511. La placa base 510 también puede estar unida a un sistema de accionamiento 520, por ejemplo, por medio de un árbol 522. Sin embargo, se entenderá que la placa base 510 puede acoplarse al sistema de accionamiento 520 a través de cualquier disposición alternativa adecuada, por ejemplo, correas o una rueda motriz que funciona directamente en la placa base 510, etc.

También se representa en la figura 24 el dispositivo 300 de procesamiento de muestra y una cubierta 560 anular que puede usarse en conjunto con la placa base 510. En algunas realizaciones, los sistemas de manipulación de disco y/o sistemas de procesamiento de muestra de la presente divulgación pueden no incluir, de hecho, un dispositivo de procesamiento de muestra debido a que, en algunos casos, los dispositivos de procesamiento de muestra son dispositivos consumibles que se usan para realizar una variedad de pruebas, etc. y, después, se desechan. Como resultado, los sistemas de la presente divulgación pueden usarse con una variedad de diferentes dispositivos de procesamiento de muestra, y el dispositivo 300 de procesamiento de muestra se muestra solo a modo de ejemplo.

Tal como se muestra en la figura 24, la placa base 510 representada incluye una estructura térmica 530 que puede incluir una superficie de transferencia 532 térmica expuesta en la superficie superior 512 de la placa base 510. "Expuesta" significa que la superficie de transferencia 532 de la estructura térmica 530 puede colocarse en contacto físico con una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra de manera que la estructura térmica 530 y el dispositivo 550 de procesamiento de muestra se acoplen térmicamente para transferir energía térmica por medio de la conducción. En algunas realizaciones, la superficie de transferencia 532 de la estructura térmica 530 puede localizarse directamente debajo de las porciones seleccionadas del dispositivo 300 de procesamiento de muestra durante el procesamiento de muestra. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las porciones seleccionadas

del dispositivo 300 de procesamiento de muestra pueden incluir una o más cámaras de proceso, tales como las cámaras 350 de proceso, que pueden considerarse "cámaras de proceso térmico". Las cámaras de proceso, por ejemplo, pueden incluir las comentadas, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.734.401 titulada ENHANCED SAMPLE PROCESSING DEVICES SYSTEMS AND METHODS (Bedingham *et al.*). A modo de ejemplo adicional, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir diversas características y elementos, tales como los descritos en la publicación de patente estadounidense n.º 2007/0009391 titulada COMPLIANT MICROFLUIDIC SAMPLE PROCESSING DISKS (Bedingham *et al.*).

Como resultado, solo a modo de ejemplo, las cámaras de entrada 315, 365 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra pueden denominarse algunas veces cámaras "no térmicas" o cámaras de proceso "no térmico", colocadas en comunicación fluida con las cámaras 350 de proceso térmico. Una muestra puede cargarse en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra y moverse por medio de canales (por ejemplo, canales microfluídicos) y/o válvulas, tal como se describió anteriormente con respecto a las figuras 16-22, a otras cámaras y/o, en última instancia, a las cámaras 350 de proceso térmico.

En algunas realizaciones, tal como se muestra en la figura 24, las aperturas de entrada 310, 360 pueden colocarse entre un centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra y al menos una de las cámaras 350 de proceso térmico. Además, la cubierta 560 anular puede configurarse para permitir acceso a una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra que incluye las aperturas de entrada 310, 360, de manera que puede accederse a las aperturas de entrada 310, 360 cuando la cubierta 560 se coloca adyacente a o acoplada al dispositivo 300 de procesamiento de muestra.

Tal como se muestra en la figura 24, la cubierta 560 anular puede, junto con la placa base 510, comprimir el dispositivo 300 de procesamiento de muestra localizado entre estas, por ejemplo, para mejorar el acoplamiento térmico entre la estructura térmica 530 en la placa base 510 y el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Además, la cubierta 560 anular puede funcionar para retener y/o mantener el dispositivo 300 de procesamiento de muestra en la placa base 510, de manera que el dispositivo 300 de procesamiento de muestra y/o la cubierta 560 pueden hacer girar con la placa base 510 a medida que se hace girar alrededor del eje 511 por el sistema de accionamiento 520. El eje de rotación 511 puede definir un eje z del sistema 500.

Tal como se usa en el presente documento, el término "anular" o las derivaciones del mismo pueden referirse a una estructura que tiene un borde externo y un borde interno, de manera que el borde interno define una abertura. Por ejemplo, una cubierta anular puede tener una forma circular o redonda (por ejemplo, un anillo circular) o cualquier otra forma adecuada, que incluye, pero no se limita a, triangular, rectangular, cuadrada, trapezoidal, poligonal, etc., o combinaciones de las mismas. Además, un "anillo" de la presente invención no necesita ser necesariamente simétrico, sino que puede tener forma asimétrica o irregular; sin embargo, ciertas ventajas pueden ser posibles con formas simétricas y/o circulares.

Las fuerzas de compresión desarrolladas entre la placa base 510 y la cubierta 560 pueden lograrse usando una variedad de diferentes estructuras o combinación de estructuras. Una estructura de compresión de ejemplo representada en la realización de la figura 24 incluye elementos magnéticos 570 localizados en (o al menos operativamente acoplados a) la cubierta 560 y elementos magnéticos 572 correspondientes localizados en (o al menos operativamente acoplados a) la placa base 510. La atracción magnética entre los elementos magnéticos 570 y 572 puede usarse para extraer la cubierta 560 y la placa base 510 entre sí, comprimiendo, reteniendo y/o deformando de este modo el dispositivo 300 de procesamiento de muestra localizado entre estas. Como resultado, los elementos magnéticos 570 y 572 pueden configurarse para atraerse entre sí para forzar la cubierta 560 anular en una primera dirección D₁ a lo largo del eje z del sistema 500, de manera que se impulsa al menos una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra a ponerse en contacto con la superficie de transferencia 532 de la placa base 510.

Tal como se usa en el presente documento, un "elemento magnético" es una estructura o artículo que muestra o está influido por campos magnéticos. En algunas realizaciones, los campos magnéticos pueden ser de suficiente intensidad como para desarrollar la fuerza de compresión deseada que da como resultado el acoplamiento térmico entre el dispositivo 300 de procesamiento de muestra y la estructura térmica 530 de la placa base 510 tal como se comenta en el presente documento. Los elementos magnéticos pueden incluir materiales magnéticos, es decir, materiales que o bien presentan un campo magnético permanente, materiales que son capaces de presentar un campo magnético temporal y/o materiales que están influidos por campos magnéticos temporales o permanentes.

Algunos ejemplos de materiales magnéticos potencialmente adecuados incluyen, por ejemplo, ferrita magnética o "ferrita" que es una sustancia que incluye óxidos mezclados de hierro y uno o más de otros metales, por ejemplo, ferrita de cobalto nanocristalina. Sin embargo, pueden usarse otros materiales de ferrita. Otros materiales magnéticos que pueden usarse en el sistema 500 pueden incluir, pero no se limitan a, materiales magnéticos flexibles y de cerámica elaborados de óxido ferroso de estroncio que pueden combinarse con una sustancia polimérica (tal como, por ejemplo, plástico, caucho, etc.); NdFeB (este material magnético también puede incluir Dysprosio); boruro de neodimio; SmCo (cobalto de samario); y combinaciones de aluminio, níquel, cobalto, cobre, hierro, titanio, etc.; así como otros materiales. Los materiales magnéticos también pueden incluir, por ejemplo,

acero inoxidable, materiales paramagnéticos, u otros materiales magnetizables que pueden considerarse suficientemente magnéticos sometiendo el material magnetizable a un campo magnético y/o eléctrico suficiente.

En algunas realizaciones, los elementos magnéticos 570 y/o los elementos magnéticos 572 pueden incluir material fuertemente ferromagnético para reducir la pérdida de magnetización con el tiempo, de manera que los elementos magnéticos 570 y 572 pueden acoplarse con una fuerza magnética fiable, sin pérdida sustancial de esa fuerza con el tiempo.

Además, en algunas realizaciones, los elementos magnéticos de la presente divulgación pueden incluir electroimanes, en los cuales los campos magnéticos pueden encenderse y apagarse entre un primer estado magnético y un segundo estado no magnético para activar campos magnéticos en diversas áreas del sistema 500 en configuraciones deseadas cuando se desee.

En algunas realizaciones, los elementos magnéticos 570 y 572 pueden ser artículos discretos operativamente acoplados a la cubierta 560 y la placa base 510, tal como se representa en la figura 24 (en la cual los elementos magnéticos 570 y 572 son artículos con forma cilíndrica individuales). Sin embargo, en algunas realizaciones, la placa base 510, la estructura térmica 530 y/o la cubierta 560 pueden incluir suficiente material magnético (por ejemplo, moldeado o proporcionado de otro modo en la estructura del componente), de manera que no se requieren elementos magnéticos discretos separados. En algunas realizaciones, puede emplearse una combinación de elementos magnéticos discretos y suficiente material magnético (por ejemplo, moldeado o de otro modo).

Tal como se muestra en la figura 24, la cubierta 560 anular incluye un centro 501, que, en la realización ilustrada está en línea con el eje de rotación 511 cuando la cubierta 560 está acoplada a la placa base 510, un borde interno 563 que define al menos parcialmente una abertura 566, y un borde externo 565. Tal como se describió anteriormente, la abertura 566 puede facilitar el acceso a al menos una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra (por ejemplo, una porción que comprende las aperturas de entrada 310, 360), por ejemplo, incluso cuando la cubierta 560 anular se sitúa adyacente o acoplada al dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Tal como se muestra en la figura 24, el borde interno 563 de la cubierta 560 anular puede configurarse para colocarse hacia dentro (por ejemplo, radialmente hacia dentro) de las cámaras 350 de proceso térmico, en relación con el centro 501 de la cubierta 560 anular, por ejemplo, cuando la cubierta 560 anular se coloca adyacente al dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Además, el borde interno 563 de la cubierta 560 anular puede configurarse para colocarse radialmente hacia afuera de las aperturas de entrada 310, 360. Además, en algunas realizaciones, tal como se muestra en la figura 24, el borde externo 565 de la cubierta 560 anular puede configurarse para colocarse hacia afuera (por ejemplo, radialmente hacia afuera) de las cámaras 350 de proceso térmico (y también hacia afuera de las aperturas de entrada 310, 360).

El borde interno 563 puede situarse a una primera distancia d_1 (por ejemplo, una primera distancia radial o "primer radio") desde el centro 501 de la cubierta 560 anular. En tales realizaciones, si la cubierta 560 anular tiene forma de anillo sustancialmente circular, la abertura 566 puede tener un diámetro igual a dos veces la primera distancia d_1 . Además, el borde externo 565 puede situarse a una segunda distancia d_2 (por ejemplo, una segunda distancia radial o "segundo radio") desde el centro 501 de la cubierta 560 anular.

Además, la cubierta 560 anular puede incluir una pared interna 562 (por ejemplo, una "pared circunferencial interna" o "pared radial interna"; la cual puede funcionar como un anillo de compresión interno, en algunas realizaciones, tal como se describe a continuación) y una pared externa 564 (por ejemplo, una "pared circunferencial externa" o "pared radial externa"; la cual puede funcionar como un anillo de compresión externo, en algunas realizaciones, tal como se describe a continuación). En algunas realizaciones, las paredes internas y externas 562 y 564 pueden incluir o definir los bordes interno y externo 563 y 565, respectivamente, de manera que la pared interna 562 puede colocarse hacia dentro (por ejemplo, radialmente hacia dentro) de las cámaras 350 de proceso térmico, y la pared externa 564 puede colocarse hacia afuera (por ejemplo, radialmente hacia afuera) de las cámaras 350 de proceso térmico. Tal como se muestra además en la figura 24, en algunas realizaciones, la pared interna 562 puede incluir los elementos magnéticos 570, de manera que los elementos magnéticos 570 forman una porción de o se acoplan a la pared interna 562. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los elementos magnéticos 570 pueden incrustarse (por ejemplo, moldearse) en la pared interna 562. Tal como se muestra en la figura 24, la cubierta 560 anular puede incluir además una pared superior 567 que puede colocarse para cubrir una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, tal como una porción que comprende las cámaras 350 de proceso térmico.

En algunas realizaciones, la pared superior 567 puede extenderse hacia dentro (por ejemplo, radialmente hacia dentro) de la pared interna 562 y los elementos magnéticos 570. En la realización ilustrada en la figura 24, la pared superior 567 no se extiende mucho hacia dentro de la pared interna 562. Sin embargo, en algunas realizaciones, la pared superior 567 puede extenderse más hacia dentro de la pared interna 562 y/o los elementos magnéticos 570 (por ejemplo, hacia el centro 501 de la cubierta 560), por ejemplo, de manera que el tamaño de la abertura 566 es más pequeño que el que se representa en la figura 24. Además, en algunas realizaciones, la pared superior 567 puede definir el borde interno 563 y/o el borde externo 565.

En algunas realizaciones, al menos una porción de la cubierta 560, tal como una o más de la pared interna 562, la pared externa 564 y la pared superior 567, puede ser ópticamente clara. Tal como se usa en el presente documento, la frase "ópticamente clara" puede referirse a un objeto que es transparente a la radiación electromagnética que oscila entre el espectro infrarrojo y el ultravioleta (por ejemplo, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μ m (10.000 nm)); sin embargo, en algunas realizaciones, la frase "ópticamente clara" puede referirse a un objeto que es transparente a la radiación electromagnética en el espectro visible (por ejemplo, entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 700 nm). En algunas realizaciones, la frase "ópticamente clara" puede referirse a un objeto con una transmitancia de al menos aproximadamente el 80 % dentro de los intervalos de longitud de onda anteriores.

Tales configuraciones de la cubierta 560 anular pueden funcionar para aislar eficaz o sustancialmente las cámaras 350 de proceso térmico del dispositivo 300 de procesamiento de muestra cuando la cubierta 560 se acopla a o se coloca adyacente al dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Por ejemplo, la cubierta 560 puede aislar física, óptica y/o térmicamente una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, tal como una porción que comprende las cámaras 350 de proceso térmico. En algunas realizaciones, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir una o más cámaras 350 de proceso térmico y, además, en algunas realizaciones, pueden disponerse una o más cámaras 350 de proceso térmico en un anillo alrededor del centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, que puede denominarse algunas veces "anillo de procesamiento anular". En tales realizaciones, la cubierta 560 anular puede adaptarse para cubrir y/o aislar una porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra que incluye el anillo de procesamiento anular o las cámaras 350 de proceso térmico. Por ejemplo, la cubierta 560 anular incluye la pared interna 562, la pared externa 564 y la pared superior 567 para cubrir y/o aislar la porción del dispositivo 300 de procesamiento de muestra que incluye las cámaras 350 de proceso térmico. En algunas realizaciones, una o más de la pared interna 562, la pared externa 564 y la pared superior 567 puede ser una pared continua, tal como se muestra, o puede estar formada de una pluralidad de porciones que en conjunto funcionan como una pared interna o externa (o anillo de compresión interno o externo), o una pared superior. En algunas realizaciones, puede obtenerse aislamiento térmico y/o físico mejorado cuando al menos una de la pared interna 562, la pared externa 564 y la pared superior 567 es una pared continua.

Además, en algunas realizaciones, la capacidad de la cubierta 560 anular para cubrir y aislar térmicamente de manera eficaz las cámaras 350 de proceso térmico del ambiente y/o de otras porciones del sistema 500 puede ser importante, debido a que, de otro modo, a medida que se hacen girar la placa base 510 y el dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación 511, puede hacerse que el aire se mueva rápidamente más allá las cámaras 350 de proceso térmico, las cuales, por ejemplo, pueden enfriar indeseablemente las cámaras 350 de proceso térmico cuando se desea calentar las cámaras 350. De este modo, en algunas realizaciones, dependiendo de la configuración del dispositivo 300 de procesamiento de muestra, una o más de la pared interna 562, la pared superior 567 y la pared externa 564 pueden ser importantes para el aislamiento térmico.

Tal como se muestra en la figura 24, en algunas realizaciones, el sustrato 302 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede incluir un reborde, saliente o pared externo 395. En algunas realizaciones, tal como se muestra, la pared externa 395 puede incluir una porción 391 adaptada para actuar conjuntamente con la placa base 510 y una porción 399 adaptada para actuar conjuntamente con la cubierta 560 anular. Por ejemplo, tal como se muestra, la cubierta 560 anular (por ejemplo, la pared externa 564) puede dimensionarse para recibirse dentro del área circunscrita por la pared externa 395 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Como resultado, en algunas realizaciones, la pared externa 395 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede actuar conjuntamente con la cubierta 560 anular para cubrir y/o aislar las cámaras 350 de proceso térmico. Tal actuación conjunta también puede facilitar el posicionamiento de la cubierta 560 anular con respecto al dispositivo 300 de procesamiento de muestra de manera que se protegen y se cubren las cámaras 350 de proceso térmico sin la cubierta 560 anular presionando hacia abajo en o poniéndose en contacto con cualquiera de las cámaras 350 de proceso térmico.

En algunas realizaciones, la pared externa 395 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra y uno o más escalones 313 (por ejemplo, el escalón 313 intermedio mostrado en la figura 24) del dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede definir de manera eficaz un rebajo 353 (por ejemplo, un rebajo anular) en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra (por ejemplo, en una superficie superior del dispositivo 300 de procesamiento de muestra) en el cual puede situarse al menos una porción de la cubierta 560 anular. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 24, la pared interna 562 (por ejemplo, que incluye los elementos magnéticos 570) y la pared externa 564 pueden situarse en el rebajo 353 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra cuando la cubierta 560 anular se sitúa sobre o se acopla al dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Como resultado, en algunas realizaciones, la pared externa 395, los escalones 313 y/o el rebajo 353 pueden proporcionar un posicionamiento fiable de la cubierta 560 con respecto al dispositivo 300 de procesamiento de muestra.

En algunas realizaciones, tal como se muestra, los elementos magnéticos 570 de la cubierta 560 pueden formar al menos una porción de o acoplarse a la pared interna 562, de manera que los elementos magnéticos 570 pueden funcionar como al menos una porción del anillo de compresión interno 562 para comprimir, retener y/o deformar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra contra la superficie de transferencia 532 térmica de la estructura térmica 530 de la placa base 510. Tal como se muestra en la figura 24, pueden disponerse uno o ambos de los elementos magnéticos 570 y 572 en un anillo, por ejemplo, alrededor del eje de rotación 511. Además, en algunas

realizaciones, al menos uno de los elementos magnéticos 570 y 572 puede incluir una distribución sustancialmente uniforme de fuerza magnética alrededor de tal anillo.

Además, la disposición de los elementos magnéticos 570 en la cubierta 560 y la disposición correspondiente de los elementos magnéticos 572 en la placa base 510 puede proporcionar asistencia de posicionamiento adicional para la cubierta 560 con respecto a uno o ambos del dispositivo 300 de procesamiento de muestra y la placa base 510. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los elementos magnéticos 570 y 572 pueden incluir cada uno secciones de polaridad alterna y/o una configuración o disposición específica de elementos magnéticos, de manera que los elementos magnéticos 570 de la cubierta 560 y los elementos magnéticos 572 de la placa base 510 pueden "enchavetarse" entre sí para permitir que la cubierta 560 se sitúe de manera fiable en una orientación deseada (por ejemplo, posición angular en relación con el eje de rotación 511) con respecto a al menos uno del dispositivo 300 de procesamiento de muestra y la placa base 510.

Aunque no se representa explícitamente en la figura 24, en algunas realizaciones, la placa base 510 puede construirse de manera que la estructura térmica 530 se expone en la primera superficie superior 512 así como en una segunda superficie inferior 514 de la placa base 510. Al exponer la estructura térmica 530 en la superficie superior 512 de la placa base 510 (por ejemplo, sola o además de la superficie inferior 514), puede proporcionarse una trayectoria térmica directa entre la superficie de transferencia 532 de la estructura térmica 530 y un dispositivo 300 de procesamiento de muestra localizado entre la cubierta 560 y la placa base 510.

Alternativa o adicionalmente, exponer la estructura térmica 530 en la superficie inferior 514 de la placa base 510 puede proporcionar una ventaja cuando la estructura térmica 530 debe calentarse por energía electromagnética emitida por una fuente que dirige energía electromagnética hacia la superficie inferior 514 de la placa base 510.

Solo a modo de ejemplo, el sistema 500 incluye una fuente 590 de energía electromagnética colocada para suministrar energía térmica a la estructura térmica 530, con la energía electromagnética emitida por la fuente 590 dirigida hacia la superficie inferior 514 de la placa base 510 y la porción de la estructura térmica 530 expuesta en la superficie inferior 514 de la placa base 510. Ejemplos de algunas fuentes de energía electromagnética adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, láseres, fuentes de energía electromagnética de banda ancha (por ejemplo, luz blanca), etc.

Aunque el sistema 500 se ilustra como que incluye la fuente 590 de energía electromagnética, en algunas realizaciones, la temperatura de la estructura térmica 530 puede controlarse por cualquier fuente de energía adecuada que puede suministrar energía térmica a la estructura térmica 530. Ejemplos de fuentes de energía potencialmente adecuadas para uso en conjunto con la presente divulgación distintas de las fuentes de energía electromagnética pueden incluir, por ejemplo, elementos Peltier, calentadores de resistencia eléctrica, etc.

El sistema 500 es un ejemplo de una porción de un sistema de procesamiento de muestra (es decir, un sistema de manipulación de disco) que puede configurarse para retener, manipular, hacer girar, colocar y/o procesar térmicamente un dispositivo de procesamiento de muestra de la presente divulgación. El sistema 500 puede incorporarse en el sistema 12 de las figuras 1-15. Por ejemplo, con referencia a la figura 8, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede ocupar el lugar del disco 13, y el sistema 500 puede usarse para colocar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra con respecto a los otros componentes (por ejemplo, en una grúa de pórtico 60) del sistema 12. Además, la muestra 22 puede localizarse en una cámara 350 de proceso térmico en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Además, la placa base 510 y el sistema de accionamiento 520 pueden usarse como la plataforma giratoria de la figura 1. Como resultado, queda claro a partir de la divulgación anterior y las figuras adjuntas cómo puede retenerse, manipularse, hacerse rotar, procesarse térmicamente y/o colocarse un disco o dispositivo de procesamiento de muestra de la presente divulgación en relación con los otros componentes (por ejemplo, el dispositivo de detección 10) del sistema 12.

Aunque se muestran diversas realizaciones de la presente divulgación en los dibujos adjuntos solo a modo de ejemplo, debe entenderse que puede emplearse una variedad de combinaciones de las realizaciones descritas e ilustradas en el presente documento sin apartarse del alcance de la presente divulgación tal como se define por las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra se muestra en uso con el sistema 500 de la figura 24, sin embargo, debe entenderse que el dispositivo 400 de procesamiento de muestra de la figura 23 puede emplearse en su lugar con el sistema 500. Adicionalmente, pueden emplearse diversas características del sistema 500 como parte del sistema 12 total de las figuras 1-15. Además, pueden emplearse diversas características del dispositivo 300 de procesamiento de muestra de las figuras 16-22 en el dispositivo 400 de procesamiento de muestra de la figura 23, y viceversa. Como resultado, la presente divulgación debe tomarse en su conjunto para todas las diversas características, elementos y alternativas a aquellas características y elementos descritos en el presente documento, así como las posibles combinaciones de tales características y elementos.

Procesos para determinar si un volumen seleccionado de material está presente

Un proceso de ejemplo para cargar una muestra y un reactivo en un dispositivo de procesamiento de muestra y

verificar que un volumen seleccionado de la muestra se ha movido a, o está presente en, la cámara 350 de detección se describirá ahora con referencia al sistema 12 de procesamiento de muestra de las figuras 1-15, el sistema 500 de la figura 24 y el dispositivo 300 de procesamiento de muestra de las figuras 16-22. Particularmente, un carril 303 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra se describirá con respecto al movimiento de muestra.

Tal como se mencionó anteriormente, con el fin de detectar que una muestra se ha movido a, o está presente en, la cámara 350 de detección de un carril 303 dado, puede usarse una variedad de metodologías:

(1) la cámara 350 de detección puede escanearse después de que se haya cargado solo la muestra, se haya abierto cualquier válvula necesaria (por ejemplo, en el lado 311 de manipulación de muestra del carril 303) y se haya hecho girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra para mover la muestra a la cámara 350 de detección;

(2) la cámara 350 de detección puede escanearse después de que se haya cargado solo el reactivo, se haya abierto cualquier válvula necesaria (por ejemplo, en el lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303) y se haya hecho girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra para mover el reactivo a la cámara 350 de detección;

(3) la cámara 350 de detección puede escanearse después de que se hayan cargado tanto la muestra como el reactivo, se haya abierto cualquier válvula necesaria (por ejemplo, en ambos lados 311, 361 del carril 303) y se haya hecho girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra para mover la muestra y el reactivo a la cámara 350 de detección; y/o

(4) una combinación de cualquiera de los métodos anteriores.

Un ejemplo de la metodología (4) puede incluir crear un primer escaneo de la cámara 350 de detección después de que se haya transferido solo el reactivo, y después crear un segundo escaneo de la cámara 350 de detección después de que se haya agregado además la muestra a la cámara 350 de detección, y después comparar los dos escaneos. Un desarrollo adicional de este ejemplo se describe a continuación.

En algunas realizaciones (por ejemplo, en la metodología (1)), las capacidades de detección de fluorescencia del dispositivo de detección 10 pueden usarse para detectar la reflexión retrodispersada de una señal óptica para detectar una capa de menisco en el material. Sin embargo, en algunas realizaciones, el dispositivo de detección 10 puede detectar la señal de fluorescencia a partir de una o más sondas fluorescentes en el material (por ejemplo, en el reactivo), y el 'borde' de tal señal (por ejemplo, pico) podría indicar la cantidad de fluido en el receptáculo de detección. Puede emplearse todavía, en algunas realizaciones, una combinación de estos esquemas de detección.

En cualquier tipo de esquema de detección (es decir, retrodispersión y/o fluorescencia), la cámara 350 de detección puede escanearse de una o más de las siguientes formas:

(a) la cámara 350 de detección puede escanearse desde un extremo radial hasta otro extremo radial antes y después de mover la muestra (o la muestra y el reactivo), y pueden crearse dos escaneos que representan la cámara 350 de detección desde un extremo hasta el otro (por ejemplo, en donde en la representación gráfica de tal escaneo, el eje x puede representar la posición radial o de grúa de pórtico) antes y después de mover el material;

(b) la cámara 350 de detección puede escanearse en una posición radial antes y después de mover la muestra (o la muestra y reactivo) a la cámara 350 de detección para determinar si el escaneo cambia cuando un material está presente; o

(c) una combinación de los mismos.

En cualquier método de escaneo, puede detectarse la presencia o ausencia de material y/o puede determinarse la cantidad de material. Todos los métodos de escaneo pueden realizarse mientras el dispositivo 300 de procesamiento de muestra se hace girar para explotar el fenómeno de que cualquier material presente en la cámara 350 de detección estará sujeto a una fuerza centrífuga, y tendrá un nivel superior que, en general, estará bien definido y localizado entre un extremo radial más interno (o "límite interno") 351 y un extremo radial más externo (o "límite externo") 352 de la cámara 350 de detección (véase la figura 20). Es decir, la rotación del dispositivo 300 de procesamiento de muestra alrededor del eje de rotación A-A puede forzar a cualquier material presente en la cámara 350 de detección a una posición en la cámara 350 de detección que se sitúa más lejos del eje de rotación A-A, de manera que el material se fuerza contra el límite externo 352 de la cámara 350 de detección.

También, tal como se mencionó anteriormente, pueden moverse volúmenes deseados de la muestra y el reactivo a la cámara 350 de detección, ya sea midiendo, como es el caso por el dispositivo 300 de procesamiento de muestra de las figuras 16-22, o cargando exactamente un volumen deseado de cada uno en los receptáculos de entrada, como es el caso para el dispositivo 400 de procesamiento de muestra de la figura 23. Como resultado, el sistema 12 puede calibrarse para correlacionar una posición radial (por ejemplo, una posición de grúa de pórtico

de la grúa de pórtico 60 de la figura 8) en la cámara 350 de detección con un volumen de material.

Si, por ejemplo, se usa la metodología (1), y si el volumen V_1 (por ejemplo, 10 microlitros) de la muestra debe transferirse a la cámara 350 de detección, el sistema 12 puede calibrarse para correlacionar una posición P_1 (por ejemplo, una posición radial o de grúa de pórtico; véase la figura 20) con un volumen V_1 , o puede elegirse que la posición P_1 esté por debajo, o justo por debajo, del nivel del volumen V_1 . Una posición P_1 de este tipo se correlacionará con el volumen V_1 mientras se hace girar el dispositivo 300 de procesamiento de muestra de manera que se fuerza material contra la pared radialmente más externa de la cámara 350 de detección.

Si, por ejemplo, se usa la metodología (2), y si el volumen V_2 (por ejemplo, 40 microlitros) del reactivo debe transferirse a la cámara 350 de detección, el sistema 12 puede calibrarse para correlacionar una posición P_2 (véase la figura 20) con el volumen V_2 , o puede elegirse que la posición P_2 esté por debajo, o justo por debajo, del nivel del volumen V_2 .

Además, si el usuario sabe que un volumen total V_3 (por ejemplo, 50 microlitros si se cargan 40 microlitros de reactivo y 10 microlitros de muestra) debe estar presente en la cámara 350 de detección después de que tanto la muestra como el reactivo se muevan a la cámara 350 de detección, el sistema 12 puede calibrarse correlacionado a la posición P_3 (véase la figura 20) con el volumen V_3 , o puede elegirse que la posición P_3 esté por debajo, o justo por debajo, del nivel del volumen V_3 . En algunas realizaciones, la posición P_3 puede ser una posición radial próxima al límite 351 interno de la cámara 350 de detección.

Con referencia a la figura 20 y la figura 25, en algunas realizaciones, puede explotarse el fenómeno de dilución de la fluorescencia en el reactivo después de que la muestra y el reactivo se combinen para confirmar si la muestra, o un volumen seleccionado de la muestra, se ha movido de manera apropiada a la cámara 350 de detección. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un primer escaneo solo de reactivo S_1 (es decir, desde el límite 352 externo hasta el límite 351 interno de la cámara 350 de detección) puede compararse con un segundo escaneo de muestra + reactivo S_2 . Debido a que la concentración de las sondas fluorescentes debe disminuir, en general, debido a la dilución de señal cuando la muestra se añade al reactivo, la fluorescencia máxima del primer escaneo (es decir, solo reactivo) S_1 será mayor, en general, que la fluorescencia máxima del segundo escaneo (es decir, muestra + reactivo) S_2 , y particularmente, en la posición P_2 . Sin embargo, debido a que ningún material estará presente en la posición P_3 en el primer escaneo S_1 , la señal en la posición P_3 en el primer escaneo S_1 debe ser muy baja. Por el contrario, en el segundo escaneo S_2 , la fluorescencia en la posición P_2 se disminuirá debido a la concentración reducida de la fluorescencia, pero la fluorescencia en la posición P_3 debe ser superior que la del primer escaneo S_1 , debido a que el material estará presente en la posición P_3 cuando tanto la muestra como el reactivo estén presentes. Como resultado, la diferencia entre la fluorescencia de los dos escaneos S_1 , S_2 (o el porcentaje de disminución) en la posición P_2 , y/o la diferencia entre la fluorescencia de los dos escaneos S_1 , S_2 (o el porcentaje de aumento) en la posición P_3 puede usarse para confirmar si la muestra, o un volumen seleccionado de la misma, se ha movido a la cámara 350 de detección. En algunas realizaciones, las unidades de "señal" pueden ser unidades de intensidad de fluorescencia relativa, y en algunas realizaciones, pueden ser un porcentaje de cambio en relación con una señal de fondo.

Con el fin de determinar que la muestra se ha movido a la cámara 350 de detección o que se ha movido un volumen deseado de la muestra, la cámara 350 de detección puede escanearse antes y después de que la muestra (o la muestra y el reactivo) se muevan a la cámara 350 de detección y pueden compararse los escaneos. Es decir, puede realizarse un primer "escaneo de fondo" cuando se asume que la cámara 350 de detección está vacía y ese escaneo puede compararse con un segundo escaneo cuando se asume que (i) la muestra, (ii) el reactivo y/o (iii) la muestra y el reactivo están presentes en la cámara 350 de detección. Si existe un cambio o diferencia de umbral (por ejemplo, porcentaje de cambio) entre el primer escaneo de fondo y el segundo escaneo (por ejemplo, en una posición radial deseada), puede determinarse que la muestra, o un volumen seleccionado de la muestra, está presente en la cámara 350 de detección. En algunas realizaciones, puede determinarse el volumen de material en la cámara 350 de detección determinando primero la posición radial en la cámara 350 de detección en la cual se encuentra el cambio de umbral, y después correlacionando esa posición radial con un volumen con el fin de determinar el volumen de material que está presente en la cámara 350 de detección.

Con el fin de evitar cualquier desvío de señal óptica potencial como resultado de la variación de temperatura durante el procesamiento de una muestra, el escaneo de fondo de la cámara 350 de detección puede realizarse a la misma temperatura de procesamiento a la cual después se realizarán escaneos (por ejemplo, a una temperatura de lisis celular). Sin embargo, en algunas realizaciones, el dispositivo 300 de procesamiento de muestra puede no "precalentarse" de esta forma, y el escaneo de fondo puede realizarse a temperatura ambiente. Debe observarse que el escaneo de fondo puede realizarse antes de que cualquier material (por ejemplo, muestra) se cargue sobre el dispositivo 300 de procesamiento de muestra, o después de que el material se cargue pero antes de que se abra cualquier válvula (es decir, antes de provocar que se mueva cualquier material a la cámara 350 de detección).

Los detalles del proceso 600 de ejemplo se describirán ahora con referencia a la figura 26.

Solo a modo de ejemplo, para el proceso 600 de ejemplo, la muestra y el reactivo se cargarán ambos en el

dispositivo 300 de procesamiento de muestra antes de que se coloque el dispositivo 300 de procesamiento de muestra en el sistema 500. Sin embargo, debe entenderse que la muestra y el reactivo pueden cargarse en su lugar en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra después de que se haya obtenido un escaneo de fondo de las cámaras 350 de detección.

La muestra y el reactivo se cargan en el dispositivo de procesamiento de muestra o "disco" 300 (etapa 602 en la figura 26) retirando la capa 305 de uso previo sobre el carril 303 de interés e inyectando (por ejemplo, pipeteando) la muestra sin procesar en la cámara de entrada 315 por medio de la apertura 310 de entrada en el lado 311 de manipulación de muestra del carril 303. El reactivo también puede cargarse en este momento, así que para este ejemplo, se supondrá que el reactivo también se carga en el disco 300 en este momento inyectando el reactivo en la cámara de entrada 365 por medio de la apertura 360 de entrada en el lado 361 de manipulación de reactivo del carril 303. Un tapón 307, u otro sello, película o cubierta apropiado, puede usarse entonces para sellar las aperturas 310, 360 del ambiente, tal como se describió anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la capa 305 de uso previo puede reemplazarse simplemente sobre las aberturas de entrada 310, 360.

El disco 300 puede cargarse en el sistema 500 de manipulación de disco (etapa 604) y acoplarse entre la placa base 510 y la cubierta 560, de manera que se impulsa al disco 300, y particularmente, las cámaras 350 de detección (o las cámaras de proceso térmico) a ponerse en contacto con la superficie de transferencia 532 de la placa base 510.

El sistema de accionamiento 520 puede hacerse funcionar para hacer girar la placa base 510 alrededor del eje de rotación 511, lo cual provoca que el disco 300 gire alrededor de su centro 301, que está alineado con el eje de rotación 511. El disco 300 puede hacerse girar a una primera velocidad (o perfil de velocidad) y una primera aceleración (o perfil de aceleración) suficientes para forzar la muestra y el reactivo en sus respectivos depósitos de medición 318, 368, dirigiéndose cualquier exceso sobre los volúmenes deseados hacia los respectivos depósitos de residuo 320, 370 (etapa 606).

Por ejemplo, en algunas realizaciones, un primer perfil de velocidad puede incluir lo siguiente: el disco 300 se (i) hace girar a una primera velocidad para mover los materiales a sus respectivos depósitos de medición 318, 368 sin forzar todo el material hacia los depósitos de residuo 320, 370, (ii) retiene durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 3 segundos) y (iii) hace girar a una segunda velocidad para provocar que cualquier cantidad de material mayor que el volumen del depósito de medición 318, 368 se derrame en el depósito de residuo 320, 370. Un esquema de rotación de este tipo puede denominarse "perfil de medición", "esquema de medición" o similares, debido a que permite mover los materiales hacia los respectivos depósitos de medición 318, 368 mientras se asegura que no se fuerzan completamente los materiales hacia los depósitos de residuo 320, 370. En un ejemplo de este tipo, la velocidad y aceleración se mantienen por debajo de una velocidad y aceleración que podría provocar que la muestra y/o reactivo se muevan hacia la respectiva vía de fluido 328, 378 y "humedezca" el septo 336, 386 de válvula. Debido a que los perfiles de aceleración y velocidad serán suficientes para medir la muestra y el reactivo mientras se mantiene por debajo de lo que podría provocar humedad de los septos 336, 386, puede describirse simplemente como una "primera" velocidad y aceleración. Es decir, la primera velocidad y aceleración es insuficiente para forzar la muestra o el reactivo hacia las respectivas vías de fluido 328, 378, de manera que los volúmenes medidos de la muestra y el reactivo permanecen en su respectiva cámara de entrada 315, 365.

Se describen diversas características y detalles del sistema y proceso de medición en las solicitudes de patente estadounidenses n.ºs 61/487.672, presentada el 18 de mayo de 2011, y 61/490.014, presentada el 25 de mayo de 2011.

Puede permitirse que el disco 300 continúe girando y puede realizarse entonces un escaneo de fondo de la cámara 350 de detección, en general después del procedimiento resumido en la figura 15 y descrito anteriormente (etapa 608). La fuente 590 electromagnética puede encenderse, de manera que la fuente 590 electromagnética calienta la estructura térmica 530 a medida que se hace girar el disco 300, y la superficie de transferencia 532 de la estructura térmica 530 calienta las cámaras 350 de detección por conducción. Tal calentamiento puede funcionar como el "precalentamiento" del disco 300 descrito anteriormente.

El dispositivo de detección 10, y particularmente, uno o más de los módulos 48, 52, 56 ópticos, puede moverse a lo largo de un radio en relación con el centro 301 del dispositivo 300 de procesamiento de muestra por la grúa de pósito 60. El módulo 48 óptico se describirá solo a modo de ejemplo. El módulo 48 óptico puede emitir impulsos ópticamente a la cámara 350 de detección según ya sea el esquema de detección descrito anteriormente (es decir, retrodispersión y/o fluorescencia), y desarrollar un escaneo de fondo desde una posición radial más externa de la cámara 350 de detección hasta una posición radial más interna de la cámara 350 de detección. Alternativamente, tal como se describió anteriormente, el módulo 48 óptico puede emitir impulsos a la cámara 350 de detección en una o más posiciones radiales discretas (por ejemplo, la posición P_1 , P_2 y/o P_3).

En este momento, puede impedirse que el disco 300 gire y pueden abrirse una o ambas de la válvula de septo 332 de muestra y la válvula 382 de septo de reactivo, por ejemplo, formando un vacío en el/los septo(s) 336, 386 de válvula usando el sistema 51 de control de válvulas mediante láser. Por motivos de claridad de este ejemplo, se

supondrá que un escaneo solo de muestra se realizará antes de mover el reactivo a la cámara 350 de detección, de manera que la válvula de septo 332 de muestra se abrirá primero (etapa 610). El septo 336 de válvula de muestra puede localizarse y abrirse según los procesos resumidos en las figuras 12 y 14 y descritos anteriormente, para poner la cámara de entrada 315 y la cámara 350 de detección en comunicación fluida por medio de una

El disco 300 puede hacerse girar a una segunda velocidad (o perfil de velocidad) y la primera aceleración (o perfil de aceleración) suficiente para mover la muestra en la vía de fluido 328 (es decir, suficiente para abrir la válvula capilar 330 y permitir que la muestra se mueva a través de la misma), a través de la abertura formada en el septo 336, a través del canal de distribución 340 y hacia la cámara 350 de detección (etapa 612). Mientras tanto, cualquier fluido (por ejemplo, gas) presente en la cámara 350 de detección puede desplazarse hacia el canal de equilibrio 355 a medida que la muestra se mueve hacia la cámara 350 de detección. Esta velocidad de rotación y aceleración puede ser suficiente para mover la muestra a la cámara 350 de detección pero no suficiente para provocar que el reactivo se mueva hacia la vía de fluido 378 de la válvula capilar 380 y humedezca el septo 386.

Entonces, el disco 300 puede hacerse girar y puede realizarse un escaneo de muestra solo de la cámara 350 de detección (etapa 614) haciendo funcionar el módulo 48 óptico y la grúa de pórtico 60, tal como se describió anteriormente. La rotación del disco 300 que se produce durante esta etapa de detección puede estar a la misma o diferente velocidad de rotación y aceleración que la segunda velocidad y aceleración. Además, el disco 300 puede detenerse después de que la muestra se mueva a la cámara 350 de detección y después se haga girar nuevamente para su detección, el disco 300 puede simplemente continuar girando después de que se suponga que la muestra se ha movido a la cámara 350 de detección, o una combinación del mismo. Esta etapa también puede incluir calentar (por ejemplo, usar la fuente 390 electromagnética y la estructura térmica 530) las cámaras 350 de detección (por ejemplo, a 75 °C). Una etapa de calentamiento de este tipo puede provocar la lisis de las células en la muestra, por ejemplo. En algunas realizaciones, es importante que el reactivo no esté presente en la cámara 350 de detección para esta etapa de calentamiento, debido a que las temperaturas requeridas para la lisis celular térmica pueden desnaturalizar las enzimas necesarias (por ejemplo, transcriptasa inversa) presentes en el reactivo. La lisis celular térmica se describe solo a modo de ejemplo, sin embargo, debe entenderse que en su lugar pueden utilizarse otros protocolos de lisis (por ejemplo, químicos).

Entonces, puede impedirse que el disco 300 gire y puede abrirse la válvula 382 de septo de reactivo (etapa 616). La válvula 382 puede abrirse usando el sistema 51 de control de válvulas mediante láser (es decir, según los procesos resumidos en las figuras 12 y 14) para formar un vacío en el septo de válvula 386 de reactivo para poner la cámara de entrada 365 en comunicación fluida con la cámara 350 de detección por medio de una dirección aguas abajo.

Entonces, el disco 200 puede hacerse girar a la segunda velocidad (o perfil de velocidad) y la segunda aceleración (o perfil de aceleración), o una velocidad y/o aceleración superior que la segunda velocidad y aceleración, para transferir el reactivo a la cámara 350 de detección (etapa 618). Es decir, la velocidad de rotación y aceleración pueden ser suficientes para mover el reactivo hacia la vía de fluido 378 (es decir, suficiente para abrir la válvula capilar 380 y permitir que el reactivo se mueva a través de la misma), a través de la abertura formada en el septo 386, a través del canal de distribución 390 y hacia la cámara 350 de detección. Mientras tanto, cualquier fluido adicional (por ejemplo, gas) presente en la cámara 350 de detección puede desplazarse hacia el canal de equilibrio 355 a medida que se mueve el reactivo hacia la cámara 350 de detección. Esto se permite particularmente por realizaciones tales como el disco 300, debido a que cuando se hace girar el disco 300, cualquier líquido presente en la cámara 350 de detección (por ejemplo, la muestra) se fuerza contra el extremo más externo 352, de manera que cualquier líquido presente en la cámara 350 de detección se localizará radialmente hacia afuera de las ubicaciones en las cuales el canal de distribución 390 y el canal de equilibrio 355 se conectan a la cámara 350 de detección, de manera que puede producirse el intercambio de gas. Dicho de otro modo, cuando se hace girar el disco 300, el canal de distribución 390 y el canal de equilibrio 355 se conectan a la cámara 350 de detección en una ubicación que está aguas arriba (por ejemplo, radialmente hacia dentro) del nivel de fluido en la cámara 350 de detección.

La etapa 618 del proceso puede incluir además hacer funcionar uno o más módulos ópticos para realizar un escaneo adicional de la cámara 350 de detección para determinar si un material, o un volumen seleccionado de material, está presente en la cámara 350 de detección. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede obtenerse un escaneo de fondo, puede obtenerse un primer escaneo solo de muestra (o solo de reactivo) y después puede obtenerse un segundo escaneo de muestra + reactivo. Tal como se mencionó anteriormente, cualquiera o todos estos escaneos pueden incluir un escaneo a lo largo de todas las posiciones radiales de la cámara 350 de detección, en múltiples posiciones radiales discretas, o en una posición radial discreta. Además, la etapa de rotación usada para mover el reactivo a la cámara 350 de detección puede continuarse para su detección, el disco 300 puede detenerse y después rotarse nuevamente para su detección, o una combinación del mismo.

La rotación del disco 300 puede continuarse entonces según sea necesario para un esquema de reacción y detección deseado (etapa 620). Por ejemplo, ahora que el reactivo está presente en la cámara 350 de detección, la cámara 350 de detección puede calentarse a una temperatura necesaria para comenzar la transcripción inversa

(por ejemplo, 47 °C). El ciclado térmico adicional puede emplearse según sea necesario, tal como los ciclos de calentamiento y enfriamiento necesarios para el PCR, etc.

Pueden ejercerse varias fuerzas en materiales en el dispositivo 300 de procesamiento de muestra en diversas fases de procesamiento. Tal como resulta evidente por el esquema de velocidad y aceleración notificado en la figura 26 y descrito anteriormente, tales fuerzas pueden controlarse al menos parcialmente controlando los perfiles de aceleración y velocidades de rotación (por ejemplo, aceleración angular, notificada en rotaciones o revoluciones por segundo cuadrado (revoluciones/seg²) del dispositivo 300 de procesamiento de muestra. Algunas realizaciones pueden incluir:

(i) una primera velocidad y una primera aceleración que pueden usarse para medir fluidos en uno o más conjuntos de procesamiento 100 en un dispositivo de procesamiento de muestra y son insuficientes para provocar que los fluidos se muevan hacia las vías de fluido 128 de cualquier conjunto de procesamiento 100 en ese dispositivo de procesamiento de muestra;

(ii) una segunda velocidad y una primera aceleración que pueden usarse para mover un fluido hacia la vía de fluido 128 de al menos uno de los conjuntos de procesamiento 100 en un dispositivo de procesamiento de muestra (por ejemplo, en un conjunto de procesamiento 100 en el cual se ha abierto la válvula 132 de septo aguas abajo y se ha liberado el bloqueo de vapor en la cámara de válvula 134, mientras todavía se impide que los fluidos se muevan hacia las vías de fluido 128 de los conjuntos de procesamiento 100 restantes en los cuales no se ha abierto la válvula 132 de septo aguas abajo); y

(iii) una tercera velocidad y una segunda aceleración que pueden usarse para mover fluidos hacia las vías de fluido 128 de todos los conjuntos de procesamiento 100 en el dispositivo de procesamiento de muestra.

En algunas realizaciones, la primera velocidad puede ser no mayor de aproximadamente 1000 rpm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 975 rpm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 750 rpm, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 525 rpm. En algunas realizaciones, la "primera velocidad" puede incluir en realidad dos velocidades discretas, una para mover el material hacia el depósito de medición 118 y otra para medir entonces el material mediante el sobrellenado del depósito de medición 118 y permitiendo que el exceso se mueva hacia el depósito de residuo 120. En algunas realizaciones, la primera velocidad de transferencia puede ser de aproximadamente 525 rpm y la segunda velocidad de medición puede ser de aproximadamente 975 rpm. Ambas pueden producirse en la misma aceleración.

En algunas realizaciones, la primera aceleración puede ser no mayor de aproximadamente 75 revoluciones/seg², en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 50 revoluciones/seg², en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 30 revoluciones/seg², en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 25 revoluciones/seg², y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 20 revoluciones/seg². En algunas realizaciones, la primera aceleración puede ser de aproximadamente 24,4 revoluciones/se².

En algunas realizaciones, la segunda velocidad puede ser no mayor de aproximadamente 2000 rpm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 1800 rpm, en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 1500 rpm, y en algunas realizaciones, no mayor de aproximadamente 1200 rpm.

En algunas realizaciones, la segunda aceleración puede ser de al menos aproximadamente 150 revoluciones/seg², en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 200 revoluciones/seg², y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 250 revoluciones/seg². En algunas realizaciones, la segunda aceleración puede ser de aproximadamente 244 revoluciones/seg².

En algunas realizaciones, la tercera velocidad puede ser de al menos aproximadamente 3000 rpm, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 3500 rpm, en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 4000 rpm, y en algunas realizaciones, de al menos aproximadamente 4500 rpm. Sin embargo, en algunas realizaciones, la tercera velocidad puede ser la misma que la segunda velocidad, siempre que los perfiles de velocidad y aceleración sean suficientes para superar las fuerzas de capilaridad en las respectivas vías de fluido 128.

Debe observarse que el proceso 600 de la figura 26 puede emplearse en un carril 303 en un momento en el disco 300, o pueden cargarse y procesarse uno o más carriles simultáneamente según el proceso 600 de la figura 26.

Ejemplos

Ejemplo 1

El ejemplo 1 demostró la detección (de fluido) de muestra directa en cámaras de detección de un disco de desarrollo de canal.

Materiales:

Muestra: Medio de transporte universal Copan (UTM) para virus, clamidia, micoplasma y ureaplasma, tubo de 3,0 ml, número de pieza 330C, lote 39P505 (Copan Diagnostics, Murrietta, GA).

Equipo:

Un "disco de desarrollo de canal", descrito anteriormente y mostrado en la figura 23, disponible de 3M Company de St. Paul, MN, se usó como el dispositivo de procesamiento de muestra o "disco" en este ejemplo.

Un modelo ciclador integrado 3954, disponible de 3M Company de St. Paul, MN se usó con el disco de desarrollo de canal como el sistema de procesamiento de muestra o "instrumento" en este ejemplo. El instrumento contuvo un módulo FAM (LED azul, filtro de excitación de 475 nm, filtro de detección de 520 nm).

Procedimiento para análisis de detección de fluido de muestra en un disco de desarrollo de canal:

1. Se agregó un disco de desarrollo de canal vacío al instrumento ciclador integrado.
2. Se realizó autoguiado láser según el método descrito anteriormente con respecto a la figura 14.
3. Se realizó escaneo de fondo de todas las cámaras de detección; grúa de pórtico inicial=4000 a grúa de pórtico final=8000; tamaño de etapa=100; temperatura de punto de ajuste=25°C, usando el módulo FAM.
4. Se detuvo el disco y se retiró el disco del instrumento.
5. Se agregaron diversas cantidades de muestra UTM a diferentes carriles en el disco:
 - a. Carril 5: 5 µL de medio de transporte
 - b. Carril 6: 10 µL de medio de transporte
 - c. Carril 7: 15 µL de medio de transporte
 - d. Carril 8: 20 µL de medio de transporte
6. Se reemplazó el disco cargado nuevamente en el instrumento.
7. Se realizó autoguiado láser, nuevamente según el método descrito anteriormente con respecto a la figura 14.
8. Se cargó fluido en las cámaras de detección por medio de rotación del disco, según el siguiente esquema de rotación: 5 ciclos de
 - a. Acelerar a 4500 rpm a una aceleración de 244 revoluciones/seg².
 - b. Mantener a 4500 durante 1 seg.
 - c. Desacelerar a 750 rpm a una desaceleración de 244 revoluciones/seg².
 - d. Mantener a 750 rpm durante 1 seg.
9. Se realizó escaneo de detección de muestra; grúa de pórtico inicial=4000 a grúa de pórtico final=9000; tamaño de etapa=100; temperatura de punto de ajuste=25°C, usando el módulo FAM.

Véase la figura 27: 5µL de UTM en la cámara de detección del carril n.º 5

Véase la figura 28: 10µL de UTM en la cámara de detección del carril n.º 6

Véase la figura 29: 15µL de UTM en la cámara de detección del carril n.º 7

Véase la figura 30: 20µL de UTM en la cámara de detección del carril n.º 8

Las figuras 27-30 representan resultados de detección de meniscos para muestras de 5 µL, 10 µL, 15 µL y 20 µL, respectivamente. Cada una de las representaciones es un escaneo de intensidad retrodispersada (unidades arbitrarias) frente a la posición de grúa de pórtico, moviéndose la grúa de pórtico radialmente hacia dentro, de manera que la posición de grúa de pórtico aumenta a medida que la grúa de pórtico se mueve desde una posición radialmente hacia fuera hasta una posición radialmente hacia dentro. El menisco provocó una refracción del rayo

de luz de excitación y en la intensidad retrodispersada, lo cual apareció como una depresión entre las posiciones de grúa de pórtico 6000-7000. La medición más grande y más fiable se adquirió en el módulo FAM. La magnitud de las depresiones varió de 10-15% a partir del valor del escaneo de fondo. Los resultados para 5 µL de muestra, mostrados en la figura 27, indicaron que a este nivel bajo de fluido, el menisco no puede detectarse de manera fiable. Sin embargo, a niveles de fluido de muestra de 10 µL, 15 µL y 20 µL, el menisco puede detectarse.

Ejemplo 2

El ejemplo 2 fue la determinación de la posición de grúa de pórtico óptima y el umbral para detectar automáticamente una muestra de 10 µL en un disco de complejidad moderada.

Materiales:

Muestra: Medio de transporte universal Copan (UTM) para virus, clamidia, micoplasma y ureaplasma, tubo de 3,0 ml, número de pieza 330C, lote 39P505 (Copan Diagnostics, Murrietta, GA).

Equipo:

Un instrumento ciclador integrado, modelo 3954, que contiene un módulo FAM (LED azul, filtro de excitación de 475 nm, filtro de detección de 520 nm), disponible de 3M Company de St. Paul, MN, y dos "discos de complejidad moderada", descritos anteriormente y mostrados en las figuras 16-22, disponibles como producto n.º 3958 de 3M Company de St. Paul, MN, se usaron como el dispositivo de procesamiento de muestra o "disco" en este ejemplo. El primer disco, que representa el caso de la "muestra presente", se cargó con 50 µL de UTM en el puerto de muestra de los carriles 1-8. El segundo disco, que representa el caso de la "muestra ausente", no se cargó con cualquier material. Ambos discos se procesaron de manera idéntica con el siguiente procedimiento:

1. Se colocó el disco en el instrumento ciclador integrado.

2. Se realizó la medición: El disco se hizo girar a 525 rpm con una aceleración de 24,4 revoluciones/seg², se mantuvo durante 5 segundos, después se hizo girar a 975 rpm con una aceleración de 24,4 revoluciones/seg² y se mantuvo durante 5 segundos.

3. Se realizó autoguiado láser, según el proceso mostrado en la figura 14 y descrito anteriormente. El láser usado fue un diodo de láser de densidad de alta potencia, número de pieza SLD323V, disponible de Sony Corporation, Tokio, Japón.

4. Se realizó escaneo de fondo de las cámaras de detección como una función de la posición de grúa de pórtico (grúa de pórtico inicial = 4000, grúa de pórtico final = 9000, tamaño de etapa = 100) usando el módulo FAM.

5. Se detuvo el motor y se abrieron las válvulas de muestra con un pulso láser a 2 segundos a 800 milivatios (mW), según el proceso mostrado en la figura 12 y descrito anteriormente.

6. Se transfirió la muestra a las cámaras de detección haciendo girar el disco a 1800 rpm con una aceleración de 24,4 revoluciones/seg² y se mantuvo durante 10 segundos.

7. Se escanearon las cámaras de detección como una función de la posición de grúa de pórtico, usando el módulo FAM; grúa de pórtico inicial = 4000, grúa de pórtico final = 9000, tamaño de etapa = 100.

Para cada cámara de detección en cada disco, el porcentaje de cambio de la señal a partir del fondo se calculó como una función de la posición de grúa de pórtico para el módulo FAM. Una porción de los datos en las diferentes posiciones de grúa de pórtico se muestran en la tabla 1 a continuación. Cada cámara de detección en el disco 1 (muestra presente) tuvo el cambio más grande de señal en la posición de grúa de pórtico 5900. Cada cámara de detección en el disco 2 (muestra ausente) tuvo un porcentaje de cambio insignificante en la posición de grúa de pórtico 5900; en efecto un porcentaje de cambio insignificante en todas las posiciones de grúa de pórtico. El promedio y desviaciones estándares de los datos a partir de cada disco se calculó y se muestra en las tablas 1 y 2, a continuación.

TABLA 1 EJEMPLO 1 Disco 1 "Muestra presente"

Cámara de detección	Cambio de 5500 % de grúa de pórtico	Cambio de 5700 % de grúa de pórtico	Cambio de 5900 % de grúa de pórtico	Cambio de 6100 % de grúa de pórtico	Cambio de 6300 % de grúa de pórtico
1	6,960	11,149	10,631	8,857	2,209
2	5,163	11,073	9,973	8,348	4,544

Cámara de detección	Cambio de 5500 % de grúa de pórtico	Cambio de 5700 % de grúa de pórtico	Cambio de 5900 % de grúa de pórtico	Cambio de 6100 % de grúa de pórtico	Cambio de 6300 % de grúa de pórtico
3	6,313	11,801	13,427	11,158	4,362
4	8,702	13,634	15,807	13,501	6,661
5	7,597	13,229	12,334	10,111	4,197
6	5,860	12,138	12,736	10,953	4,114
7	6,077	10,364	11,266	9,229	1,095
8	6,395	12,319	12,208	9,661	3,010
promedio	6,633	11,963	12,298	10,227	3,774
desv est	1,105	1,108	1,814	1,641	1,681

TABLA 2 EJEMPLO 1 Disco 2 "Muestra ausente"

Cámara de detección	Cambio de 5500 % de grúa de pórtico	Cambio de 5700 % de grúa de pórtico	Cambio de 5900 % de grúa de pórtico	Cambio de 6100 % de grúa de pórtico	Cambio de 6300 % de grúa de pórtico
1	0,180	0,220	0,201	0,017	0,947
2	0,309	0,954	1,134	0,915	0,985
3	1,595	2,079	1,411	1,275	0,939
4	0,991	2,122	1,360	0,888	0,073
5	2,578	2,177	1,384	0,981	0,150
6	0,229	1,472	0,803	0,903	0,067
7	0,826	0,510	0,763	0,739	0,694
8	0,752	0,200	0,377	0,062	1,036
promedio	0,933	1,217	0,929	0,722	0,611
desv est	0,815	0,857	0,470	0,448	0,439

5

Los datos muestran una diferencia significativa entre los discos de muestra presente y muestra ausente. Un valor de umbral para detectar automáticamente la presencia de una muestra en un ensayo clínico en la posición de grúa de pórtico óptima de 5900 se calculó sustrayendo 3 desviaciones estándares a partir del valor promedio del porcentaje de cambio en la posición de grúa de pórtico 5900, para el disco 1. El valor de umbral calculado fue

10

$12,298 - (3 \times 1,814) = 6,85$.

Ejemplo 3

15

El ejemplo 3 demostró dos enfoques de detección de fluido diferentes en un disco de complejidad moderada con una mezcla maestra de reactivo fluorescente.

Materiales:

20

Muestra: Medio de transporte universal Copan (UTM) para virus, clamidia, micoplasma y ureaplasma, tubo de 3,0 ml, número de pieza 330C, lote 39P505 (Copan Diagnostics, Murrieta, GA).

25

Mezcla maestra de reactivo: Tampón de PCR 10X de Applied Biosystems (Foster City, CA), número de pieza 4376230, número de lote 1006020, diluido a 1X con agua libre de nucleasa, salpicado con colorante de referencia ROX, Invitrogen (Carlsbad, CA) número de pieza 12223-012, número de lote 786140. La concentración de colorante final fue de 800 nM.

Equipo:

30

Un "disco de complejidad moderada", descrito anteriormente y mostrado en las figuras 16-22, disponible como el n.º de producto 3958 de 3M Company de St. Paul, MN, se usó como el dispositivo de procesamiento de muestra o "disco" en este ejemplo.

Un modelo ciclador integrado 3954, con módulo FAM (véanse los ejemplos 1 y 2) y módulo CFR610 (LED amarillo, filtro de excitación de 580 nm y filtro de emisión de 610 nm), disponible de 3M Company de St. Paul, MN, se usó

como el sistema de procesamiento de muestra o "instrumento" en este ejemplo.

Procedimiento para detección de fluido total y muestra en el disco de complejidad moderada:

- 5 1. Se cargó cada carril del disco de la siguiente manera:

TABLA 3

Carril	Entrada de muestra	Entrada de reactivo
1	50 µL de UTM	Vacío
2	50 µL de UTM	Vacío
3	Vacío	50 µL de tampón de PCR con ROX
4	Vacío	50 µL de tampón de PCR con ROX
5	50 µL de UTM	50 µL de tampón de PCR con ROX
6	50 µL de UTM	50 µL de tampón de PCR con ROX
7	Vacío	Vacío
8	Vacío	Vacío

- 10 2. Se colocó el disco cargado sobre el instrumento.

3. Se midieron los fluidos de reactivo y muestra (10 µL de muestra y 40 µL de reactivo) en los depósitos de medición mediante el siguiente procedimiento: el disco se hizo girar a 525 rpm con una aceleración de 24,4 revoluciones/seg², se mantuvo durante 5 segundos, después se hizo girar a 975 rpm con una aceleración de 24,4 revoluciones/seg² y se mantuvo durante 5 segundos.

4. Se realizó autoguiado láser, según el proceso mostrado en la figura 14 y descrito anteriormente. El láser usado fue un diodo de láser de densidad de alta potencia, número de pieza SLD323V, disponible de Sony Corporation, Tokio, Japón.

5. Se realizó escaneo de fondo de las cámaras de detección como una función de la posición de grúa de pórtico (grúa de pórtico inicial = 4000, grúa de pórtico final = 9000, tamaño de etapa = 100) usando el módulo FAM.

6. Se detuvo el motor y se abrieron las válvulas de septo de muestra con un pulso láser a 2 segundos a 800 mW, según el proceso mostrado en la figura 12 y descrito anteriormente.

7. Se transfirió la muestra UTM a las cámaras de detección haciendo girar el disco a 1800 rpm con una aceleración de 24,4 revoluciones/seg² y se mantuvo durante 10 segundos.

8. Se escanearon las cámaras de detección como una función de la posición de grúa de pórtico, usando el módulo FAM; grúa de pórtico inicial = 4000, grúa de pórtico final = 9000, tamaño de etapa = 100.

9. Se detuvo el motor y se abrieron las válvulas de septo de reactivo con un pulso láser a 2 segundos a 800 mW, según el método descrito anteriormente con respecto a la figura 12.

10. Se transfirió el tampón de PCR + reactivo ROX a las cámaras de detección haciendo girar el disco a 2250 rpm con una aceleración de 244 revoluciones/seg² y se mantuvo durante 10 segundos.

11. Se escanearon las cámaras de detección como una función de la posición de grúa de pórtico usando el módulo CFR610 (grúa de pórtico inicial = 4000, grúa de pórtico final = 9000, tamaño de etapa = 100).

Enfoque 1: Detección de meniscos solo de muestra usando el módulo FAM

Después de que se transfiriese la muestra a la cámara de detección (etapa 7), los datos recolectados en la etapa 8 se usaron para calcular el porcentaje de cambio en la intensidad retrodispersada al nivel de menisco en la posición de grúa de pórtico 5900. El umbral de 6,85 para detectar automáticamente la presencia de la muestra en la cámara de detección, determinada en el ejemplo 2, se aplicó a los resultados de porcentaje de cambio mostrados en la tabla 4. La presencia y ausencia de muestra en la cámara de detección se determinaron exactamente tal como se muestra por los resultados en la tabla 4.

TABLA 4. Detección de menisco de muestra, módulo FAM, posición de grúa de pórtico 5900

N.º de carril	Contenido de cámara de detección después de la etapa 8	% de cambio de intensidad retrodispersada	¿% de cambio mayor de 6,85?
1	10 µL de UTM	12,060	Sí
2	10 µL de UTM	10,995	Sí
3	vacío	3,197	No
4	vacío	2,962	No
5	10 µL de UTM	11,516	Sí
6	10 µL de UTM	10,549	Sí
7	Vacío	0,947	No
8	Vacío	1,684	No

Enfoque 2: Detección de fluido total (muestra + reactivo) usando el módulo CFR610

Los datos para el módulo CFR610 adquiridos de la etapa 11 se procesaron para una detección de nivel total de fluido. En este caso, la señal fue fluorescencia a partir del colorante ROX en el tampón. No hubo señal en las cámaras de detección vacías y solo de muestra. La señal detectada solo del reactivo (tampón de PCR + ROX) alcanzó su máximo superior y una posición de grúa de pórtico inferior con respecto a los casos de muestra + reactivo debido al efecto de dilución de 10 µL de muestra que se agregaron a los 40 µL de tampón, y alcanzando el volumen superior más cercano al borde interno de las cámaras de detección. La figura 31 ilustra este ejemplo, mostrando, por ejemplo, el % de aumento grande para las cámaras de detección 3 y 5 en comparación con las cámaras de detección 1 y 7. Los carriles 2, 4, 6 y 8 se omitieron en la figura 31, puesto que fueron réplicas de los carriles 1, 3, 5 y 7, respectivamente.

Una serie de discos con cámaras de detección que contiene ya sea (i) el tampón de PCR + ROX o (ii) tampón de PCR + ROX y muestra se usaron para determinar la posición de grúa de pórtico óptima y el umbral para delinear los casos de cámaras de reactivo frente a reactivo + muestra, siguiendo un proceso similar al del ejemplo 2. La posición de grúa de pórtico óptima se determinó como la posición en la cual hubo la mayor diferencia en la señal entre las cámaras solo de reactivo y las cámaras de reactivo + muestra. La posición de grúa de pórtico óptima se determinó que era de 7600 y el umbral se determinó que era de 1398%. En una posición de grúa de pórtico de 7600 y usando un umbral de 1398%, la presencia de fluido total de 50 µL en las cámaras de detección 3 y 4 se detectó de manera precisa. Las cámaras de detección 1 y 2 que contienen 10 µL de muestra (UTM) solo; las cámaras de detección 3 y 4 que contienen 40 µL de reactivo (tampón de PCR + ROX) solo; y las cámaras de detección vacías 7 y 8 tienen todos valores de porcentaje de cambio por debajo del umbral de 1398 y de este modo se determinó que no tenían el nivel de fluido total correcto. La tabla 5 muestra los resultados de aplicar el enfoque de detección de nivel de fluido total en el disco en el ejemplo 3 usando la posición de grúa de pórtico = 7600.

TABLA 5. Detección de nivel de fluido total usando fluorescencia, CFR610, Pórtico 7600

N.º de carril	Contenido de cámara de detección después de la etapa 11	% de cambio de intensidad retrodispersada	¿% de cambio mayor de 1398?
1	10 µL de muestra de UTM	6,093	No
2	10 µL de muestra de UTM	8,428	No
3	40 µL de tampón	125,765	No
4	40 µL de tampón	611,584	No
5	10 µL de muestra de UTM + 40 µL de tampón	2731,890	Sí
6	10 µL de muestra de UTM + 40 µL de tampón	2608,653	Sí
7	Vacío	9,336	No
8	Vacío	4,572	No

Las realizaciones descritas anteriormente e ilustradas en las figuras se presentan solo a modo de ejemplo y no están destinadas a limitar los conceptos y principios de la presente divulgación. Como tal, un experto habitual en la técnica apreciará que son posibles diversos cambios en los elementos y su configuración y disposición sin apartarse del alcance de la presente divulgación tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Varias características y aspectos de la presente divulgación se exponen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para procesar dispositivos de procesamiento de muestra, comprendiendo el sistema:
5 un dispositivo (300) de procesamiento de muestra que comprende una cámara (350) de detección; y
un motor (126) configurado para hacer girar el dispositivo (300) de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación (A);
10 caracterizado por un módulo (48, 52, 56) óptico situado de manera operativa con respecto al dispositivo (300) de procesamiento de muestra y configurado para emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en la cámara (350) de detección del dispositivo (300) de procesamiento de muestra, mientras se hace girar el dispositivo (300) de procesamiento de muestra.
15 2. Método para procesar dispositivos de procesamiento de muestra realizados en el sistema según la reivindicación 1, comprendiendo el método:
proporcionar un dispositivo (300) de procesamiento de muestra que comprende una cámara (350) de
20 detección; y
hacer girar el dispositivo (300) de procesamiento de muestra alrededor de un eje de rotación (A);
caracterizado porque el método comprende, además, emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de
25 detección para determinar si un volumen seleccionado de material está presente en la cámara (350) de detección, mientras se hace girar el dispositivo (300) de procesamiento de muestra.
3. Método según la reivindicación 2, en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección en una posición seleccionada para
30 determinar si el material está presente en la posición seleccionada.
4. Método según la reivindicación 2 o 3, en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección para que una propiedad
35 óptica de una muestra determine si está presente un volumen seleccionado de la muestra en la cámara (350) de detección.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde la cámara (350) de detección incluye un límite (351) interno localizado más cerca del eje de rotación (A), y en donde emitir impulsos ópticamente
40 a la cámara (350) de detección incluye emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección en una posición de grúa de pórtico cercana al límite (351) interno de la cámara (350) de detección.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección para un menisco.
45 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye
emitir una señal (49) electromagnética hacia la cámara (350) de detección, y
50 obtener un escaneo detectando reflexión retrodispersada de la señal (49) electromagnética, después de emitir la señal (49) electromagnética hacia la cámara (350) de detección.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye
55 emitir una señal (49) electromagnética hacia la cámara (350) de detección, y
obtener un escaneo detectando fluorescencia emitida por un material en la cámara (350) de detección, después de emitir la señal (49) electromagnética hacia la cámara (350) de detección.
60 9. Método según la reivindicación 7 u 8, en donde obtener un escaneo incluye:
obtener un primer escaneo de fondo de la cámara (350) de detección,
65 obtener un segundo escaneo de la cámara (350) de detección después de colocar una muestra en la cámara (350) de detección, y

comparar el primer escaneo de fondo con el segundo escaneo para determinar si se localiza un volumen seleccionado de la muestra en la cámara (350) de detección.

- 5 10. Método según la reivindicación 9, en donde comparar el primer escaneo de fondo con el segundo escaneo para determinar si se localiza un volumen seleccionado de la muestra en la cámara (350) de detección incluye determinar si existe un cambio de umbral entre el primer escaneo de fondo y el segundo escaneo.
- 10 11. Método según la reivindicación 10, que comprende además proporcionar un módulo (48, 52, 56) óptico situado de manera operativa con respecto al dispositivo (300) de procesamiento de muestra en una grúa de pórtico (60), en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección con el módulo (48, 52, 56) óptico en una pluralidad de posiciones radiales, con respecto al eje de rotación (A).
- 15 12. Método según la reivindicación 11, que comprende además:

determinar una posición radial en la cual se encuentra un cambio de umbral entre el primer escaneo de fondo y el segundo escaneo; y

20 usar la posición radial para determinar el volumen de la muestra que se localiza en la cámara (350) de detección.
- 25 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3-11, que comprende además proporcionar un módulo (48, 52, 56) óptico situado de manera operativa con respecto al dispositivo (300) de procesamiento de muestra en una grúa de pórtico (60), y en donde emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección incluye emitir impulsos ópticamente a la cámara (350) de detección con el módulo (48, 52, 56) óptico en una pluralidad de posiciones de grúa de pórtico.
- 30 14. Método según la reivindicación 13, en donde cada una de la pluralidad de posiciones de grúa de pórtico se asocia con una cantidad de material, y comprendiendo además:

detectar una señal de umbral en una posición de grúa de pórtico; y

35 correlacionar la posición de grúa de pórtico a una cantidad de material que está presente en la cámara (350) de detección.
- 40 15. Método según la reivindicación 13 o 14, en donde la pluralidad de posiciones de grúa de pórtico incluye diferentes posiciones radiales en la cámara (350) de detección, en relación con el eje de rotación (A).

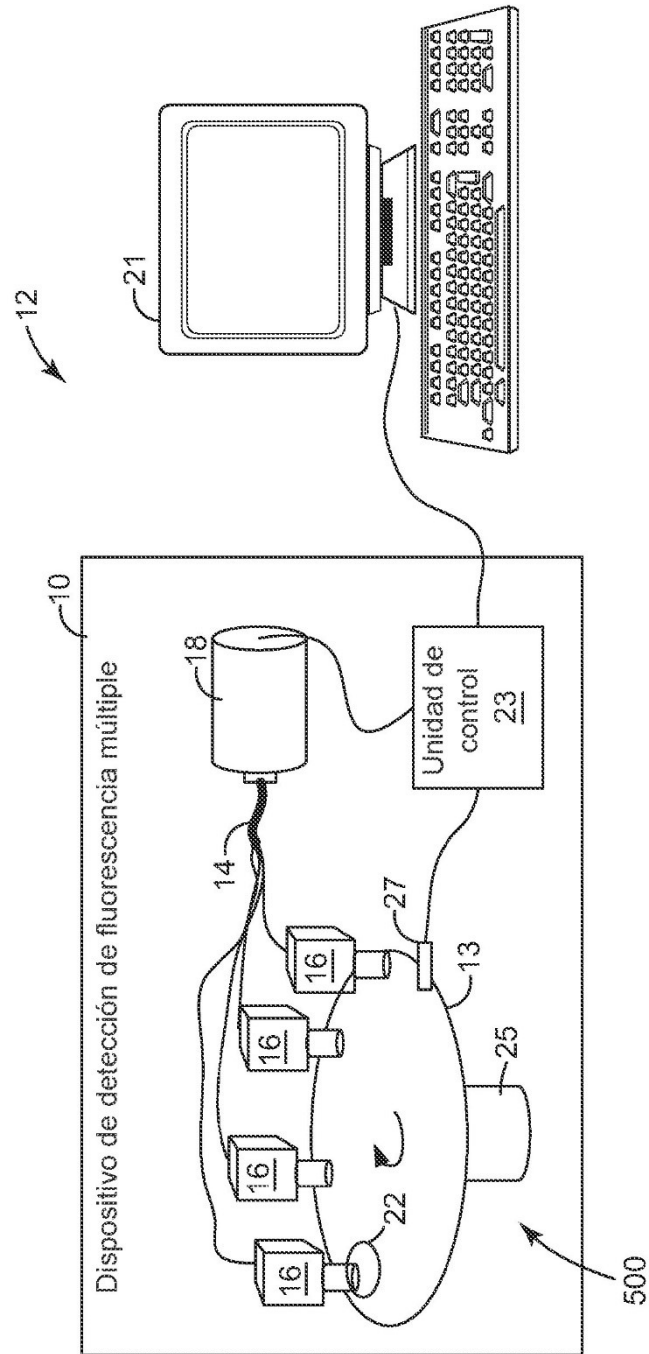


Fig. 1

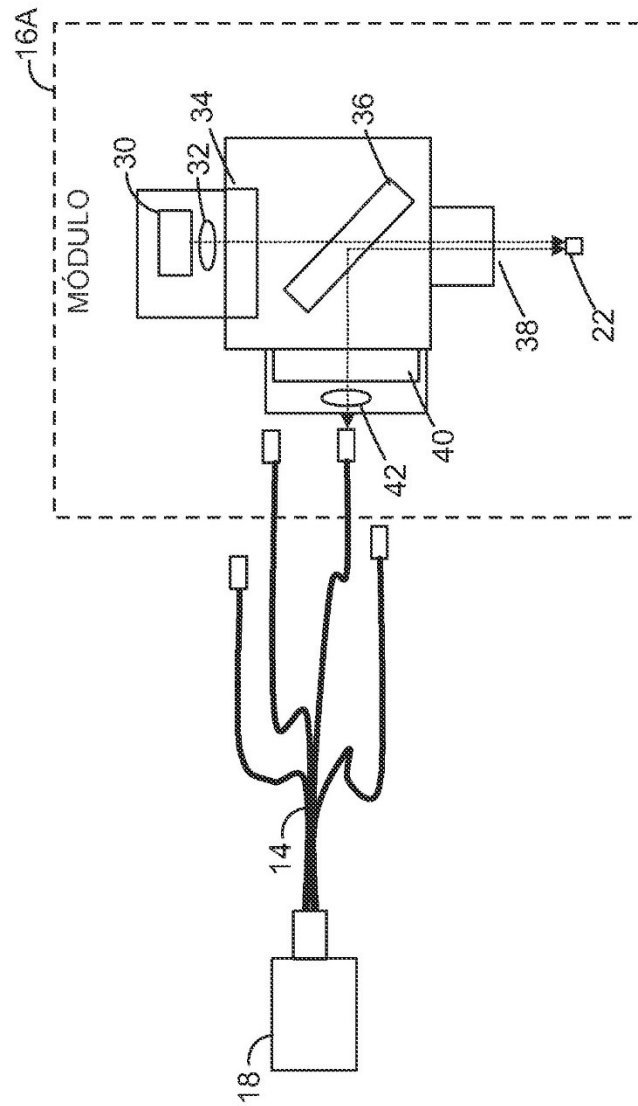


Fig. 2

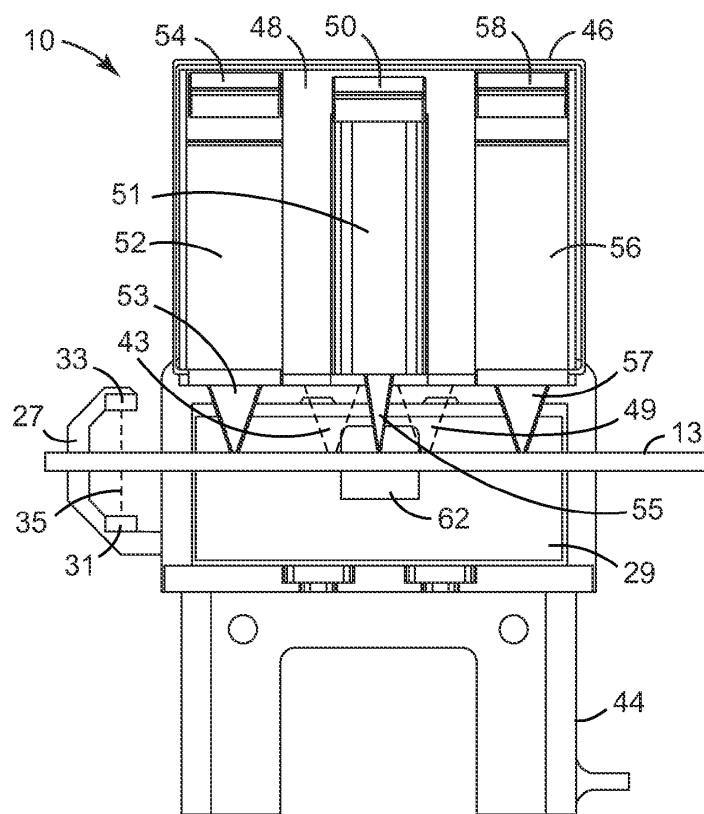


Fig. 3

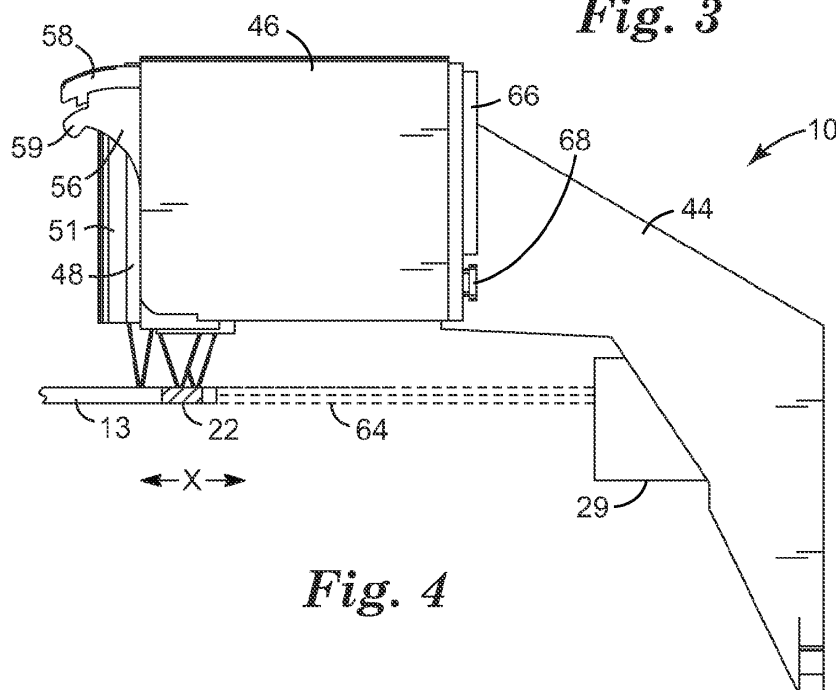
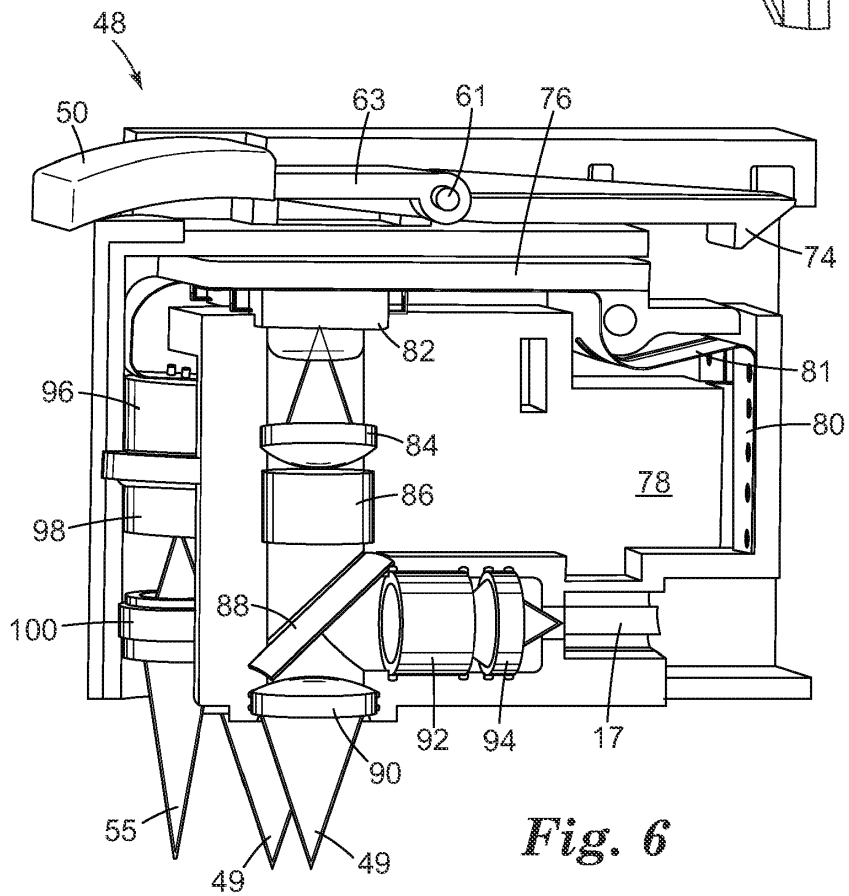
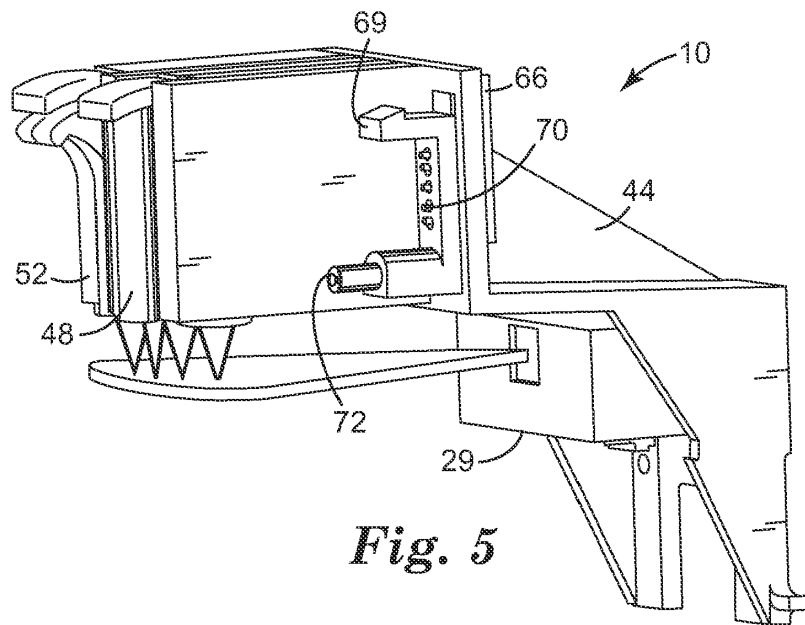
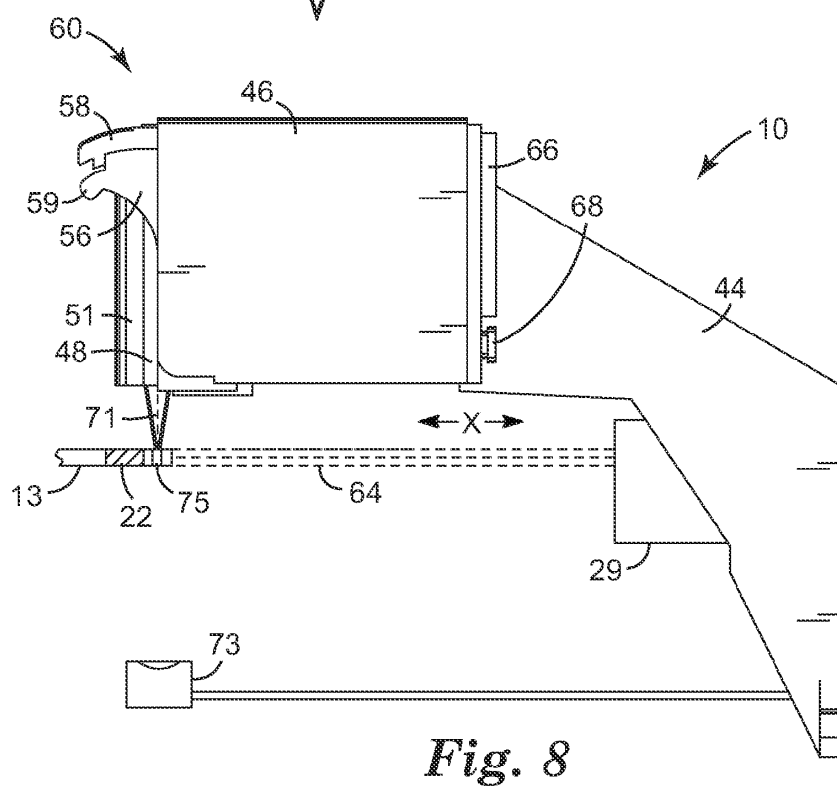
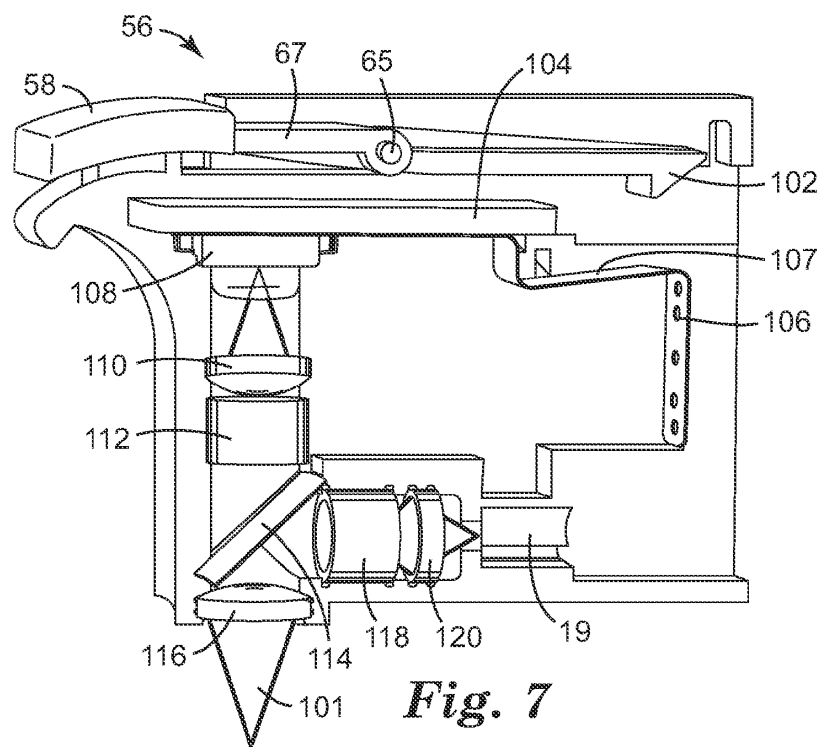


Fig. 4





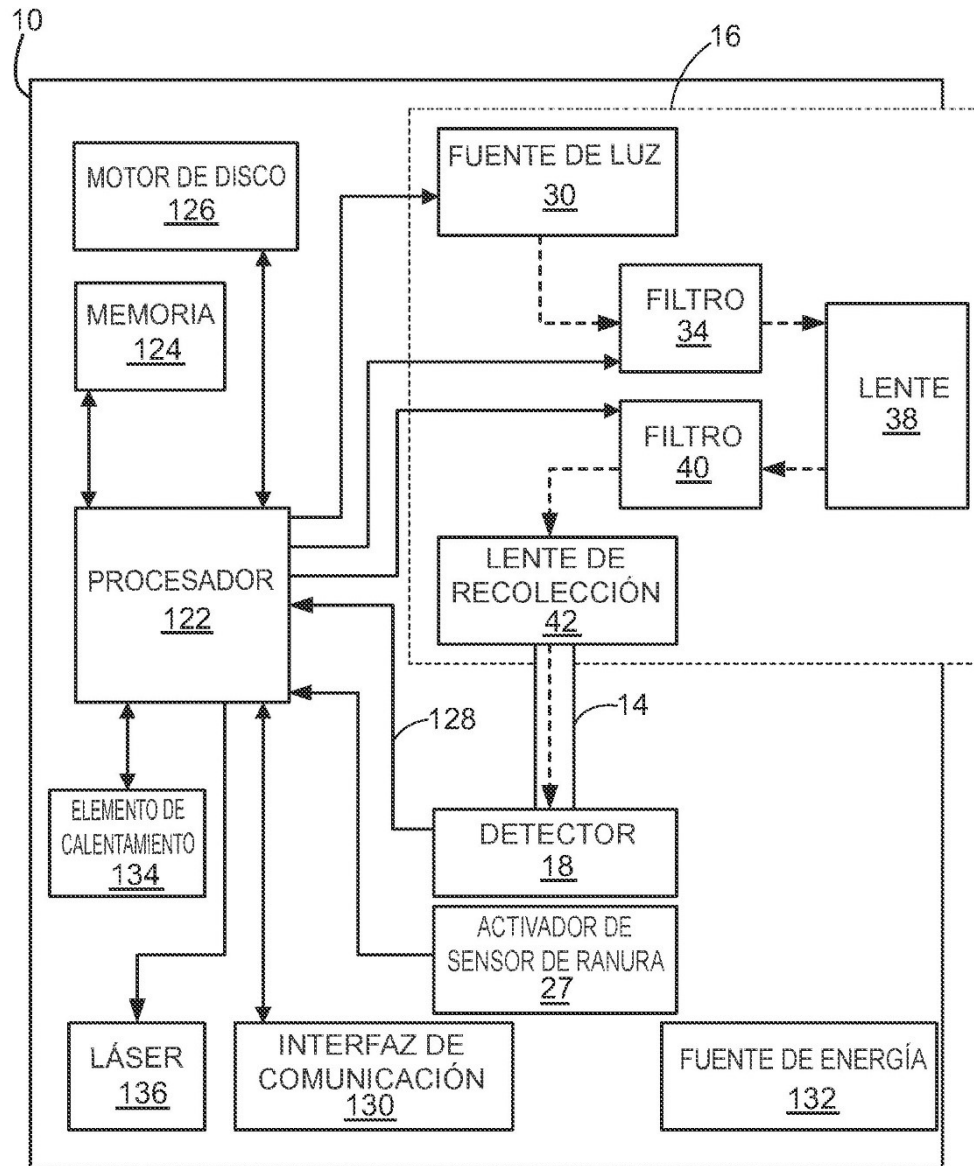


Fig. 9

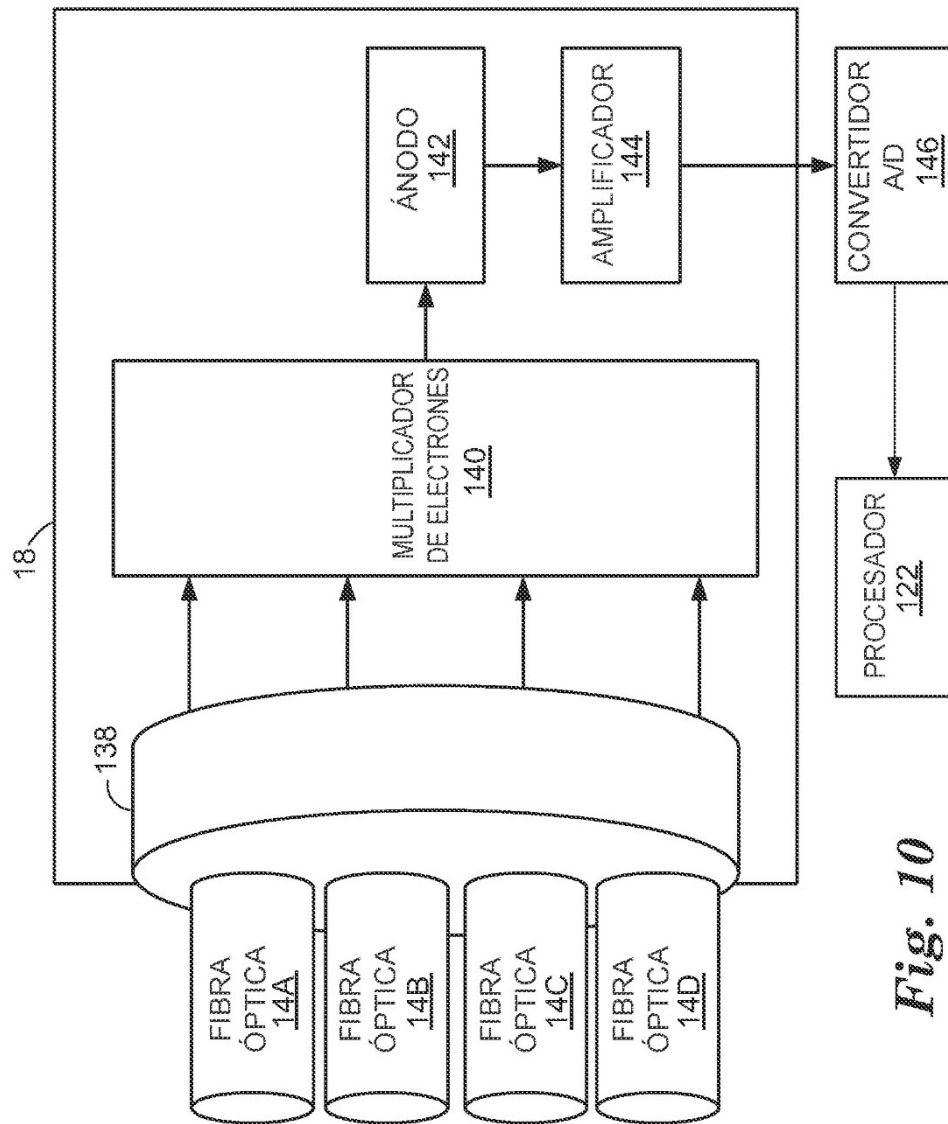
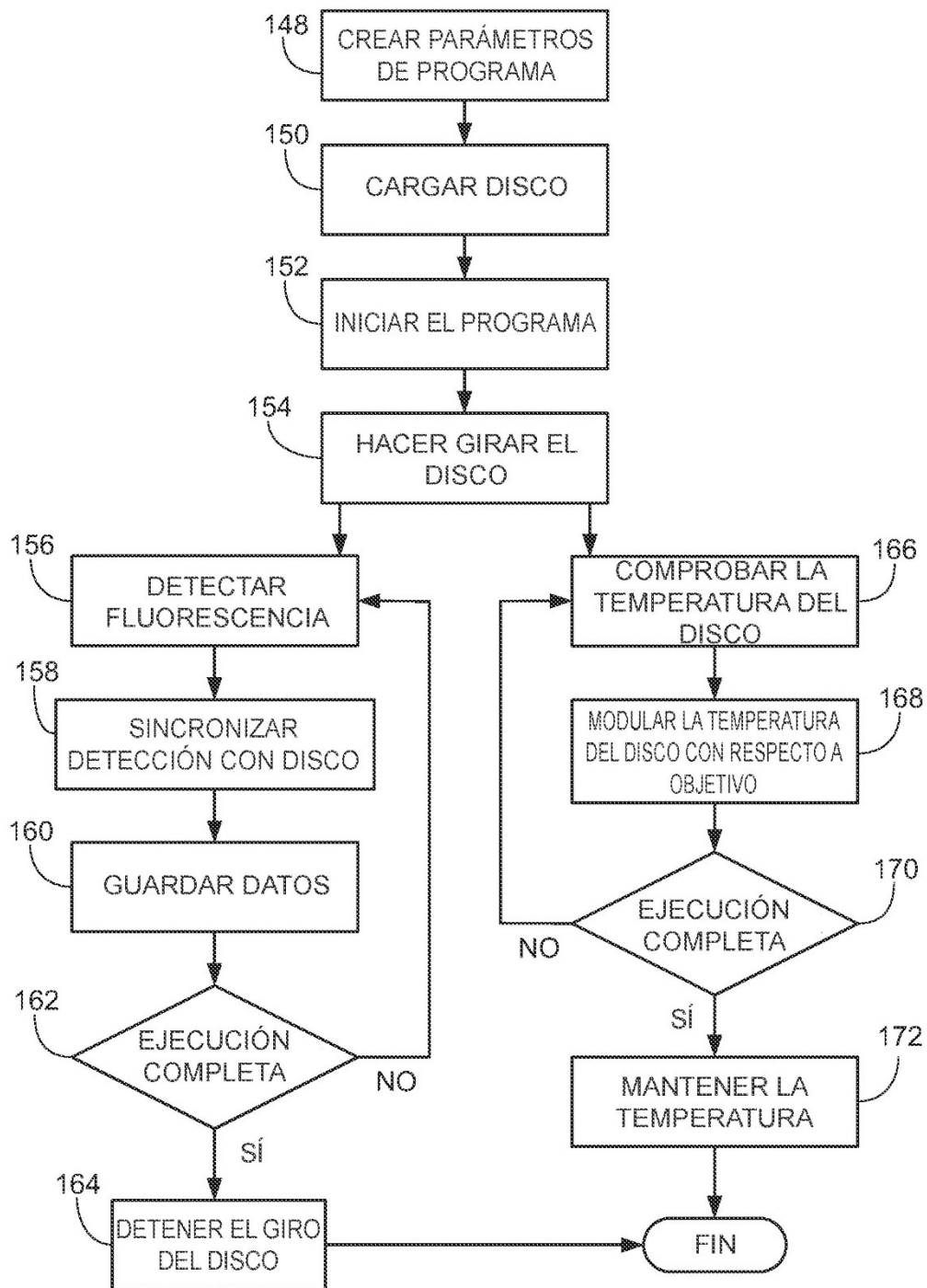


Fig. 10

*Fig. 11*

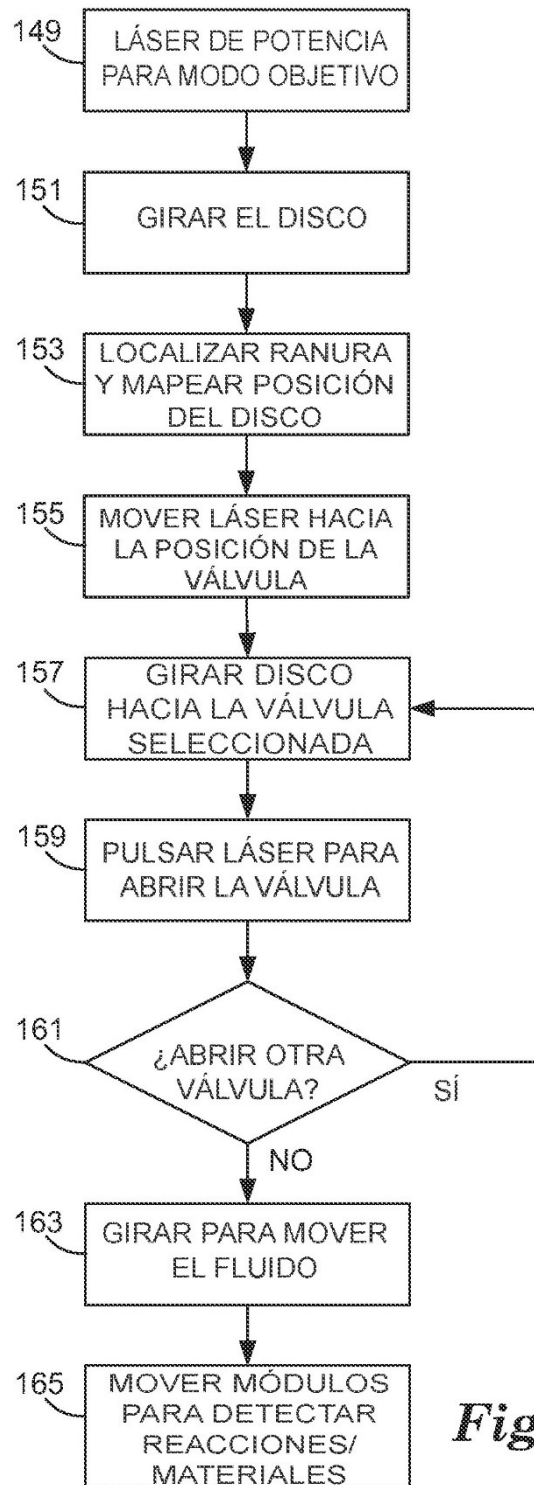


Fig. 12

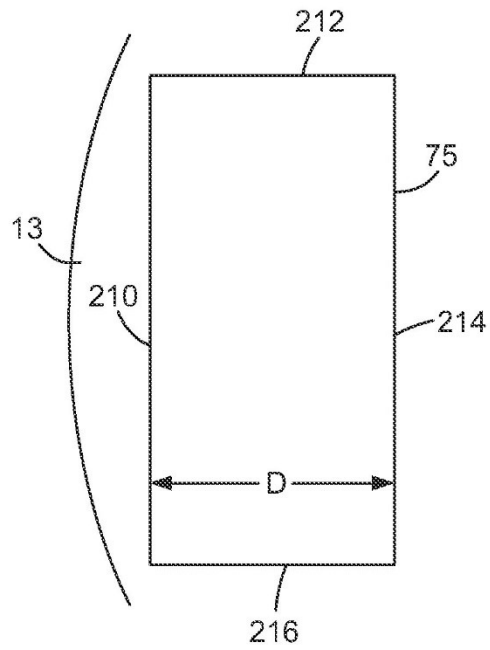


Fig. 13A

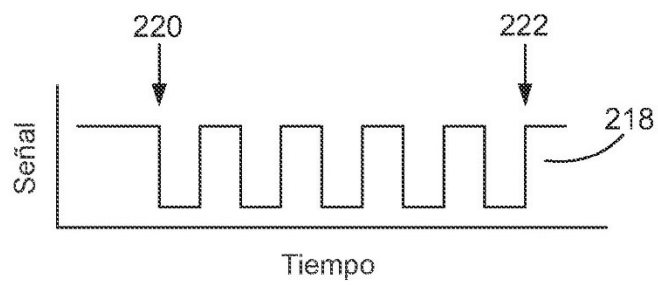


Fig. 13B

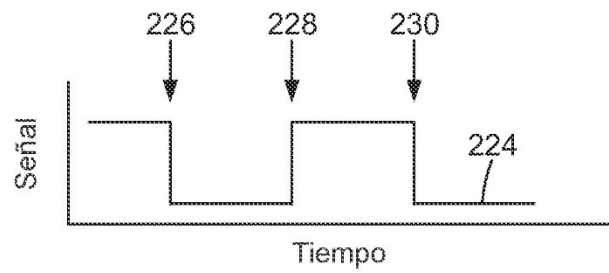
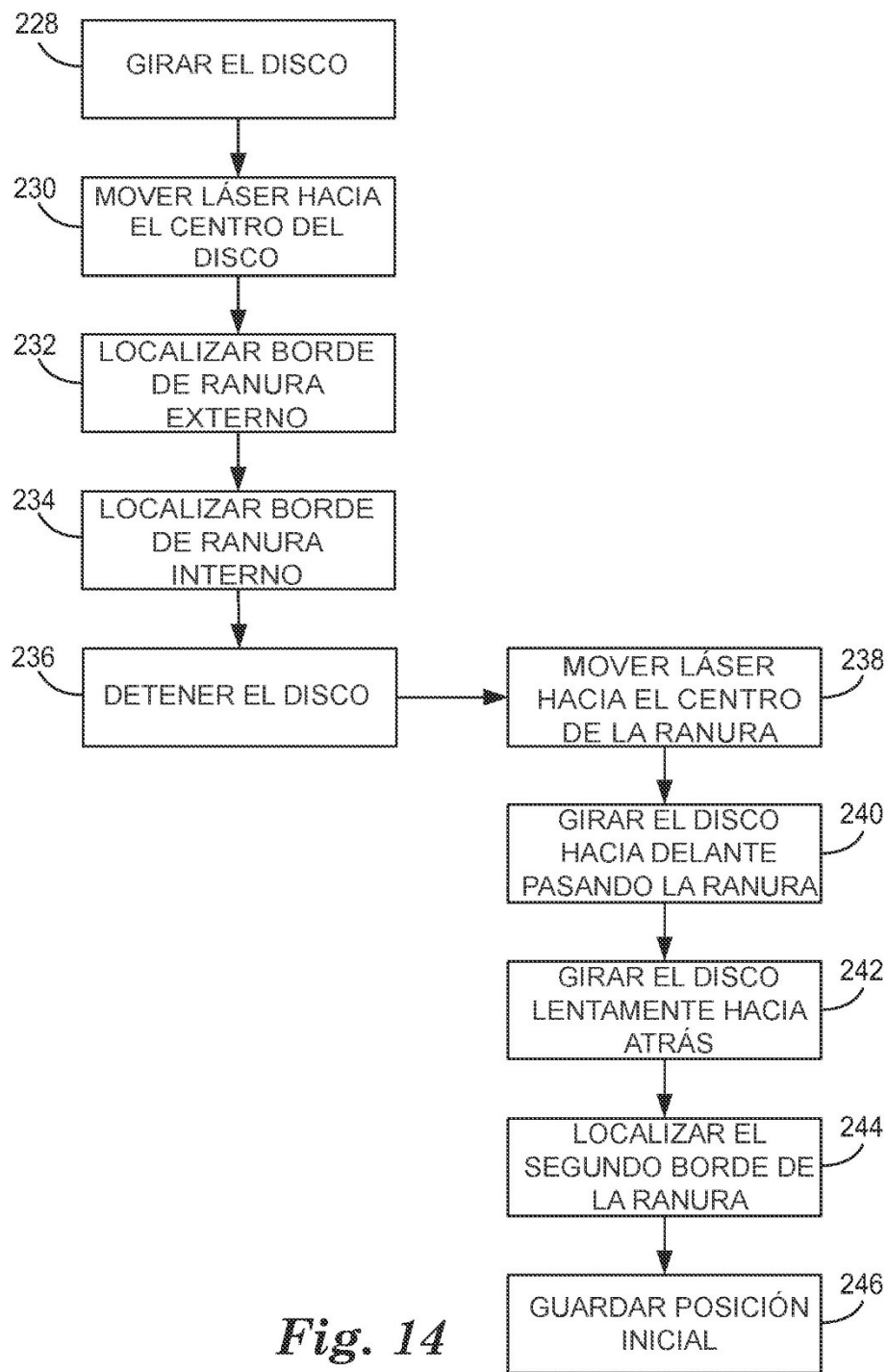


Fig. 13C

*Fig. 14*

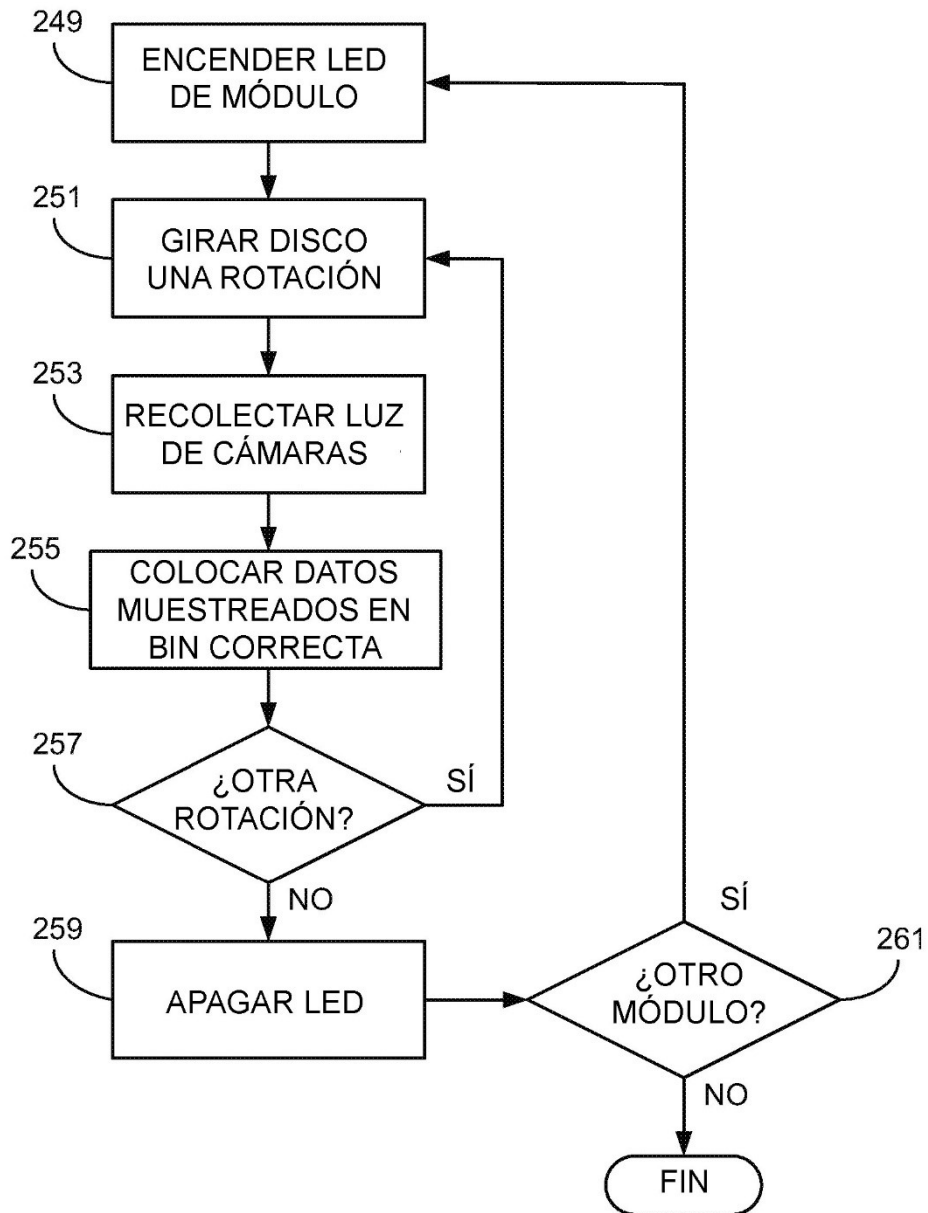
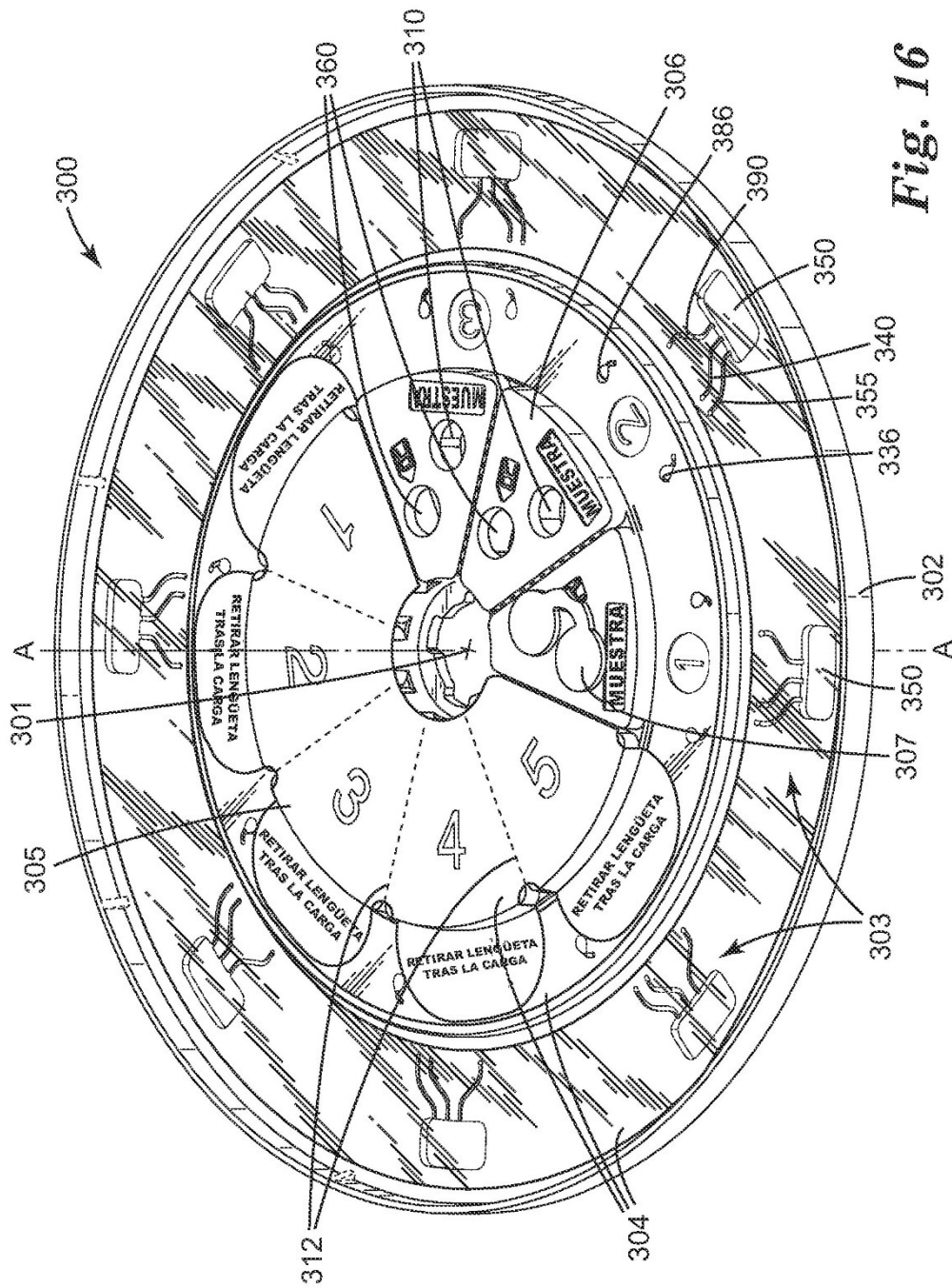
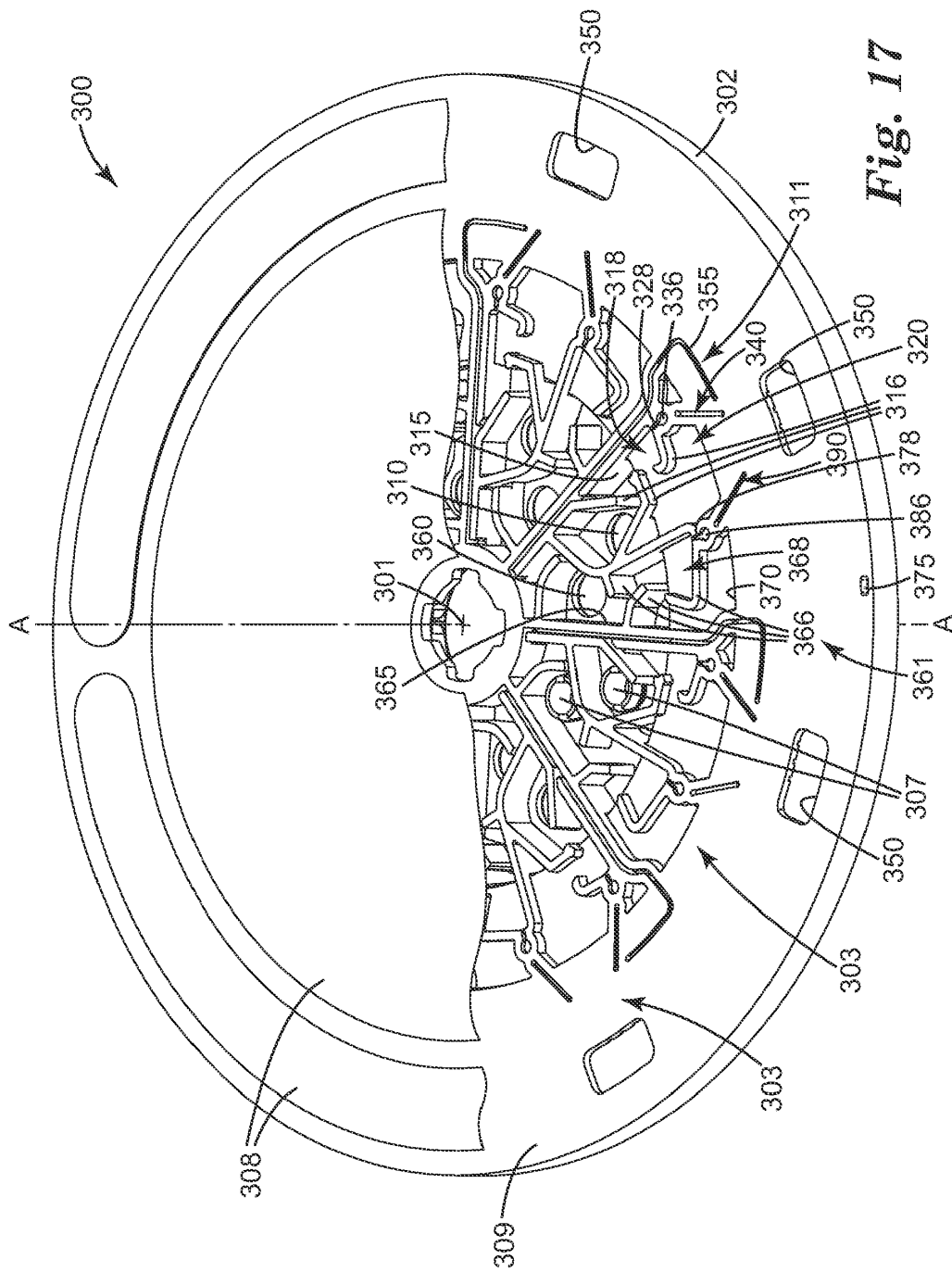


Fig. 15





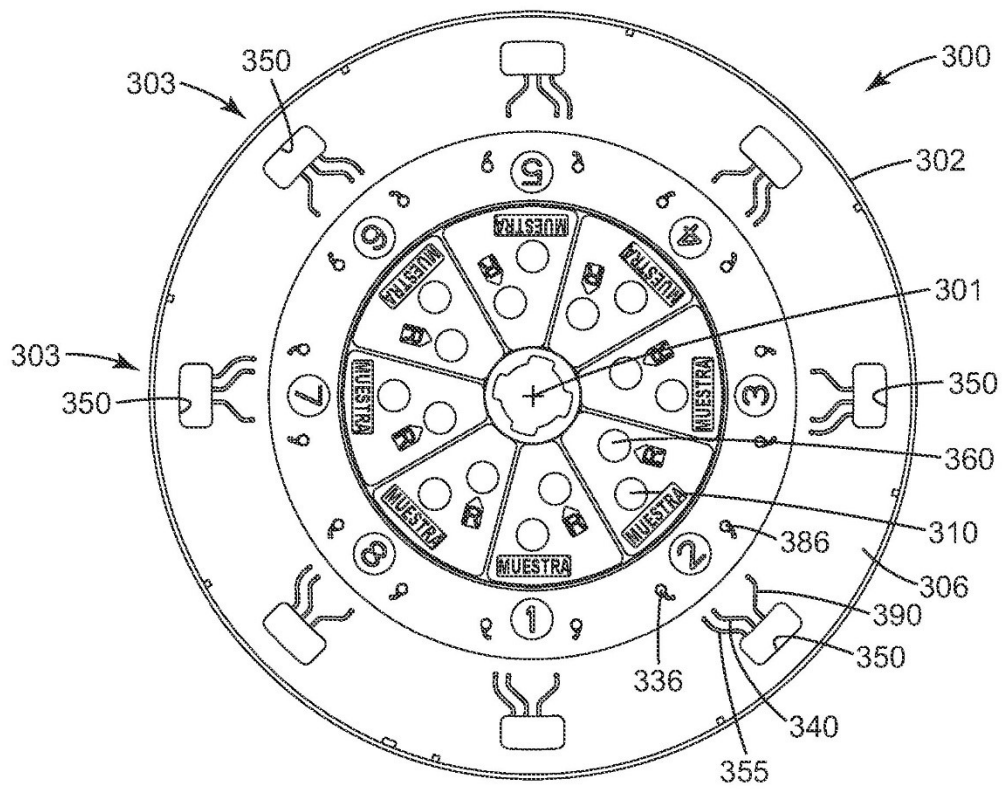


Fig. 18

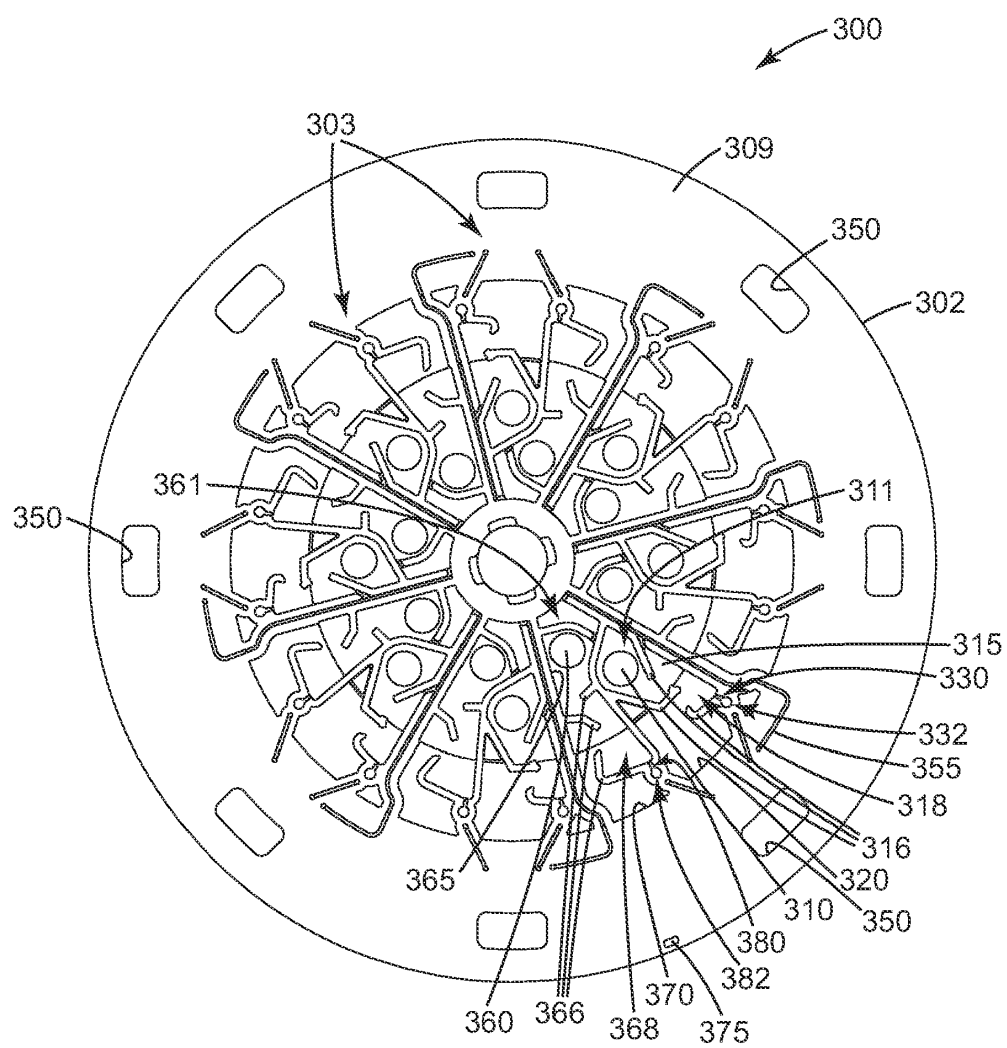


Fig. 19

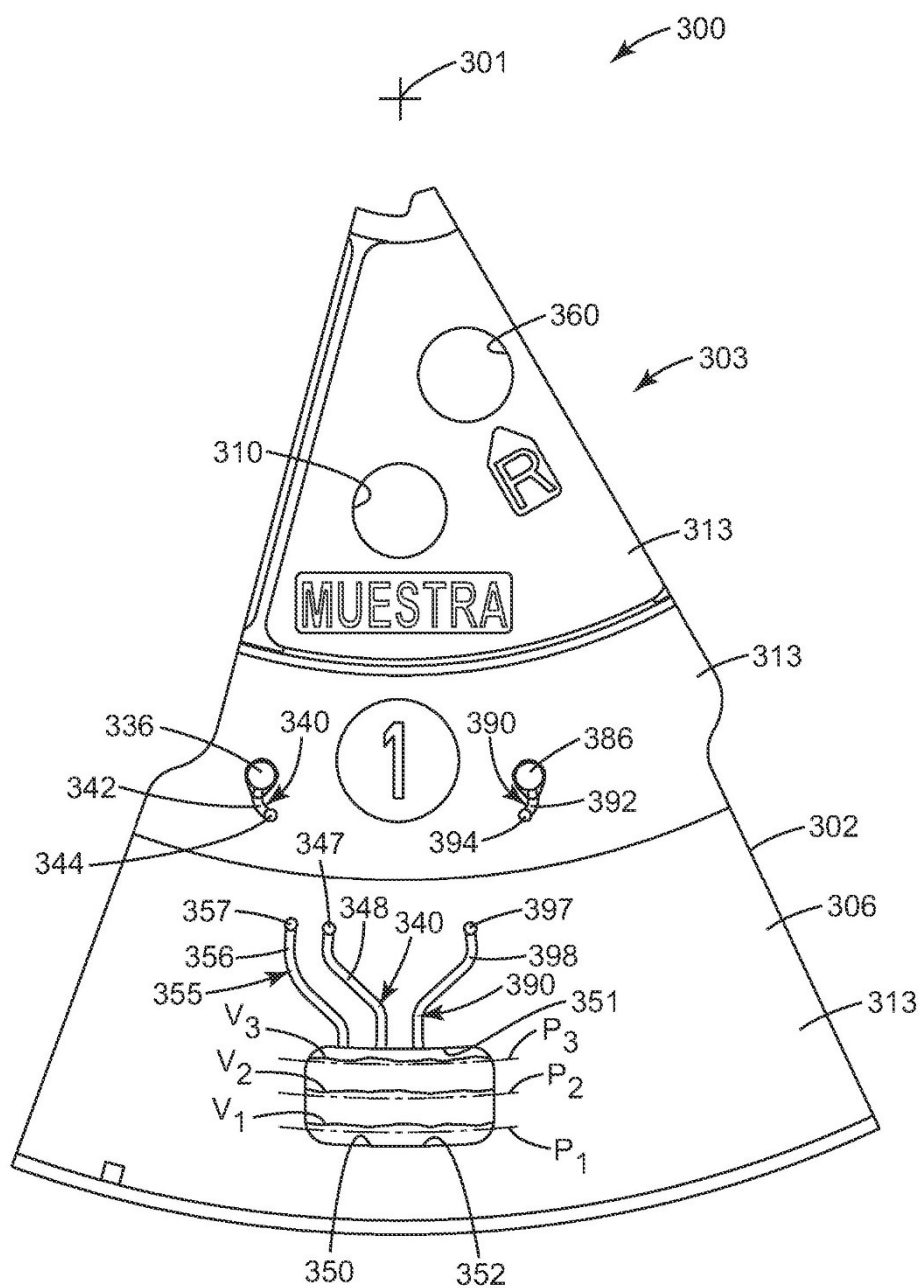


Fig. 20

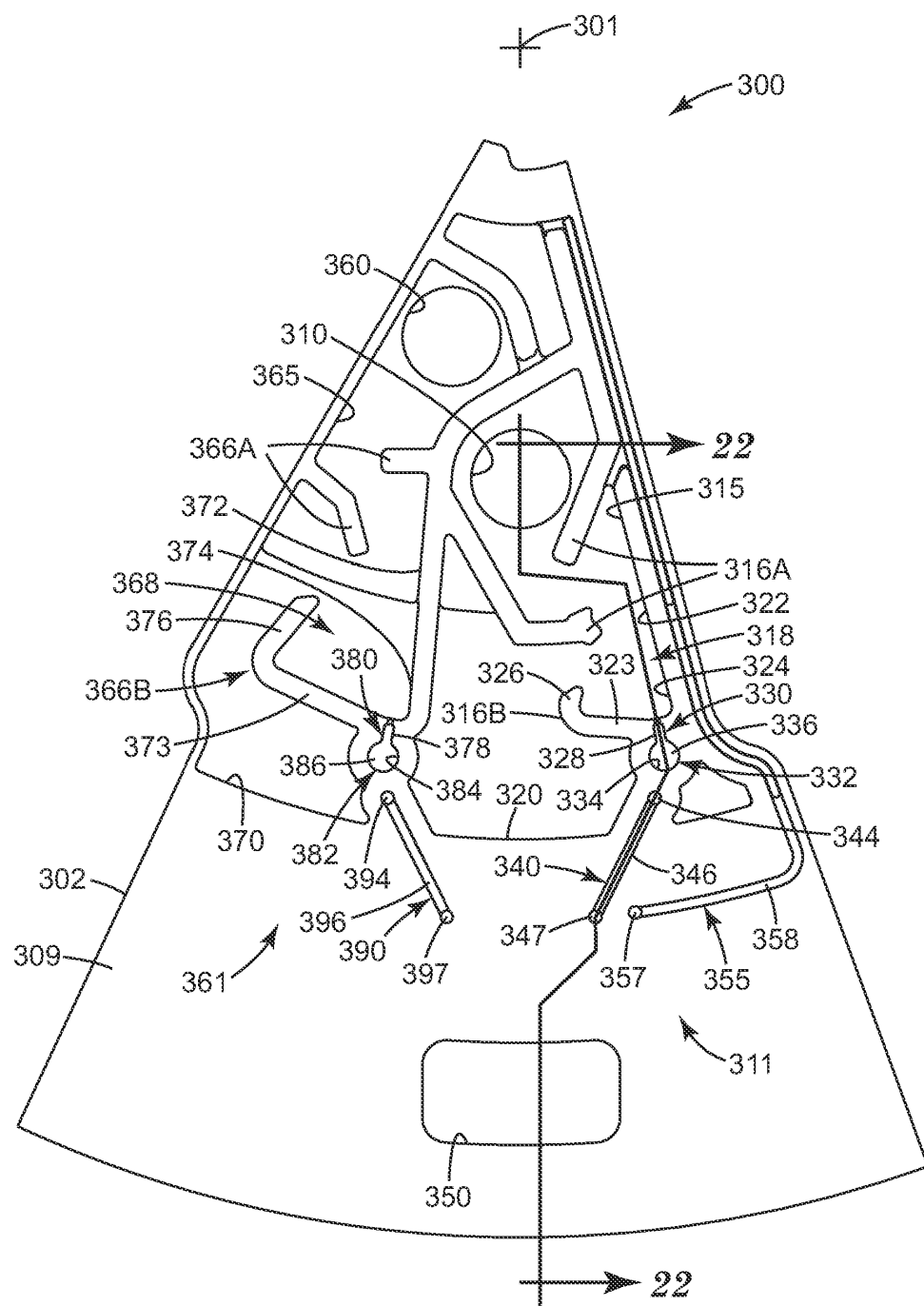


Fig. 21

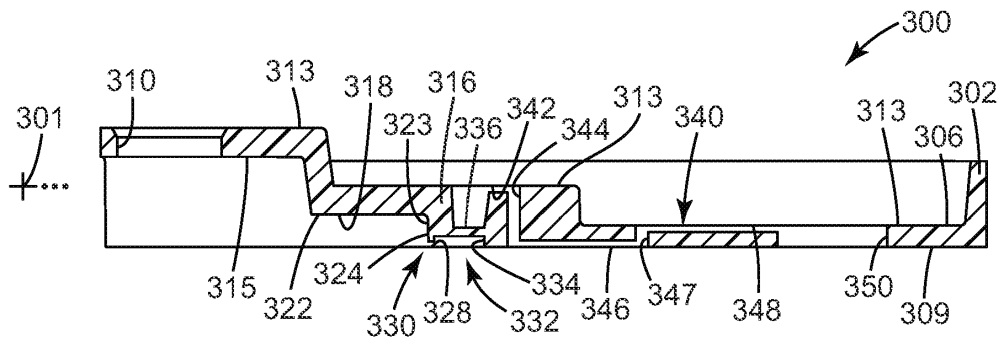


Fig. 22

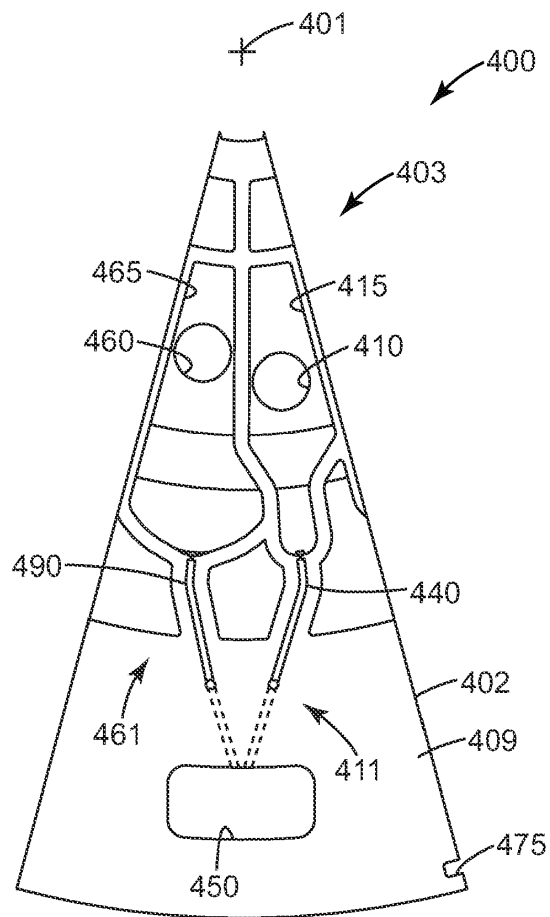


Fig. 23

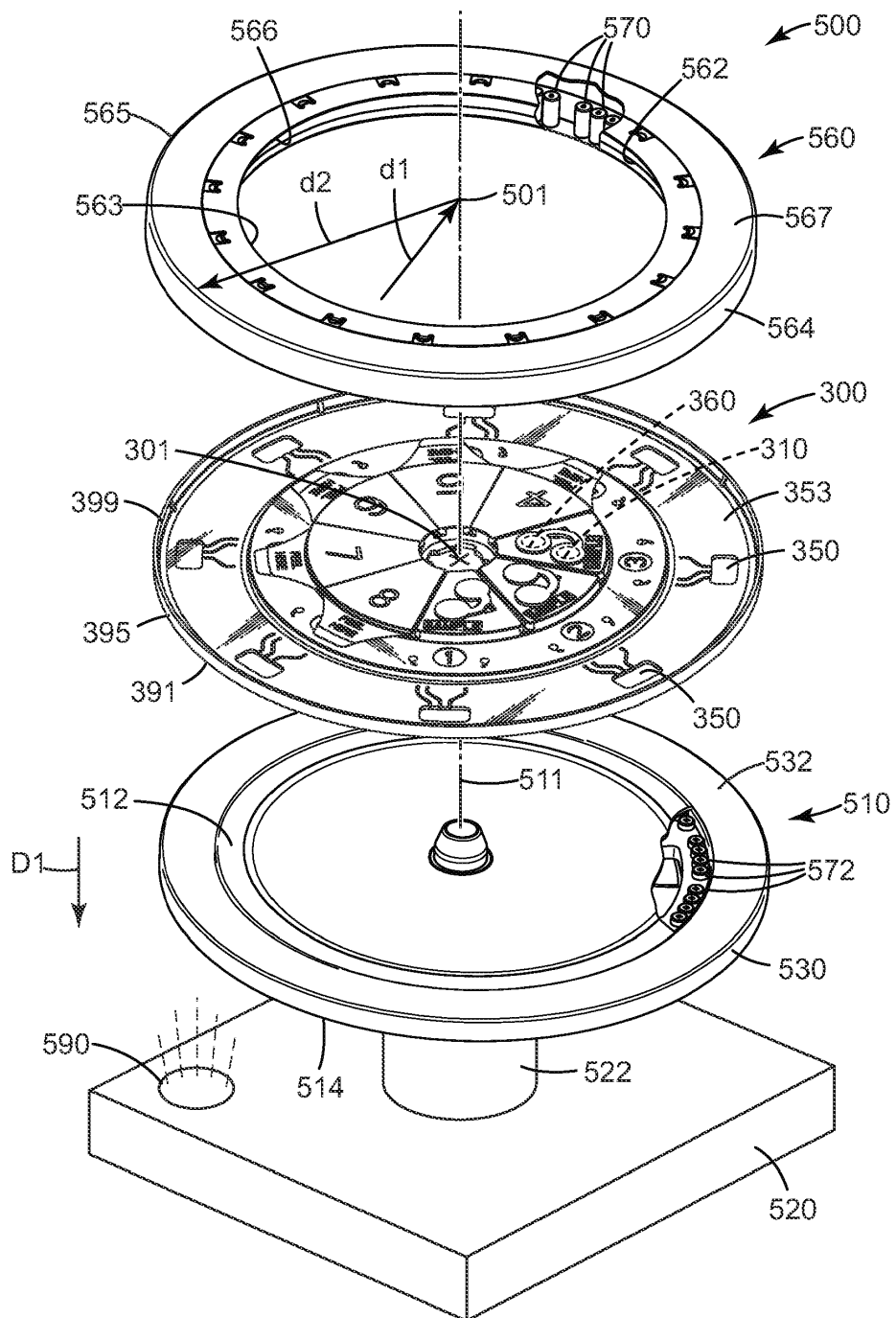


Fig. 24

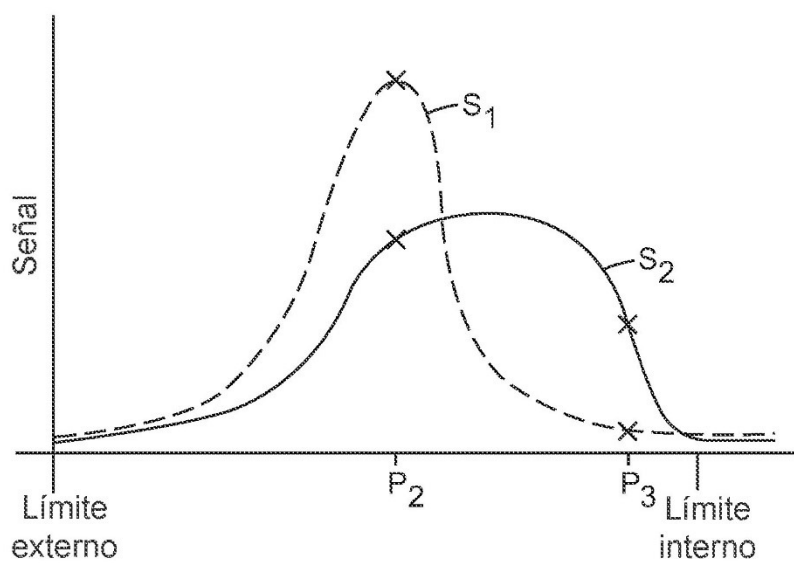


Fig. 25

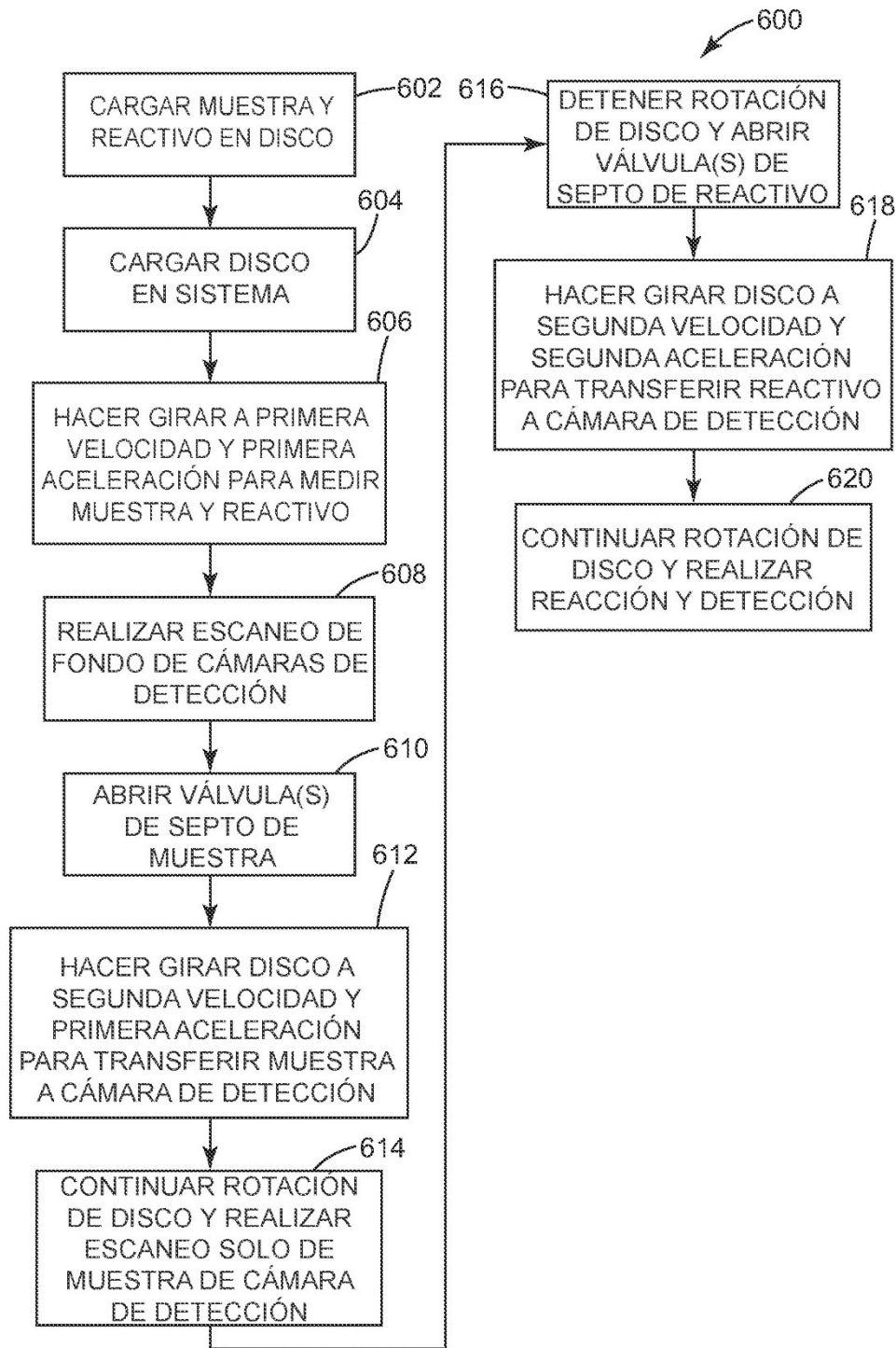


Fig. 26

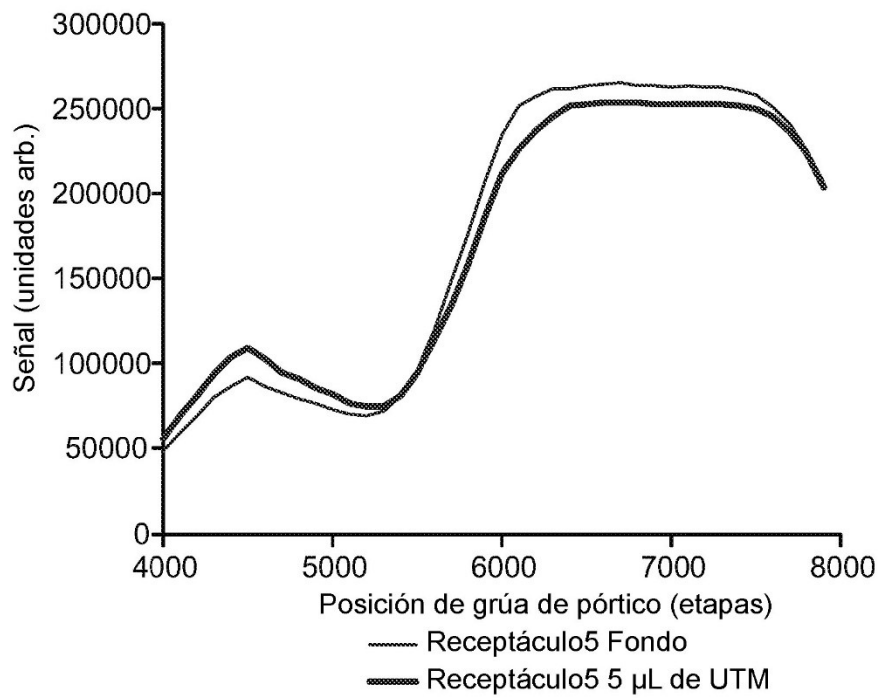


Fig. 27

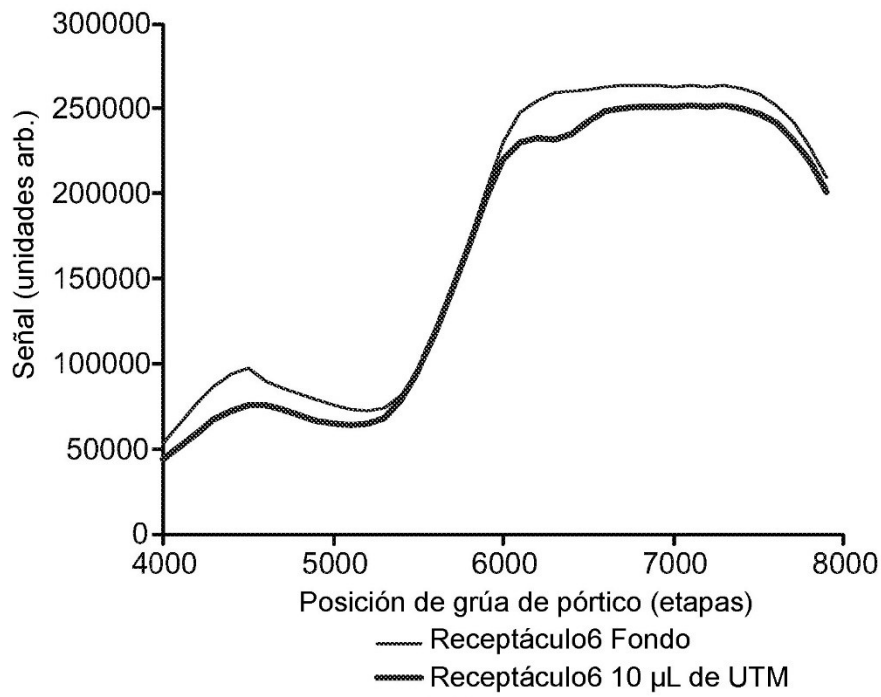


Fig. 28

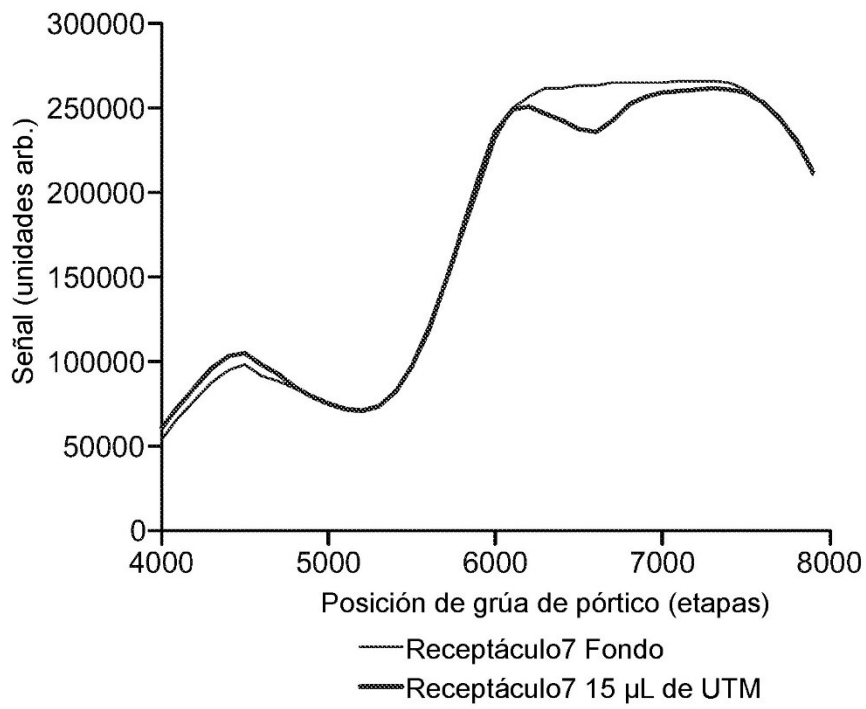


Fig. 29

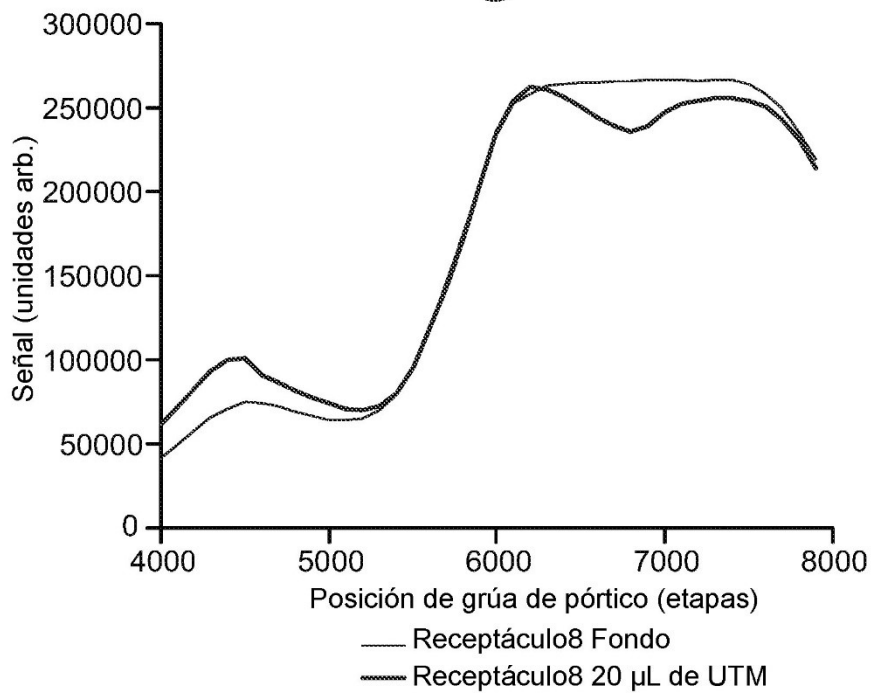


Fig. 30

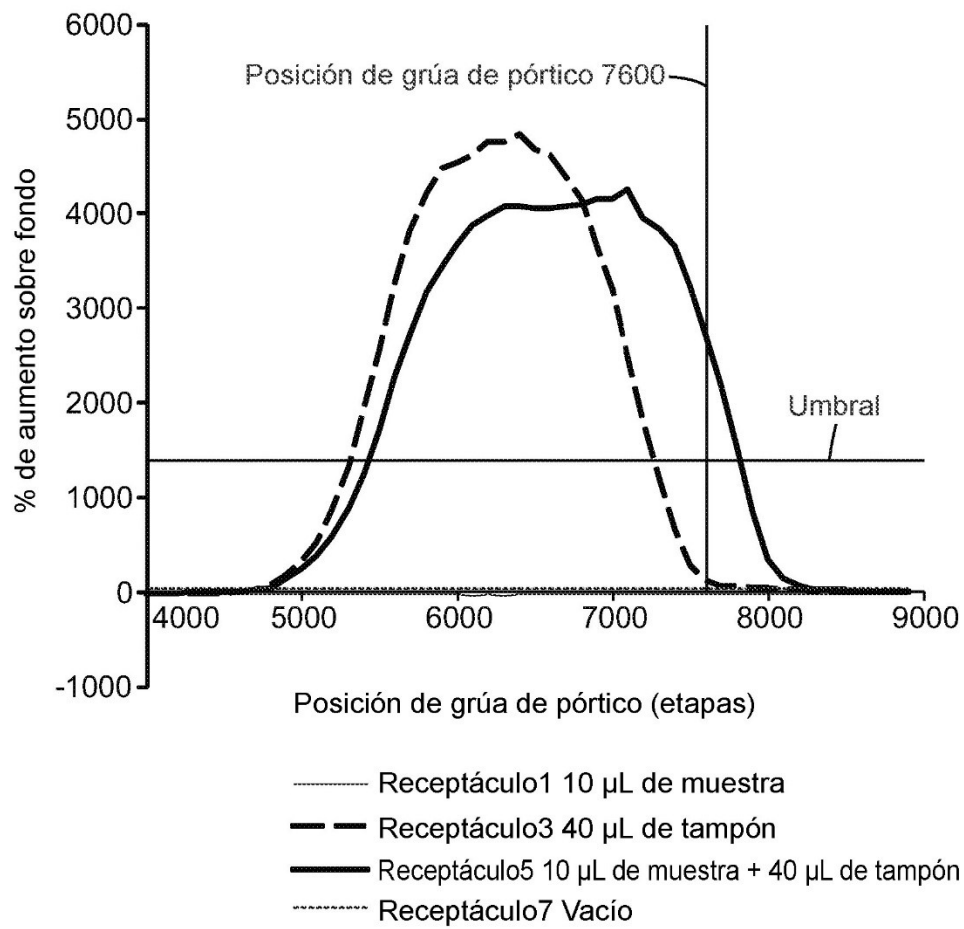


Fig. 31