



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012026366-8 B1



(22) Data do Depósito: 15/04/2011

(45) Data de Concessão: 05/05/2020

(54) Título: ANALISADOR DE AMOSTRAS MICROFLUÍDICAS E MÉTODO PARA ANALISAR UMA AMOSTRA MICROFLUÍDICA

(51) Int.Cl.: B01L 3/00.

(30) Prioridade Unionista: 09/07/2010 US 61/363,00; 16/04/2010 US 61/325,023; 16/04/2010 US 61/325,044.

(73) Titular(es): OPKO DIAGNOSTICS, LLC.

(72) Inventor(es): VINCENT LINDER; DAVID STEINMILLER; JASON TAYLOR.

(86) Pedido PCT: PCT US2011032685 de 15/04/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/130629 de 20/10/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/10/2012

(57) Resumo: SISTEMAS E DISPOSITIVOS PARA A ANÁLISE DE AMOSTRAS. Trata-se sistemas e métodos para a análise das amostras, e em determinadas modalidades, os analisadores de amostras microfluídicas configuradas para receber um cassete que contem uma amostra no mesmo para executar uma análise da amostra. Os analisadores de amostras microfluídicas podem ser usados para controlar o fluxo de fluido, misturar e analisar a amostra em uma variedade de sistemas microfluídicos tais como plataformas de diagnóstico do ponto de cuidado microfluídicas. Vantajosamente, os analisadores de amostras microfluídicas podem ser, em algumas modalidades, baratos, reduzidas no tamanho em comparação aos sistemas de bancadas convencionais, e simples de usar. Os cassetes que podem operar com os analisadores de amostras também são descritos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ANALISADOR DE AMOSTRAS MICROFLUÍDICAS E MÉTODO PARA ANALISAR UMA AMOSTRA MICROFLUÍDICA".

CAMPO

[001] O presente pedido de patente refere-se de maneira geral a sistemas, dispositivos e métodos para a análise de amostras, e em determinadas modalidades, aos analisadores de amostras microfluídicas configurados para receber um cassete que tem uma amostra no mesmo para analisar a amostra. Os cassetes para a análise da amostra também são providos.

ANTECEDENTES

[002] A manipulação de fluidos desempenha um papel importante nos campos tais como a química, a microbiologia e a bioquímica. Esses fluidos podem incluir líquidos ou gases e podem prover reagentes, solventes, agentes reagentes, ou enxagues aos processos químicos ou biológicos. Embora vários métodos microfluídicos e cassetes, tais como ensaios microfluídicos, possam prover plataformas analíticas baratas, sensíveis e precisas, as manipulações de fluidos — tais como a introdução de amostras, a introdução de reagentes, a armazenagem de reagentes, o controle do fluxo de fluido, a separação de fluidos, a mistura de múltiplos fluidos, a coleta de resíduos, a extração de fluidos para a análise fora de chip, e/ou a transferência de fluidos de um chip ao próximo — podem adicionar um nível de custo e sofisticação. Frequentemente, um cassete microfluídico requer uma plataforma externa tal como um analisador para executar algumas dessa e outras manipulações de fluidos. Há vários tipos de analisadores para processar e analisar uma amostra microfluídica, no entanto, alguns de tais analisadores são caros, volumosos, difíceis de usar, e/ou requerem componentes complexos para a manipulação de fluidos. Por conseguinte, os avanços no campo que podem reduzir custos, reduzir o tamanho, simplificar o uso,

reduzir a complexidade dos componentes requeridos para manipulações de fluidos, e/ou melhorar as manipulações de fluidos em sistemas microfluídicos devem ser benéficos.

SUMÁRIO

[003] São descritos sistemas e métodos para a análise de amostras. O objetivo da presente invenção envolve, em alguns casos, produtos inter-relacionados, soluções alternativas a um problema particular, e/ou uma pluralidade de usos diferentes de um ou mais sistemas e/ou artigos.

[004] Em um conjunto de modalidades, é provida uma série de métodos. Em uma modalidade, um Método para analisar de uma amostra microfluídica compreende as etapas de provisão de um analisador de amostras microfluídicas que compreende um alojamento com uma abertura no mesmo, em que um cassete é contido na abertura no alojamento, e em que o cassete ou um componente do cassete incluem pelo menos um canal com uma amostra fluido no mesmo. O método inclui a identificação da informação sobre o cassete com um leitor de identificação posicionado dentro do alojamento, e o processamento da informação inserida por um usuário em uma interface do usuário posicionada dentro do alojamento do analisador de amostras. O método também envolve a pressurização de pelo menos um canal no cassete com um sistema de controle de pressão posicionado dentro do alojamento para mover a amostra através de pelo menos um canal. O método inclui a ativação de um sistema óptico que passe a luz de uma primeira fonte de luz que posicionada dentro do alojamento através uma primeira zona de medição do cassete, e a detecção da quantidade de transmissão de luz através da primeira zona de medição do cassete com um primeiro detector do sistema óptico posicionado dentro do alojamento oposto à primeira fonte de luz. O método envolve a análise da amostra no cassete com um sistema de controle posicionado

dentro do alojamento que se comunica com o leitor de identificação, a interface do usuário, o sistema de controle de pressão, do sistema óptico e do sistema regulador de temperatura. O método pode incluir opcionalmente o aquecimento do cassete com um sistema regulador de temperatura posicionado dentro do alojamento do analisador de amostras.

[005] Em um outro conjunto de modalidades, é provida uma série de analisadores de amostras microfluídicas. Em uma modalidade, um analisador de amostras microfluídicas compreende um alojamento, uma abertura no alojamento configurada para receber um cassete no mesmo que tem pelo menos um canal com uma amostra de fluido, em que o alojamento inclui um componente configurado para formar interface com um componente de acoplamento no cassete para detectar o cassete dentro do alojamento, e um leitor de identificação posicionado dentro do alojamento e configurado para ler a informação associada com o cassete. O analisador de amostras microfluídicas também inclui uma interface do usuário posicionada dentro do alojamento e configurada para que um usuário insira a informação no analisador de amostras, e um sistema de controle de pressão posicionado dentro do alojamento, em que o sistema de controle de pressão é configurado para pressurizar pelo menos um canal no cassete para mover a amostra através de pelo menos um canal. O analisador de amostras microfluídicas também inclui um sistema óptico posicionado dentro do alojamento, em que o sistema óptico inclui pelo menos uma primeira fonte de luz e um primeiro detector espaçado da primeira fonte de luz, em que a primeira fonte de luz é configurada para passar a luz através de uma primeira zona de medição de um cassete quando introduzida no analisador de amostras e em que o primeiro detector é posicionado oposto à primeira fonte de luz para detectar a quantidade de transmissão de luz através da primeira zona de medição do cassete. O anali-

sador de amostras microfluídicas também inclui um sistema regulador de temperatura posicionado dentro do alojamento, em que o sistema regulador de temperatura inclui um aquecedor configurado para aquecer o cassete, e um sistema de controle posicionado dentro do alojamento e configurado para se comunicar com o leitor de identificação, a interface do usuário, o sistema de controle de pressão, o sistema óptico e o sistema regulador de temperatura, para analisar a amostra no cassete.

[006] Em uma outra modalidade, um analisador de amostras microfluídicas compreende um alojamento, e uma abertura no alojamento configurada para receber um cassete que tem pelo menos um canal com uma amostra de fluido no mesmo e pelo menos um canal microfluídico que tem uma dimensão em seção transversal menor do que 1 mm, em que o alojamento inclui um componente configurado para formar interface com um componente de acoplamento no cassete para detectar o cassete dentro do alojamento. O analisador de amostras microfluídicas inclui um sistema de controle de pressão posicionado dentro do alojamento, em que o sistema de controle de pressão é configurado para pressurizar pelo menos um canal no cassete para mover a amostra através de pelo menos um canal, e um sistema óptico posicionado dentro do alojamento, em que o sistema óptico inclui uma pluralidade de fontes de luz e uma pluralidade de detectores espaçados da pluralidade de fontes de luz, em que as fontes de luz são configuradas para passar a luz através do cassete quando o cassete é introduzido no analisador de amostras, e em que os detectores são posicionados opostos às fontes de luz para detectar a quantidade de luz que passa através do cassete. A pluralidade de fontes de luz inclui pelo menos uma primeira fonte de luz e uma segunda fonte de luz adjacente à primeira fonte de luz, em que a primeira fonte de luz é configurada para passar a luz através de uma primeira zona de medição do casse-

te e a segunda fonte de luz é configurada para passar a luz através de uma segunda zona de medição do cassete adjacente à primeira zona de medição. Em algumas modalidades, as fontes de luz são configuradas de maneira tal que a segunda fonte de luz não é ativada a menos que a primeira fonte de luz seja desativada.

[007] Em um conjunto de modalidades, é provido um kit. O kit inclui um primeiro componente que compreende um primeiro canal em um primeiro material, em que o primeiro canal inclui uma entrada, uma saída e, entre a entrada e a saída do primeiro canal, pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal maior do que 200 micra. O kit também inclui um segundo componente que compreende um segundo canal em um segundo material, em que o segundo canal inclui uma entrada, uma saída e, entre a entrada e a saída do segundo canal, pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal menor do que 200 micra. Em algumas modalidades, o primeiro material é diferente do segundo material (embora em outras modalidades o primeiro material possa ser o mesmo que o segundo material). Em algumas modalidades, o primeiro material tem uma permeabilidade ao vapor d'água de menos do que cerca de 0,05 g.mm/mm².d. Em determinadas modalidades, o segundo material tem uma transmissão óptica maior do que 90% entre comprimentos de onda de luz de 400 nm a 800 nm. O kit também inclui um conector fluídico para conectar de maneira fluida o primeiro e o segundo canais, em que o conector fluídico compreende uma passagem de fluido que inclui uma entrada da passagem de fluido e uma saída da passagem de fluido. A entrada da passagem de fluido pode ser conectada de maneira fluida à saída do primeiro canal e a saída da passagem de fluido pode ser conectada de maneira fluida à entrada do segundo canal. O kit é empacotado de maneira tal que o conector fluídico não fica conectando de maneira fluida o primeiro e o segundo canais.

[008] Em um outro conjunto de modalidades, é provido um dispositivo. O dispositivo inclui um primeiro componente que compreende um primeiro canal formado em um primeiro material e que inclui pelo menos uma entrada e uma saída, em que o primeiro canal inclui pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal maior do que 200 micra. O dispositivo também inclui um segundo componente que compreende um segundo canal formado em um segundo material e que inclui pelo menos uma entrada e uma saída, em que o segundo canal inclui pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal menor do que 200 micra. Em algumas modalidades, o primeiro material é diferente do segundo material (embora em outras modalidades o primeiro material possa ser o mesmo que o segundo material). Em algumas modalidades, o primeiro material tem uma permeabilidade ao vapor d'água de menos do que cerca de 0,05 g.mm/mm².d. Em determinadas modalidades, o segundo material tem uma transmissão óptica maior do que 90% entre comprimentos de onda de luz de 400nm a 800 nm. O dispositivo também inclui um conector fluídico que pode ser conectado ao primeiro e segundo componentes, em que o conector fluido compreende uma passagem de fluido que inclui uma entrada da passagem de fluido e uma saída da passagem de fluido, em que, com a conexão, a entrada da passagem de fluido conecta de maneira fluida à saída do primeiro canal e a saída da passagem de fluido conecta de maneira fluida à entrada do segundo canal para permitir uma comunicação fluida entre o primeiro e o segundo canais. O primeiro e o segundo canais não ficam em comunicação fluida um com o outro antes do primeiro uso e, no primeiro uso, o primeiro e o segundo canais são colocados em comunicação fluida um com o outro.

[009] Outras vantagens e novas características da presente invenção tornar-se-ão aparentes a partir da descrição detalhada a seguir

de várias modalidades não limitadoras da invenção quando consideradas em conjunto com as figuras em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0010] Os desenhos em anexo não são desenhados em escala. Nos desenhos, cada componente idêntico ou quase idêntico que é ilustrado em várias figuras é representado tipicamente por um descritor idêntico. Para finalidades de clareza, nem todo componente pode ser etiquetado em cada desenho.

[0011] As várias modalidades serão descritas agora, a título de exemplo, com referência aos desenhos em anexo, nos quais:

[0012] A figura 1A é um diagrama de blocos que mostra um sistema microfluídico e uma variedade dos componentes que podem fazer parte de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0013] A figura 1B é uma vista em perspectiva de um analisador de amostras e um cassete de acordo com uma modalidade;

[0014] A figura 2 é uma vista em perspectiva dos componentes internos de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade com o alojamento removido;

[0015] A figura 3 é uma vista em perspectiva de um cassete e um conector fluídico de acordo com uma modalidade;

[0016] A figura 4 é uma vista em perspectiva que mostra a inserção de um conector fluídico em uma parte de um cassete de acordo com uma modalidade;

[0017] A figura 5 é uma vista em montagem explodida de um conector fluídico de acordo com uma modalidade;

[0018] A figura 6 é uma vista em perspectiva de um cassete de acordo com uma modalidade;

[0019] A figura 7 é uma vista em montagem explodida de um cassete de acordo com uma modalidade;

[0020] A figura 8 é uma vista esquemática de um cassete que in-

clui um conector fluídico de acordo com uma modalidade;

[0021] A figura 9A é uma vista esquemática de um cassete de acordo com uma modalidade;

[0022] As figuras 9B-9F são vistas esquemáticas de cassetes formados por múltiplos componentes de acordo com um conjunto de modalidades;

[0023] A figura 10 é uma vista em montagem parcial de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0024] A figura 11 é uma vista superior de uma montagem parcial de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0025] A figura 12 é uma outra vista superior de uma montagem parcial de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0026] A figura 13 é uma vista esquemática de uma parte de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0027] A figura 14 é uma vista lateral esquemática de uma parte de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0028] A figura 15 é uma vista em perspectiva de um sistema a vácuo de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0029] A figura 16 é um diagrama de blocos que mostra um sistema de controle de um analisador de amostras associado com uma variedade de componentes diferentes de acordo com uma modalidade;

[0030] As figuras 17-21 são vistas esquemáticas de uma interface do usuário de um analisador de amostras de acordo com uma modalidade;

[0031] A figura 22 é um diagrama esquemático que mostra um sistema microfluídico de um cassete de acordo com uma modalidade; e

[0032] A figura 23 é um gráfico que mostra a medição da densidade óptica como uma função do tempo de acordo com uma modalidade.

DESCRÍÇÃO DETALHADA

[0033] São descritos sistemas e os métodos para a análise de

amostras, e em determinadas modalidades, os analisadores de amostras microfluídicas configurados para receber um cassete que contém uma amostra no mesmo para executar uma análise da amostra.

[0034] O requerente reconheceu a necessidade de um analisador de amostras microfluídicas singular que pudesse ser configurado para processar uma amostra para medir o nível de um ou mais análitos (por exemplo, um antígeno específico da próstata (PSA)) na amostra. Tal como indicado a seguir, a medição do nível de PSA ou do nível de outros análitos em uma amostra do sangue pode ajudar a controlar o câncer da próstata ou outra doença e/ou condição.

[0035] Os analisadores de amostras microfluídicas aqui descritos também podem ser configurados e usados no processamento de uma amostra por outras razões, uma vez que a invenção não é limitada a uma aplicação particular. Por exemplo, em uma modalidade, os analisadores de amostras microfluídicas aqui discutidos podem ser configurados para vários tipos de análise de proteínas e/ou análise de DNA e/ou RNA. Em alguns casos, os sistemas e os métodos aqui descritos podem ser usados para controlar o fluxo de fluido e misturar em uma variedade de sistemas microfluídicos tais como, por exemplo, plataformas de diagnóstico de ponto de cuidado microfluídicas, sistemas de análise química de laboratório microfluídicos, sistemas de controle fluídico em culturas de células ou biorreatores, entre outros. Em uma modalidade, o analisador de amostras microfluídicas é configurado para vários tipos de aplicações de hematologia e/ou urologia. Os analisadores de amostras microfluídicas aqui discutidos podem ser configurados para uma ampla variedade de diagnósticos e de análises químicas e/ou biológicas em geral. O analisador de amostras pode ser especificamente configurado para uma aplicação particular e/ou pode ser configurado para analisar uma amostra de acordo com uma variedade de aplicações discutidas acima e aqui.

[0036] Tal como indicado em mais detalhes a seguir, o analisador de amostras microfluídicas pode ser configurado para receber um cassete que inclua pelo menos um canal com uma amostra contida no mesmo. O cassete de amostra pode ser configurado para ser um componente descartável que seja descartado depois que a amostra for analisada.

[0037] Uma série de sistemas e métodos exemplificadores é descrita agora.

[0038] A figura 1A mostra um diagrama de blocos 10 de um sistema microfluídico e vários componentes que podem prover o controle de feedback de acordo com um conjunto de modalidades. O sistema microfluídico pode incluir, por exemplo, um cassete 20 associado de modo operativo com um ou mais componentes tais como uma fonte de fluxo de fluido 40 tal como uma bomba (por exemplo, para introduzir um ou mais fluidos no cassete e/ou para controlar as vazões de fluido), opcionalmente uma fonte de fluxo de fluido 40 tal como uma bomba ou vácuo que pode ser configurada para aplicar qualquer um de ambos uma pressão ou vácuo positivo (por exemplo, para mover/remover um ou mais fluidos de dentro/do cassete e/ou para controlar as vazões de fluido), um sistema de válvulas 28 (por exemplo, para acionar uma ou mais válvulas), um sistema de detecção 34 (por exemplo para detectar um ou mais fluidos e/ou processos), e/ou um sistema regulador de temperatura 41 (por exemplo, para aquecer e/ou resfriar uma ou mais regiões do cassete). Os componentes podem ser externos ou internos ao dispositivo microfluídico, e podem incluir opcionalmente um ou mais processadores para controlar o componente ou o sistema de componentes. Em determinadas modalidades, um ou mais de tais componentes e/ou processadores são associados com um analisador de amostras 47 configurado para processar e/ou analisar uma amostra contida no cassete.

[0039] De modo geral, tal como aqui usado, um componente que é "associado de maneira operativa com" um ou mais outros componentes indica que tais componentes estão conectados diretamente entre si, em contato físico direto uns com os outros sem serem conectados ou fixados uns aos outros, ou não são conectados diretamente entre si ou em contato uns com os outros, mas são interconectados mecanicamente, eletricamente (inclusive através de sinais eletromagnéticos transmitidos através do espaço), ou interconectados de maneira fluida (por exemplo, através de canais tais como tubulações) de modo a fazer com que ou permitir que os componentes associados desse modo executem a sua funcionalidade pretendida.

[0040] Os componentes mostrados de maneira ilustrativa na figura 1A, assim como outros componentes opcionais tais como aqueles aqui descritos, podem ser associados de maneira operativa com um sistema de controle 50. Em algumas modalidades, o sistema de controle pode ser usado para controlar líquidos e/ou regular o controle de qualidade pelo uso do feedback de um ou mais eventos que ocorrem no sistema microfluídico. Por exemplo, o sistema de controle pode ser configurado para receber sinais de entrada de um ou mais componentes, calcular e/ou controlar vários parâmetros, comparar um ou mais sinais ou um padrão de sinais com os sinais pré-programados no sistema de controle, e/ou enviar sinais a um ou mais componentes para modular o fluxo de fluido/a operação de controle do sistema microfluídico. O sistema de controle também pode ser opcionalmente associado com outros componentes tais como uma interface 54, um sistema de identificação 56, uma unidade de comunicação externa 58 (por exemplo, um USB), e/ou outros componentes do usuário, tal como descrito em mais detalhes a seguir.

[0041] O cassete (por exemplo, dispositivo microfluídico) 20 pode ter qualquer configuração apropriada de canais e/ou componentes pa-

ra executar uma análise desejada. Em um conjunto de modalidades, o cassete 20 contém reagentes armazenados que podem ser usados para executar uma reação química e/ou biológica (por exemplo, um imunoensaio), por exemplo, tal como aqui descrito em mais detalhes. O cassete pode incluir, por exemplo, uma entrada de reagente opcional 62 em comunicação fluida com uma área de armazenagem de reagente opcional 64. A área de armazenagem pode incluir, por exemplo, um ou mais canais e/ou reservatórios que podem, em algumas modalidades, ser parcial ou completamente cheios com fluidos (por exemplo, líquidos e gases, incluindo reagentes imiscíveis tais como soluções de reagentes e soluções de lavagem, separadas opcionalmente por líquidos imiscíveis, tal como descrito em mais detalhes a seguir). O cassete também pode incluir uma área de carregamento de amostra ou reagente opcional 66, tal como um conector fluídico que possa ser usado para conectar a área de armazenagem de reagente 64 a uma zona de medição opcional 68. A zona de medição, que pode incluir uma ou mais áreas para detectar um componente em uma amostra (por exemplo, zonas de medição), pode estar em comunicação fluida com uma área de descarte opcional 70 e acoplada à saída 72. Em alguns casos, essas e outras características do dispositivo podem ser formadas sobre ou dentro de componentes ou camadas diferentes de um cassete, tal como aqui descrito em mais detalhes. Desse modo, deve ser apreciado que um cassete pode incluir um único componente, ou múltiplos componentes que são unidos durante o uso, tal como uma combinação de um artigo com o conector fluídico unido tal como aqui descrito. Em um conjunto de modalidades, o fluido pode fluir na direção das setas mostradas na figura. Uma descrição e exemplos adicionais desses e de outros componentes são fornecidas em mais detalhes a seguir.

[0042] Em algumas modalidades, as seções 71 e 77 do cassete

não ficam em comunicação fluida uma com a outra antes da introdução de uma amostra no cassete. Em alguns casos, as seções 71 e 77 não ficam em comunicação fluida uma com a outra antes do primeiro uso do cassete, em que, no primeiro uso, as seções são colocadas em comunicação fluida uma com a outra. Em outras modalidades, no entanto, as seções 71 e 77 ficam em comunicação fluida uma com a outra antes do primeiro uso e/ou antes da introdução de uma amostra no cassete. Outras configurações de cassetes também são possíveis.

[0043] Tal como mostrado na modalidade exemplificadora ilustrada na figura 1A, uma ou mais fontes de fluxo de fluido 40, tais como uma bomba e/ou um vácuo ou um outro sistema de controle de pressão, sistema de válvulas 28, sistema de detecção 34, sistema regulador de temperatura 41, e/ou outros componentes podem ser associados de maneira operativa com uma ou mais dentre a entrada de reagente 62, a área de armazenagem de reagent2 64, a área de carregamento de amostra ou reagente 66, a área de reação 68, a área de descarte 70, a saída 72, e/ou outras regiões do cassete 20. A detecção dos processos ou dos eventos em uma ou mais regiões do cassete pode produzir um sinal ou um padrão de sinais que podem ser transmitidos ao sistema de controle 50. Com base no(s) sinal(is) recebido(s) pelo sistema de controle, esse feedback pode ser usado para manipular fluidos dentro de e/ou entre cada uma dessas regiões do dispositivo microfluídico, tal como controlar uma ou mais de uma bomba, um vácuo, um sistema de válvulas, um sistema de detecção, um sistema regulador de temperatura, e/ou outros componentes.

[0044] Voltando às figuras 1B-2, é ilustrada uma modalidade de um analisador de amostras microfluídicas 100. Tal como mostrado na modalidade exemplificadora da figura 1B, o analisador 100 inclui um alojamento 101 que é configurado para cobrir ou reter os componentes do analisador 100 que são discutidos em mais detalhes a seguir. Uma

abertura 120 no alojamento 101 é configurada para receber um cassete 20. Tal como indicado em mais detalhes a seguir, o analisador 100 também pode incluir uma interface do usuário 200 posicionada dentro do alojamento 101 que é configurada para que um usuário insira a informação no analisador de amostras. Nesta modalidade particular, a interface do usuário 200 inclui uma tela de toque, mas, tal como discutido a seguir, a interface do usuário pode ser configurada de uma maneira diferente.

[0045] A figura 2 ilustra o analisador de amostras 100 mostrado na figura 1B, exceto pelo fato que uma parte do alojamento 101 e da interface do usuário 200 foi removida para descrever alguns dos outros componentes que podem ser posicionados dentro do alojamento 101. Esses componentes serão descritos em mais detalhes a seguir e incluem, mas sem ficar a eles limitados, uma fonte de fluxo de fluido 40 (por exemplo, um sistema a vácuo) configurada para pressurizar o cassete 20, um leitor de identificação 60 configurado para ler a informação associada com o cassete, e um subsistema mecânico 79 que inclui um componente configurado para formar interface com o cassete para detectar o cassete dentro do alojamento. Tal como mencionado acima, uma abertura 120 no alojamento é configurada para receber um cassete 20. Tal como mostrado na figura 2, em uma modalidade, a abertura 120 é configurada como um entalhe alongado. A abertura 120 pode ser configurada desta maneira para receber um cassete substancialmente em forma de cartão. Deve ser apreciado que, em outras modalidades, a abertura 120 pode ser formada e configurada de maneira diferente porque a invenção não fica assim limitada.

[0046] Tal como mencionado acima, o analisador de amostras microfluídicas 100 pode ser configurado para receber uma variedade de tipos de cassetes 20 (por exemplo, dispositivos microfluídicos). As figuras 3-9 ilustram várias modalidades exemplificadoras do cassete 20

para o uso com um analisador 100. Tal como mostrado nas FIGS. 3-4 e 6, o cassete 20 pode ser substancialmente em forma de cartão (isto é, similar a uma chave de cartão) com uma estrutura parecida substancialmente com uma placa rígida.

[0047] O cassete 20 pode ser configurado para incluir um conector fluídico 220, que, tal como mostrado na modalidade exemplificadora ilustrada na figura 4, possa encaixar em uma extremidade do cassete 20. Em determinadas modalidades, o conector fluídico pode ser usado para introduzir um ou mais fluidos (por exemplo, uma amostra ou um reagente) no cassete.

[0048] Em um conjunto de modalidades, o conector fluídico é usado para conectar de maneira fluida dois (ou mais) canais do cassete durante o primeiro uso, em que os canais não são conectados antes do primeiro uso. Por exemplo, o cassete pode incluir dois canais que não ficam em comunicação fluida antes do primeiro uso do cassete. Canais não conectados podem ser vantajosos em determinados casos tal, como para armazenar reagentes diferentes em cada um dos canais. Por exemplo, um primeiro canal pode ser usado para armazenar reagentes secos e um segundo canal pode ser usado para armazenar reagentes úmidos. Quando os canais são separados fisicamente um do outro é possível realçar a estabilidade a longo prazo dos reagentes armazenados em cada um dos canais, por exemplo, mantendo o(s) reagente(s) armazenado(s) na forma seca protegidos contra umidade que pode ser produzida pelo(s) reagente(s) armazenado(s) na forma úmida. No primeiro uso, os canais podem ser conectados através do conector fluídico para permitir uma comunicação fluida entre os canais do cassete. Por exemplo, o conector fluídico pode puncionar vedações que cobrem entradas e/ou saídas do cassete para permitir a inserção do conector fluídico no cassete.

[0049] Tal como aqui usado, "antes do primeiro uso do cassete"

significa um momento ou momentos antes que o cassete seja usado pela primeira vez por um usuário pretendido após a venda comercial. O primeiro uso pode incluir qualquer(quaisquer) etapa(s) que requeira(m) a manipulação do dispositivo por um usuário. Por exemplo, o primeiro uso pode envolver uma ou mais etapas tais como a perfuração de uma entrada vedada para introduzir um reagente no cassete, a conexão de dois ou mais canais para causar uma comunicação fluida entre os canais, a preparação do dispositivo (por exemplo, carregamento dos reagentes no dispositivo) antes da análise de uma amostra, o carregamento de uma amostra no dispositivo, a preparação de uma amostra em uma região do dispositivo, a execução de uma reação com uma amostra, a detecção de uma amostra, etc. O primeiro uso, neste contexto, não inclui a manufatura ou as outras etapas preparatórias ou de controle da qualidade executadas pelo fabricante do cassete. Os elementos versados na técnica bem cientes do significado do primeiro uso neste contexto, e poderão determinar facilmente se um cassete da invenção experimentou ou não o primeiro uso. Em um conjunto de modalidades, o cassete da invenção é descartável depois do primeiro uso (por exemplo, após a conclusão de um ensaio), e é particularmente evidente quando tais dispositivos são usados pela primeira vez, porque é tipicamente pouco prático usar os dispositivos em absoluto (por exemplo, para executar um segundo ensaio) depois do primeiro uso.

[0050] Um cassete pode ser acoplado a um conector fluídico ao usar uma variedade de mecanismos. Por exemplo, o conector fluídico pode incluir pelo menos uma característica não fluídica complementar a uma característica da forma do cassete uma conexão não fluídica entre o conector fluídico e o cassete com a fixação. A característica complementar não fluídica pode ser, por exemplo, uma característica protuberante do conector fluídico e cavidades complementares corres-

pondentes do cassete, o que pode ajudar ao usuário a alinhar o conector fluídico com o cassete. Em alguns casos, a característica cria uma resistência substancial ao movimento do conector fluídico em relação ao cassete e/ou elemento de alinhamento quando o elemento de alinhamento recebe o componente fluídico (por exemplo, com a inserção do componente fluídico no elemento de alinhamento) e/ou durante o uso pretendido do dispositivo. O conector fluídico e/ou cassete podem incluir opcionalmente uma ou mais características tais como características de encaixe (por exemplo, recortes), sulcos, aberturas para introduzir grampos, mecanismos de fecho cruzado, encaixes de pressão, encaixes de fricção, conectores roscados tais como encaixes de parafusos, encaixes de pressão, encaixes aderentes, conectores magnéticos, ou outros mecanismos de acoplamento apropriados. A conexão do conector fluídico ao cassete pode envolver a formação de uma vedação impermeável a líquidos e/ou impermeável a ar entre os componentes. A fixação de um conector fluídico a um cassete pode ser reversível ou irreversível.

[0051] Tal como mostrado, o cassete 20 pode ser configurado para incluir um conector fluídico 220. Em particular, o cassete 20 pode incluir um elemento de alinhamento de conector fluídico 202 que é configurado para receber e se acoplar com o conector 220. Por exemplo, o elemento de alinhamento pode se estender da base do cassete e compreender uma cavidade construída e disposta para receber e acoplar o conector fluídico e para posicionar desse modo o conector fluídico em uma configuração ajustada predeterminada em relação à base do cassete. Tal como mostrado nas modalidades ilustrativas da figura 4, o cassete pode incluir um elemento de alinhamento que se estenda mais ou menos perpendicular ao cassete. Em outras modalidades, o elemento de alinhamento pode se estender mais ou menos paralelo ao cassete.

[0052] Em algumas modalidades, a configuração do elemento de alinhamento e do conector fluídico pode ser adaptada para permitir a inserção do conector fluídico no elemento de alinhamento por um movimento deslizante. Por exemplo, o conector fluídico pode deslizar de encontro a uma ou mais superfícies do elemento de alinhamento quando o conector fluídico é introduzido no elemento de alinhamento.

[0053] Tal como mostrado na modalidade exemplificadora ilustrada na figura 5, o conector fluídico 220 pode incluir um canal substancialmente em forma de U 222 que pode conter um fluido e/ou reagente (por exemplo, uma amostra de fluido) antes de ser conectado ao cassete. O canal 222 pode ser abrigado entre dois componentes de proteção que formam o conector 220. Em algumas modalidades, o conector fluídico pode ser usado para coletar uma amostra do paciente antes de o conector fluídico ser conectado ao cassete. Por exemplo, uma lanceta ou um outro instrumento apropriado pode ser usado para obter uma amostra do sangue da ponta do dedo que pode então ser coletada pelo conector fluídico 220 e ser carregada no canal 222 pela ação capilar. Em outras modalidades, o conector fluídico 220 pode ser configurado para perfurar o dedo de um paciente para coletar a amostra no canal 222. Em determinadas modalidades, o conector fluídico 220 não contém uma amostra (ou reagente) antes da conexão ao cassete, mas permite simplesmente uma comunicação fluida entre dois ou mais canais do cassete com a conexão. Em uma modalidade, o canal em forma de U é formado com um tubo capilar. O conector fluídico também pode incluir outras configurações do canal, e em algumas modalidades, pode incluir mais de um canal, os quais podem ser conectados de maneira fluida ou não conectados uns aos outros.

[0054] As figuras 6-9 ilustram várias modalidades exemplificadoras do cassete 20 em mais detalhes. Tal como mostrado de maneira ilustrativa na vista em montagem explodida da figura 7, o cassete 20 pode

incluir um corpo 204 do cassete que inclui pelo menos um canal 206 configurado para receber uma amostra ou um reagente e através do qual uma amostra ou um reagente podem fluir. O corpo 204 do cassete também pode incluir os engates 208 posicionados em uma extremidade que acoplam com o elemento de alinhamento de conector fluídico 202 para um encaixe de pressão.

[0055] O cassete 20 também pode incluir as coberturas superior e inferior 210 e 212, que podem, por exemplo, ser feitas de um material transparente. Em algumas modalidades, uma cobertura pode estar na forma de um adesivo biocompatível e pode ser feita de um polímero (por exemplo, polietileno (PE), um copolímero de olefina cíclico (COC), cloreto de polivinila (PVC)) ou de um material inorgânico, por exemplo. Em alguns casos, uma ou mais coberturas estão na forma de uma película aderente (por exemplo, uma fita). Para algumas aplicações, o material e as dimensões de uma cobertura são escolhidos de maneira tal que a cobertura é substancialmente impermeável ao vapor d'água. Em outras modalidades, a cobertura pode ser não aderente, mas pode se ligar termicamente ao substrato microfluídico pela aplicação direta de calor, energia laser, ou energia ultrassônica. Qualquer(Quaisquer) entrada(s) e/ou saída(s) de um canal do cassete podem ser vedadas (por exemplo, ao colocar um adesivo sobre a(s) entrada(s) e/ou a(s) saída(s) ao usar um ou mais coberturas. Em alguns casos, a cobertura veda substancialmente um ou mais reagentes armazenados no cassete.

[0056] Tal como ilustrado, o corpo 204 do cassete pode incluir uma ou mais portas 214 acopladas ao canal 206 no corpo 204 do cassete. Essas portas 214 podem ser configuradas para alinhar com o canal substancialmente em forma de U 222 no conector fluídico 220 quando o conector fluídico 220 é acoplado ao cassete 20 para conectar de maneira fluida o canal 206 no corpo 204 do cassete com o canal

222 no conector fluídico 220. Em determinadas modalidades, o canal substancialmente em forma de U 222 também pode ser conectado de maneira fluida ao canal 207, desse modo acoplando os canais 206 e 207. Tal como mostrado, uma cobertura 216 pode ser provida sobre as portas 214 e a cobertura 216 pode ser configurada para ser remendada ou então aberta (por exemplo, pelo conector 220 ou outros meios) para conectar de maneira fluida os dois canais 206 e 222. Adicionalmente, uma cobertura 218 pode ser provida na porta 219 da cobertura (por exemplo, uma porta de vácuo) no corpo 204 do cassete. Tal como indicado em mais detalhes a seguir, a porta 219 pode ser configurada para conectar de maneira fluida uma fonte de fluxo de fluido 40 com o canal 206 para mover uma amostra através do cassete. A cobertura 218 sobre a porta 219 pode ser configurada para ser perfurada ou então aberta para conectar de maneira fluida o canal 206 com a fonte de fluxo de fluido 40.

[0057] O corpo do cassete 204 pode incluir opcionalmente uma região de contenção de líquido, tal como uma área de descarte, incluindo um material absorvente 217 (por exemplo, uma almofada de descarte). Em algumas modalidades, a região de contenção de líquido inclui regiões que capturam um ou mais líquidos que fluem no cassete, enquanto permite que gases ou outros fluidos no cassete passem através da região. Isto pode ser conseguido, em algumas modalidades, ao posicionar um ou mais materiais absorventes na região de contenção de líquido para absorver os líquidos. Essa configuração pode ser útil para remover as bolhas de ar de uma corrente de fluido e/ou para separar líquidos hidrofóbicos de líquidos hidrofílicos. Em determinadas modalidades, a região de contenção de líquido impede que os líquidos passem através da região. Em alguns de tais casos, a região de contenção de líquido pode agir como uma área de descarte ao capturar substancialmente todo o líquido no cassete, desse modo impe-

dindo que o líquido saia do cassete (por exemplo, ao permitir que os gases escapem de uma saída do cassete). Por exemplo, a área de descarte pode ser usada para armazenar a amostra e/ou os reagentes no cassete depois que eles passaram através do canal 206 durante a análise da amostra. Estes e outros arranjos podem ser úteis quando o cassete é usado como uma ferramenta de diagnóstico, porque a região de contenção de líquido pode impedir que um usuário fique exposto aos fluidos potencialmente nocivos no cassete.

[0058] A vista esquemática do cassete 20 ilustrada na figura 8 mostra uma modalidade onde o cassete 20 inclui um primeiro canal 206 e um segundo canal 207 espaçado do primeiro canal 206. Em uma modalidade, os canais 206, 207 variam na dimensão em seção transversal maior de cerca de 50 micrômetros a cerca de 500 micrômetros, embora outros tamanhos e configurações do canal possam ser usados, tal como descrito em mais detalhes a seguir.

[0059] O primeiro canal 206 pode incluir uma ou mais zonas de medição 209 usadas para analisar a amostra. Por exemplo, em uma modalidade ilustrativa, o canal 206 inclui quatro zonas de medição 209 (por exemplo, conectadas em série ou em paralelo) que são utilizadas durante a análise da amostra.

[0060] Em determinadas modalidades, uma ou mais zonas de medição estão na forma de regiões sinuosas (por exemplo, regiões que envolvem canais sinuosos). Uma região sinuosa pode, por exemplo, ser definida por uma área de pelo menos $0,25 \text{ mm}^2$, pelo menos $0,5 \text{ mm}^2$, pelo menos $0,75 \text{ mm}^2$, ou pelo menos $1,0 \text{ mm}^2$, em que pelo menos 25%, 50% ou 75% da área da região sinuosa compreendem uma passagem de detecção óptica. Um detector que permite a medição de um único sinal através maior do que um dos segmentos adjacentes da região sinuosa pode ser posicionado adjacente à região sinuosa. Em alguns casos, o canal 206 é conectado de maneira fluida a

pelo menos duas regiões sinuosas conectadas em série.

[0061] Tal como aqui descrito, o primeiro canal 206 e/ou o segundo canal 207 podem ser usados para armazenar um ou mais reagentes usados para processar e analisar a amostra antes do primeiro uso do cassete. Em algumas modalidades, os reagentes secos são armazenados em um canal ou seção de um cassete e os reagentes úmidos são armazenados em um segundo canal ou seção do cassete. Alternativamente, duas seções ou canais separados de um cassete podem ambos conter reagentes secos e/ou reagentes úmidos. Os reagentes podem ser armazenados e/ou dispostos, por exemplo, como um líquido, um gás, um gel, uma pluralidade de partículas, ou uma película. Os reagentes podem ser posicionados em qualquer parte apropriada de um cassete, incluindo, mas sem ficar a eles limitados, em um canal, reservatório, em uma superfície, e ou em uma membrana, que pode opcionalmente fazer parte de uma área de armazenagem de reagente. Um reagente pode ser associado com um cassete (ou os componentes de um cassete) de qualquer maneira apropriada. Por exemplo, os reagentes podem ser reticulados (por exemplo, covalente ou ionicamente), absorvidos, ou adsorvidos (fissorvidos) em uma superfície dentro do cassete. Em uma modalidade particular, todo ou uma parte do canal (tal como uma passagem de fluido de um conector de fluido ou um canal do cassete) é revestido com um anticoagulante (por exemplo, heparina). Em alguns casos, um líquido é contido dentro de um canal ou de um reservatório de um cassete antes do primeiro uso e/ou antes da introdução de uma amostra no cassete.

[0062] Em algumas modalidades, os reagentes armazenados podem incluir bujões de fluidos posicionados em ordem linear de modo que, durante o uso, à medida que os fluidos fluem para um local de reação, eles são distribuídos em uma sequência predeterminada. Um cassete destinado a executar um ensaio, por exemplo, pode incluir, em

série, um fluido de enxague, um fluido etiquetado com anticorpo, um fluido de enxague, e um fluido de amplificação, todos armazenados no mesmo. Enquanto os fluidos são armazenados, eles podem ser mantidos separados por fluidos de separação substancialmente imiscíveis (por exemplo, um gás tal como o ar) de modo que os reagentes fluidos que devem reagir normalmente entre si quando em contato podem ser armazenados em um canal comum.

[0063] Os reagentes podem ser armazenados em um cassete por vários períodos de tempo. Por exemplo, um reagente pode ser armazenado por mais de 1 hora, por mais de 6 horas, por mais de 12 horas, por mais de 1 dia, por mais de 1 semana, por mais de 1 mês, por mais de 3 meses, por mais de 6 meses, por mais de 1 ano, ou por mais de 2 anos. Opcionalmente, o cassete pode ser tratado de uma maneira apropriada a fim de prolongar a armazenagem. Por exemplo, os cassetes que armazenam os reagentes contidos nos mesmos podem ser vedados a vácuo, armazenados em um ambiente escuro, e/ou armazenados a baixas temperaturas (por exemplo, a menos de 0 grau Celsius). A duração da armazenagem depende de um ou mais fatores, tais como os reagentes particulares usados, a forma dos reagentes armazenados (por exemplo, úmidos ou secos), as dimensões e os materiais usados para formar a(s) camada(s) do substrato e da cobertura, o método de aderência do substrato e da(s) camada(s) da cobertura, e como o cassete é tratado ou armazenado em absoluto. A armazenagem de um reagente (por exemplo, um líquido ou um reagente seco) em um canal pode envolver a vedação da(s) entrada(s) e da(s) saída(s) do canal antes do primeiro uso ou durante a embalagem do dispositivo.

[0064] Tal como ilustrado na modalidade exemplificadora mostrada nas figuras 8 e 9A-9F, os canais 206 e 207 não podem estar em comunicação fluida um com o outro até que o conector fluídico 220

seja acoplado ao cassete 20. Em outras palavras, os dois canais, em algumas modalidades, não ficam em comunicação fluida um com o outro antes do primeiro uso e/ou antes da introdução de uma amostra no cassete. Em particular, tal como ilustrado, o canal substancialmente em forma de U 222 do conector 220 pode se conectar maneira fluida o primeiro e o segundo canais 206, 207 de maneira tal que os reagentes no segundo canal 207 podem passar através do canal em forma de U 22 e se mover seletivamente para as zonas de medição 209 no primeiro canal 206. Em outras modalidades, os dois canais 206 e 207 ficam em comunicação fluida um com o outro antes do primeiro uso, e/ou antes da introdução de uma amostra no cassete, mas o conector fluídico também conecta os dois canais (por exemplo, para formar um sistema de circuito fechado) com o primeiro uso.

[0065] Em algumas modalidades, um cassete aqui descrito pode incluir um ou mais canais microfluídicos, embora tais cassetes não sejam limitados aos sistemas microfluídicos e possam se relacionar a outros tipos de sistemas fluídicos. "Microfluídico", tal como aqui usado, refere-se a um cassete, dispositivo, aparelho ou sistema que inclui pelo menos um canal de fluido que tem uma dimensão em seção transversal máxima menor do que 1 mm, e uma relação entre o comprimento e a maior dimensão em seção transversal de pelo menos 3:1. Um "canal microfluídico", tal como aqui usado, é um canal que satisfaz esses critérios.

[0066] A "dimensão em seção transversal" (por exemplo, um diâmetro) do canal é medida perpendicular à direção do fluxo de fluido. A maior parte dos canais de fluido nos componentes dos cassetes aqui descritos tem dimensões em seção transversal máximas menor do que 2 mm, e em alguns casos menor do que 1 mm. Em um conjunto de modalidades, todos os canais de fluido de um cassete são microfluídicos ou têm uma maior dimensão em seção transversal de não mais do

que 2 mm ou 1 mm. Em um outro conjunto de modalidades, a dimensão em seção transversal máxima do(s) canal(is) é menor do que 500 micra, menos de 200 micra, menos de 100 micra, menos de 50 micra, ou menos de 25 micra. Em alguns casos as dimensões do canal podem ser escolhidas de maneira tal que o fluido pode fluir livremente através do artigo ou do substrato. As dimensões do canal também podem ser escolhidas, por exemplo, para permitir uma determinada vazão volumétrica ou linear de fluido no canal. Naturalmente que o número de canais e o formato dos canais podem ser variados por qualquer método apropriado conhecido dos elementos versados na técnica. Em alguns casos, mais de um canal ou capilar podem ser usados.

[0067] Um canal pode incluir uma característica sobre ou dentro de um artigo (por exemplo, um cassete) que dirija pelo menos parcialmente o fluxo de um fluido. O canal pode ter qualquer formato em seção transversal apropriado (circular, oval, triangular, irregular, quadrado ou retangular, ou um outro) e pode ser coberto ou descoberto. Nas modalidades onde ele é coberto completamente, pelo menos uma parte do canal pode ter uma seção transversal que seja completamente inclusa, ou todo o canal pode ser completamente incluso ao longo de todo o seu comprimento com exceção de sua(s) entrada(s) e saída (s). Um canal também pode ter uma relação de aspecto (comprimento à dimensão em seção transversal média) de pelo menos 2:1, mais tipicamente de pelo menos 3:1, 5:1, ou 10:1 ou mais.

[0068] Os cassetes aqui descritos podem incluir canais ou segmentos de canal posicionados em um ou dois lados do cassete. Em alguns casos, os canais são formados em uma superfície do cassete. Os segmentos de canal podem ser conectados por um canal intermediário que passa através do cassete. Em algumas modalidades, os segmentos de canal são usados para armazenar reagentes no dispositivo antes do primeiro uso por um usuário final. A geometria específica

dos segmentos de canal e as posições dos segmentos do canal dentro dos cassetes podem permitir que os reagentes fluidos sejam armazenados por períodos de tempo prolongados sem misturar, até mesmo durante a manipulação rotineira dos cassetes, tal como durante o transporte dos cassetes, e quando os cassetes forem sujeitados a choques ou à vibração física.

[0069] Em determinadas modalidades, um cassete inclui elementos ópticos que são fabricados em um lado de um cassete oposto a uma série de canais fluídicos. Um "elemento óptico" é usado para se referir a uma característica formada ou posicionada ou a um artigo ou a um cassete que é provido para e usada para mudar a direção (por exemplo, através de refração ou reflexão), o foco, a polarização, e/ou uma outra propriedade de radiação eletromagnética incidente em relação à luz incidente sobre o artigo ou o cassete na ausência do elemento. Por exemplo, um elemento óptico pode compreender uma lente (por exemplo, côncava ou convexa), um espelho, uma grade, um sulco, ou uma outra característica formada ou posicionada ou em um cassete. Um próprio cassete sem uma característica singular, no entanto, não deve constituir um elemento óptico, mesmo que uma ou mais propriedades da luz incidente possam mudar com a interação com o cassete. Os elementos ópticos podem guiar a luz incidente que passa através do cassete de maneira tal que a maior parte da luz é dispersa se afastando das áreas específicas do cassete, tais como partes intermediárias entre os canais fluídicos. Com a diminuição da quantidade de luz incidente sobre essas partes intermediárias, a quantidade de ruído em um sinal de detecção pode ser diminuída ao usar determinados sistemas de detecção óptica. Em algumas modalidades, os elementos ópticos compreendem sulcos triangulares formados sobre ou dentro de uma superfície do cassete. O ângulo de traçado dos sulcos triangulares pode ser escolhido de maneira tal que a luz inci-

dente normal à superfície do cassete é redirecionada a um ângulo dependente dos índices de refração do meio externo (por exemplo, ar) e do material do cassete. Em uma modalidade, um ou mais elementos ópticos são posicionados entre segmentos adjacentes de uma região sinuosa de uma zona de medição.

[0070] Um cassete, ou partes do mesmo, podem ser fabricadas de qualquer material apropriado para formar um canal ou um outro componente. Os exemplos não limitadores dos materiais incluem polímeros (por exemplo, polietileno, poliestireno, metacrilato de polimetila, policarbonato, poli(dimetilsiloxano), PVC, PTFE, PET, e um copolímero de ciclo-olefina), vidro, quartzo, e silício. O material que forma o cassete e quaisquer componentes associados (por exemplo, uma cobertura) pode ser duro ou flexível. Os elementos versados na técnica podem selecionar de imediato o(s) material(is) apropriado(s) com base, por exemplo, em sua rigidez, sua inatividade (por exemplo, liberdade de degradação por) um fluido a ser passado através do(s) mesmo(s), sua robustez a uma temperatura em que um dispositivo particular deve ser usado, sua transparência/opacidade à luz (por exemplo, nas regiões ultravioleta e visíveis), e/ou o método usado para prover características no material. Por exemplo, para os artigos moldados a injeção ou outros extrudados, o material usado pode incluir um termoplástico (por exemplo, polipropileno, policarbonato, acrilonitrila-butadieno-estireno, nylon 6), um elastômero (por exemplo, poliisopreno, isobuteno-isopreno, nitrilo, neopreno, etileno-propileno, hipalon, silicone), um termorrígido (por exemplo, epóxi, poliésteres insaturados, fenólicos), ou as combinações destes. Tal como descrito em mais detalhes a seguir, os cassetes que incluem dois ou mais componentes ou camadas podem ser formados em materiais diferentes para adaptar os componentes à(s) função(ões) principal(is) de cada um dos componentes, por exemplo, com base nos fatores descritos acima e aqui.

[0071] Em algumas modalidades, o material e as dimensões (por exemplo, a espessura) de um cassete e/ou de uma cobertura são escolhidos de maneira tal que sejam substancialmente impermeáveis ao vapor d'água. Por exemplo, um cassete destinado a armazenar um ou mais fluidos no mesmo antes do primeiro uso pode incluir uma cobertura que compreende um material que é conhecido por prover uma barreira elevada ao vapor, tal como uma folha de metal, determinados polímeros, determinadas cerâmicas e as combinações destes. Os exemplos dos materiais que têm uma baixa permeabilidade ao vapor d'água são fornecidos a seguir. Em outros casos, o material é escolhido com base pelo menos em parte no formato e/ou na configuração do cassete. Por exemplo, determinados materiais podem ser usados para formar dispositivos planares, ao passo que outros materiais são mais apropriados para formar dispositivos que são curvados ou de formatos irregulares.

[0072] Em alguns exemplos, um cassete compreende uma combinação de dois ou mais materiais, tais como esses listados acima. Por exemplo, os canais do cassete podem ser formados em poliestireno ou outros polímeros (por exemplo, por meio de moldagem a injeção) e uma fita biocompatível pode ser usada para vedar os canais. A fita biocompatível ou o material flexível podem incluir um material que é conhecido por melhorar as propriedades de barreira ao vapor (por exemplo, uma folha de metal, polímeros ou outros materiais que são conhecidos como dotados e barreiras elevadas ao vapor), e podem permitir opcionalmente o acesso às entradas e às saídas ao perfurar ou arranhar a fita. Uma variedade de métodos pode ser usada para vedar um canal microfluídico ou partes de um canal, ou para unir múltiplas camadas de um dispositivo, incluindo, mas sem ficar a eles limitado, o uso de adesivos, o uso de fitas adesivas, colagem, a aglutinação, a lamination de materiais, ou por métodos mecânicos (por exemplo,

grampeamento, mecanismos de encaixe, etc.).

[0073] Em alguns exemplos, um cassete compreende uma combinação de dois ou mais componentes separados (por exemplo, camadas ou cassetes) montados uns nos outros. Redes de canais independentes (tais como as seções 71 e 77 da figura 1A), que podem incluir opcionalmente reagentes nelas armazenados antes do primeiro uso, podem ser incluídas sobre ou dentro de componentes diferentes do cassete. Os componentes separados podem ser montados uns nos outros ou então associados uns com os outros por qualquer meio apropriado, tal como pelos métodos aqui descritos, por exemplo, para formar um único cassete (compósito). Em algumas modalidades, duas ou mais redes de canais são posicionadas em componentes ou camadas diferentes do cassete e não são conectadas de maneira fluida antes do primeiro uso, mas conectadas de maneira fluida no primeiro uso, por exemplo, pelo uso de um conector fluídico. Em outras modalidades, as duas ou mais redes de canais são conectadas de maneira fluida antes do primeiro uso.

[0074] Vantajosamente, cada um dos componentes ou camadas diferentes que formam um cassete compósito pode ser individualmente adaptado dependendo da(s) função(ões) projetada(s) desse componente ou camada. Por exemplo, em um conjunto de modalidades, um componente de um cassete compósito pode ser adaptado para armazenar reagentes úmidos. Em algumas de tais modalidades, esse componente pode ser formado em um material que tem uma permeabilidade relativamente baixa ao vapor. Adicional ou alternativamente, por exemplo, dependendo da quantidade dos fluidos a serem armazenados, a(s) região(ões) de armazenagem desse cassete pode(m) ser feita(s) com dimensões em seção transversal maiores do que os canais ou as regiões de outros componentes não usados para a armazenagem de líquidos. O material usado para formar o cassete pode ser

compatível com as técnicas de fabricação apropriadas para a formação de dimensões em seção transversal maiores. Por outro lado, um segundo componente que pode ser adaptado para a detecção de um analito pode, em algumas modalidades, incluir partes do canal que têm dimensões em seção transversal menores. As dimensões em seção transversal menores podem ser úteis, por exemplo, em determinadas modalidades para permitir mais tempo de contato entre os fluidos que fluem no canal (por exemplo, uma solução de reagente ou um fluido de lavagem) e em um analito ligado a uma superfície do canal, para um determinado volume de fluido. Adicional ou alternativamente, uma parte do canal do segundo componente pode ter uma aspereza de superfície menor (por exemplo, para aumentar a relação entre sinal e ruído durante a detecção) em comparação a uma parte do canal de um outro componente. As dimensões em seção transversal menores ou a aspereza de superfície menor das partes do canal do segundo componente podem, em determinadas modalidades, requerer uma determinada técnica de fabricação ou ferramenta de fabricação diferente daquelas usadas para formar um componente diferente do cassete. Além disso, em algumas modalidades particulares, o material usado para o segundo componente pode bem ser caracterizado para a fixação e detecção de proteínas. Dessa maneira, pode ser vantajosa a formação de partes de canais diferentes usadas para finalidades diferentes em componentes diferentes de um cassete, que podem então ser unidas umas às outras antes do uso por um usuário pretendido. Outras vantagens, características dos componentes e exemplos são fornecidos a seguir.

[0075] As figuras 9B-9E mostram um dispositivo que pode incluir múltiplos componentes 20B e 20C que são combinados para formar um único cassete. Tal como mostrado nessas modalidades ilustrativas, o componente 20B pode incluir um primeiro lado 21A e um segundo lado 21B. O componente 20C pode incluir um primeiro lado 22A e um

segundo lado 22B. Os componentes ou as peças do dispositivo aqui descrito, tais como canais ou outras entidades, podem ser formados em, sobre ou dentro do primeiro lado de um componente, um segundo lado de um componente e/ou através do componente em algumas modalidades. Por exemplo, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 9C, o componente 20C pode incluir um canal 206 que tem uma entrada e uma saída, e pode ser formado em um primeiro material. O canal 206 pode ter qualquer configuração apropriada tal como aqui descrito e pode incluir, por exemplo, uma ou mais regiões de armazenagem de reagente, zonas de medição, regiões de contenção de líquido, regiões de mistura, e outras ainda. Em algumas modalidades, o canal 206 não é formado através de toda a espessura do componente 20B. Isto é, o canal pode ser formado em ou dentro de um lado do componente. O canal 206 pode ser opcionalmente fechado por uma cobertura tal como aqui descrito, tal como uma fita (não mostrada), um outro componente ou camada do cassete, ou um outro componente apropriado. Em outras modalidades, o canal 206 é formado através de toda a espessura do componente 20B e as coberturas são requeridas em ambos os lados do cassete para encerrar o canal.

[0076] O componente 20B pode incluir o canal 207 que tem uma entrada e uma saída, e pode ser formado em um segundo material, que pode ser o mesmo ou diferente que o primeiro material. O canal 207 também pode ter qualquer configuração apropriada tal como aqui descrito, e pode ou não ser formado através de toda a espessura do componente 20C. O canal 207 pode ser fechado por uma ou por mais coberturas. Em alguns casos, a cobertura não é um componente que encerra um ou mais canais fluídicos tais como o componente 20C. Por exemplo, a cobertura pode ser uma fita biocompatível ou uma outra superfície posicionada entre os componentes 20B e 20C. Em outras modalidades, o canal 207 pode ser substancialmente fechado pelo

componente 20C. Isto é, a superfície 22A do componente 20C pode formar uma parte do canal 207 uma vez que os componentes 20B e 20C ficam diretamente adjacentes um ao outro.

[0077] Tal como mostrado de maneira ilustrativa nas figuras 9D e 9E, os componentes 20B e 20C podem ser substancialmente planares e podem ficar um em cima do outro. De modo geral, no entanto, os dois ou mais componentes que formam um cassete podem ficar em qualquer configuração apropriada uns com respeito aos outros. Em alguns casos, os componentes ficam adjacentes uns aos outros (por exemplo, lado a lado, uns em cima dos outros). Os primeiros componentes podem se sobrepor completamente, ou somente partes dos componentes podem se sobrepor entre si. Por exemplo, tal como mostrado de maneira ilustrativa nas figuras 9D e 9E, o componente 20C pode se estender mais do que o componente 20B de maneira tal que uma parte do componente 20C não fica se sobrepondo ou coberta pelo componente 20B. Em alguns casos, essa configuração pode ser vantajosa onde o componente 20C é substancialmente transparente e que requer a luz se desloque através de uma parte do componente (por exemplo, uma área de reação, uma zona de medição, ou uma região de detecção), e onde o componente 20B é opaco ou menos transparente do que o componente 20C.

[0078] Além disso, o primeiro e o segundo componentes podem incluir qualquer forma e/ou configuração apropriadas. Por exemplo, em algumas modalidades, o primeiro componente inclui uma característica complementar a uma característica do segundo componente, de modo a formar uma conexão não fluídica entre o primeiro e o segundo componentes. As características complementares podem, por exemplo, ajudar no alinhamento do primeiro e segundo componentes durante a montagem. Os exemplos de características complementares são aqui descritos. Em alguns casos, mecanismos de ajuste ou acoplamento,

tais como aqueles aqui descritos, podem ser usados para acoplar o primeiro e o segundo componentes.

[0079] O primeiro e o segundo componentes podem ser integralmente conectados um ao outro em algumas modalidades. Tal como aqui usado, o termo "conectados integralmente", quando se referindo a dois ou mais objetos, refere-se a objetos que não ficam separados uns dos outros durante o uso normal, por exemplo, não podem ser separados manualmente; a separação requer pelo menos o uso de ferramentas, e/ou ao causar danos a pelo menos um dos componentes, por exemplo, ao quebrar, arrancar ou separar os componentes presos uns aos outros através de adesivos ou ferramentas. Os componentes integralmente conectados podem ser unidos irreversivelmente uns aos outros durante o uso normal. Por exemplo, os componentes 20B e 20C podem ser integralmente conectados pelo uso de um adesivo ou por outros métodos de ligação. Em outras modalidades, dois ou mais componentes de um cassete podem ser unidos reversivelmente uns aos outros.

[0080] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades pelo menos um primeiro componente e um segundo componente que formam um cassete compósito podem ser formados em materiais diferentes. O sistema pode ser projetado de maneira tal que o primeiro componente inclua um primeiro material que ajude ou realce um ou mais funcionalidades do primeiro componente. Por exemplo, se o primeiro componente for projetado para armazenar um reagente líquido (por exemplo, em um canal do componente) antes do primeiro uso por um usuário (por exemplo, por pelo menos um dia, uma semana, um mês, ou um ano), o primeiro material pode ser escolhido para que tenha uma permeabilidade relativamente baixa ao vapor de modo a reduzir a quantidade de evaporação do líquido armazenado com o passar do tempo. Deve ser compreendido, no entanto, que os mesmos materiais podem ser usa-

dos para múltiplos componentes (por exemplo, camadas) de um cassete em algumas modalidades. Por exemplo, o primeiro e o segundo componentes de um cassete podem ser formados em um material que tem uma baixa permeabilidade ao vapor d'água.

[0081] Um material usado para formar toda ou as partes de uma seção ou de um componente de um dispositivo pode ter, por exemplo, uma permeabilidade ao vapor d'água de menos do que de cerca de 5,0 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 4,0 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 3,0 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 2,0 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 1,0 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 0,5 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 0,3 g·mm/m²·d, menos do que cerca de 0,1 g·mm/m²·d, ou menos do que cerca de 0,05 g·mm/m²·d. Em alguns casos, a permeabilidade ao vapor d'água pode ficar compreendida, por exemplo, entre cerca de 0,01 g·mm/m²·d e cerca de 2,0 g·mm/m²·d, entre cerca de 0,01 g·mm/m²·d e cerca de 1,0 g·mm/m²·d, entre cerca de 0,01 g·mm/m²·d e cerca de 0,4 g·mm/m²·d, entre cerca de 0,01 g·mm/m²·d e cerca de 0,04 g·mm/m²·d, ou entre cerca de 0,01 g·mm/m²·d e cerca de 0,1 g·mm/m²·d. A permeabilidade ao vapor d'água pode ser medida, por exemplo, a 40°C a uma umidade relativa (UR) de 90%.

[0082] Em algumas modalidades, um segundo componente não é usado para armazenar um líquido antes do uso por um usuário e pode ser formado em um segundo material que tem uma permeabilidade mais elevada ao vapor d'água do que aquele do primeiro componente. Por exemplo, o segundo material pode ter uma permeabilidade ao vapor d'água de mais do que cerca de 0,05 g·mm/m²·d, mais do que cerca de 0,1 g·mm/m²·d, mais do que cerca de 0,3 g·mm/m²·d, mais do que cerca de 0,5 g·mm/m²·d, mais do que cerca de 1,0 g·mm/m²·d, mais do que cerca de 2,0 g·mm/m²·d, mais do que cerca de 3,0

g.mm/m².d, mais do que cerca de 4,0 g.mm/m².d, ou mais do que cerca de 5,0 g.mm/m².d.

[0083] Em alguns casos, um primeiro material usado para formar um primeiro componente de um cassete tem uma permeabilidade ao vapor d'água pelo menos 1,5 vez, pelo menos 2 vezes, pelo menos 3 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 50 vezes, ou pelo menos 100 vezes menor do que aquela de um segundo material usado para formar um segundo componente de um cassete.

[0084] As permeabilidades ao vapor d'água dos materiais são conhecidas ou podem ser determinadas pelos elementos versados na técnica. Materiais tais como determinados copolímeros de ciclo-olefina, por exemplo, têm tipicamente uma permeabilidade ao vapor d'água de menos do que cerca de 0,1 g.mm/m².d (por exemplo, entre 0,02 e 0,04 g.mm/m².d), ao passo que determinados polipropilenos têm uma permeabilidade ao vapor d'água de cerca de 0,5 g.mm/m².d ou mais. Determinados PETs têm uma permeabilidade ao vapor d'água de cerca de 1,0 g.mm/m².d, determinados PVCs têm uma permeabilidade ao vapor d'água de cerca de 1,2 g.mm/m².d, e determinados policarbonatos têm uma permeabilidade ao vapor d'água de cerca de 4,0 g.mm/m².d.

[0085] Em alguma modalidade, um ou mais componentes ou camadas de um dispositivo podem ser formados em um material que os torna mais apropriados para processamento sob determinadas condições. Por exemplo, um material pode ser escolhido em parte com base em sua temperatura de fusão para permitir que ele seja compatível com determinadas ferramentas e/ou métodos de fabricação (por exemplo, para formar canais de determinadas dimensões) tais como aqueles aqui descritos. Em algumas modalidades, um primeiro componente é formado em um material que tem uma temperatura de fusão

de mais do que de cerca de 80°C, mais do que cerca de 100°C, mais do que cerca de 130°C, mais do que cerca de 160°C, ou mais do que cerca de 200°C. Em determinadas modalidades, um segundo componente projetado para ser combinado com o primeiro componente pode ser formado em um material que tem uma temperatura de fusão menor do que ou igual a cerca de 200°C, menor do que ou igual a cerca de 160°C, menor do que ou igual a cerca de 130°C, menor do que ou igual a cerca de 100°C, ou menor do que ou igual a cerca de 80°C. Outras temperaturas de fusão também são possíveis.

[0086] Em um conjunto particular de modalidades, o componente 20B é formado de um material que tem uma temperatura de fusão mais alta do que o material usado para formar o componente 20C. Em uma modalidade particular, um componente usado para a armazenagem de um reagente líquido é formado em um material que tem uma temperatura de fusão mais alta do que um material usado para formar um outro componente do cassete.

[0087] Em determinadas modalidades, um cassete que inclui primeiro e segundo componentes tem partes de canal de dimensões em seção transversal diferentes em cada um dos componentes diferentes. Tal como aqui descrito, as dimensões em seção transversal particulares podem ser escolhidas com base em parte na(s) função(ões) das partes do canal, onde as partes do canal são posicionadas em relação a outras partes ou componentes do dispositivo, e em outros fatores.

[0088] Uma parte do canal de um cassete pode ter qualquer dimensão em seção transversal apropriada. Por exemplo, um primeiro componente pode incluir um primeiro canal que inclui pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal, por exemplo, de mais do que cerca de 50 micra, mais do que cerca de 100 micra, mais do que cerca de 200 micra, mais do que cerca de 350 micra, mais do que cerca de 500 micra, mais do que cerca de 750 micra ou mais do

que cerca de 1 mm. Em alguns casos, uma parte do canal que tem uma dimensão em seção transversal relativamente grande pode ser usada para armazenar um líquido nela contido antes do primeiro uso por um usuário.

[0089] Em alguns casos, um segundo componente de um cassete pode incluir um segundo canal que inclui pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal que é pelo menos 1,5 vez, pelo menos 2 vezes, pelo menos 3 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 7 vezes ou pelo menos 10 vezes diferentes do que a dimensão em seção transversal de uma primeira parte do canal de um primeiro componente do cassete. Tais diferenças em dimensões em seção transversal podem ser devidas à funcionalidade diferente da segunda parte do canal no segundo componente em comparação àquela do primeiro componente. O segundo canal do segundo componente pode incluir pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal, por exemplo, de menos do que cerca de 1 mm, de menos do que cerca de 750 micra, de menos do que cerca de 500 micra, de menos do que cerca de 350 micra, de menos do que cerca de 200 micra, de menos do que cerca de 100 micra ou de menos do que cerca de 50 micra. Por exemplo, em alguns casos, um canal que tem uma dimensão em seção transversal relativamente menor do que aquela de um primeiro canal de um primeiro componente pode ser apropriada para uma região de detecção do dispositivo, para controlar taxas do fluxo de fluido, ou para outras finalidades.

[0090] Em algumas modalidades, partes do canal em componentes diferentes de um cassete têm dimensões em seção transversal diferentes e são formadas em materiais que têm temperaturas de fusão diferentes. Por exemplo, em alguns casos uma parte do canal que tem uma dimensão em seção transversal relativamente pequena (por exemplo, menos do que cerca de 300 micra, menos do que cerca de

200 micra, ou menos do que cerca de 100 micra) pode ser formada em um material que tem uma temperatura de fusão relativamente baixa (por exemplo, menos do que cerca de 100°C), ao passo que uma parte do canal que tem uma dimensão em seção transversal relativamente maior (por exemplo, mais do que cerca de 100 micra, mais do que cerca de 200 micra, ou mais do que cerca de 300 micra) pode ser formada em um material que tem uma temperatura de fusão relativamente mais alta (por exemplo, mais do que cerca de 100°C).

[0091] Em determinados casos, canais de componentes ou camadas diferentes de um dispositivo podem ter asperezas de superfície diferentes. Por exemplo, um canal que é projetado para fazer parte de uma região de detecção pode ter uma aspereza de superfície menor do que um canal que não é usado em um processo de detecção nem é usado em um processo de detecção que requeira menos sensibilidade. A aspereza substancial na superfície de uma parte do canal pode resultar na dispersão ou no redirecionamento não desejado da luz a um ângulo indesejado. Os canais de componentes ou camadas diferentes de um dispositivo que têm asperezas de superfície diferentes podem ser vantajosos porque um canal que tem uma aspereza de superfície relativamente baixa pode ser mais complicado e/ou mais caro de fabricar do que um canal que tem uma aspereza de superfície maior. Por exemplo, determinadas ferramentas de fabricação para a moldagem feita por microusinagem ou técnicas de litografia têm menor aspereza de superfície (e, portanto, formam partes de canal que têm menos aspereza de superfície) em comparação às ferramentas feitas por usinagem, mas podem ser mais complicadas e/ou caras de fabricar.

[0092] Em algumas modalidades, pelo menos uma parte de um primeiro canal de um primeiro componente pode ter uma aspereza de superfície de média quadrática (RMS) menor do que ou igual a cerca de 10 micra. Em determinadas modalidades, a aspereza de superfície

de RMS pode ser, por exemplo, menor do que ou igual a cerca de 5 micra, menor do que ou igual a cerca de 3 micra, menor do que ou igual a cerca de 1 micron, menor do que ou igual a cerca de 0,8 micron, menor do que ou igual a cerca de 0,5 micron, menor do que ou igual a cerca de 0,3 micron, ou menor do que ou igual a cerca de 0,1 micron. A aspereza de superfície de RMS é um termo conhecido dos elementos versados na técnica, e pode ser expressa como:

$$\sigma_h = \left[\langle (z - z_m)^2 \rangle \right]^{1/2} = \left[\frac{1}{A} \int_A (z - z_m)^2 dA \right]^{1/2}$$

[0093] onde A é a superfície a ser examinada, e $|z - z_m|$ é o desvio da altura local a partir da média.

[0094] Pelo menos uma parte de um segundo canal de um segundo componente pode ter, por exemplo, uma aspereza de superfície de média quadrática diferente daquela do primeiro componente. A segunda parte do canal pode ter uma aspereza de superfície de RMS, por exemplo, de mais do que cerca de 0,1 micron, mais do que cerca de 0,3 micron, mais do que cerca de 0,5 micron, mais do que cerca de 1 micron, mais do que cerca de 3 micra, mais do que cerca de 5 micra, ou mais do que cerca de 10 micra.

[0095] Em determinadas modalidades, o primeiro e o segundo componentes de um cassete têm graus diferentes de claridade óptica. Por exemplo, um primeiro componente pode ser substancialmente opaco, e um segundo componente pode ser substancialmente transparente. O componente substancialmente transparente pode ser apropriado para a detecção óptica de uma amostra ou de um analito contidos dentro do componente.

[0096] Em um conjunto de modalidades, um material usado que forma um componente (por exemplo, um primeiro ou segundo componente) de um cassete tem uma transmissão óptica maior do que 90% entre comprimentos de onda de luz de 400 a 800 nm (por exemplo, luz

na faixa visível). A transmissão óptica pode ser medida através de um material que tem uma espessura, por exemplo, de cerca de 2 mm (ou em outras modalidades, de cerca de 1 mm ou cerca de 0,1 mm). Em alguns exemplos, a transmissão óptica é maior do que 80%, maior do que 85%, maior do que 88%, maior do que 92%, maior do que 94%, ou maior do que 96% entre comprimentos de onda de luz de 400 a 800 nm. Um outro componente do dispositivo pode ser formado em um material que tem uma transmissão óptica menor do que 96%, menor do que 94%, menor do que 92%, menor do que 90%, menor do que 85%, menor do que 80%, menor do que 50%, menor do que 30%, ou menor do que 10% entre comprimentos de onda de luz de 400 a 800 nm.

[0097] Tal como aqui descrito, componentes ou camadas diferentes de um dispositivo podem incluir canais feitos por ferramentas e/ou por métodos de fabricação diferentes (ou os mesmos). Por exemplo, a moldagem a injeção pode ser usada para formar um componente, e uma técnica diferente (por exemplo, usinagem) pode ser usada para formar um outro componente. Em um outro exemplo, uma primeira parte do canal de um primeiro componente pode ser formada por um processo de moldagem (por exemplo, moldagem a injeção) que envolve o uso de uma ferramenta de fabricação feita por meio de fresagem ou por um processo de litografia. Em alguns casos, as partes do canal formadas por uma ferramenta de fabricação feita por fresagem podem ter uma área em seção transversal substancialmente arredondada, ao passo que as partes do canal formadas pela ferramenta de fabricação feita por um processo de litografia podem ter uma área em seção transversal substancialmente trapezoidal. Outros métodos para a formação de partes do canal que têm áreas em seção transversal substancialmente arredondadas, áreas em seção transversal substancialmente trapezoidais, ou formatos em seção transversal, também são possíveis. Uma segunda parte do canal de um segundo componente

pode ser formada ao usar uma ferramenta de fabricação feita pelo mesmo método ou por um método diferente, e/ou pode ter o mesmo formato em seção transversal ou um diferente em comparação a uma parte do canal de um primeiro componente.

[0098] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades um canal de um primeiro componente de um cassete não fica em comunicação fluido com um canal de um segundo componente de um cassete antes do primeiro uso por um usuário. Por exemplo, até mesmo após o acoplamento dos dois componentes, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 9D, os canais 206 e 207 não ficam em comunicação fluida um com o outro. No entanto, o cassete pode ainda incluir outras partes ou componentes tais como o elemento de alinhamento de conector fluídico 202 (figura 9E), que pode ser unido ao primeiro e/ou ao segundo componentes 20B e 20C ou a outras partes do cassete. Tal como aqui descrito, o elemento de alinhamento de conector fluídico pode ser configurado para receber e acoplar com o conector fluídico 220, o que pode permitir uma comunicação fluida entre os canais 206 e 207 do primeiro e do segundo componentes, respectivamente. Por exemplo, o conector fluídico pode incluir uma passagem de fluido que inclui uma entrada da passagem de fluido e uma saída da passagem de fluido, em que a entrada da passagem de fluido pode ser conectada de maneira fluida à saída do canal 206 e a saída da passagem de fluido pode ser conectada de maneira fluida à entrada do canal 207 (ou vice-versa). A passagem de fluido do conector fluídico pode ter qualquer comprimento apropriado (por exemplo, pelo menos 1 cm, pelo menos 2 cm, pelo menos 3 cm, pelo menos 5 cm) para conectar os canais. O conector fluídico pode ser uma parte de um kit junto com um cassete, e empacotado de maneira tal que o conector fluídico não fique conectando de maneira fluida aos canais 206 e 207.

[0099] Um conector fluídico pode ter qualquer configuração apro-

priada com respeito a um cassete, ou aos componentes de um cassete. Tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 9E, com a conexão do conector fluídico ao cassete, o conector fluídico pode ser posicionado em um lado de um componente (por exemplo, o componente 20B) oposto a um outro componente (por exemplo, o componente 20C). Em outras modalidades, um conector fluídico pode ser posicionado entre dois componentes de um cassete. Por exemplo, o conector fluídico pode ser um componente ou uma camada posicionada (por exemplo, imprensados no meio) de dois componentes do cassete. Outras configurações também são possíveis.

[00100] Além disso, um conector fluídico pode ficar substancialmente perpendicular a um ou mais componentes ou camadas de um cassete, por exemplo, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 9E. Em outras modalidades, um conector fluídico pode ficar substancialmente paralelo (por exemplo, em cima de ou achatado contra) um ou mais componentes de um cassete. Outras configurações também são possíveis.

[00101] Em alguns casos, um elemento do alinhamento e/ou um conector fluídico são conectados fisicamente somente a um único componente de um cassete de múltiplos componentes, ao passo que em outros casos um elemento de alinhamento e/ou um conector fluídico é conectado fisicamente a múltiplos componentes de um cassete de múltiplos componentes. Em determinadas modalidades, uma parte de um componente do cassete que é conectada fisicamente a um elemento de alinhamento e/ou a um conector fluídico tem uma certa espessura para permitir a conexão apropriada. Por exemplo, onde o conector fluídico é projetado para ser introduzido em uma entrada e em uma saída dos canais de um cassete, o cassete na região de inserção pode ter uma certa espessura (por exemplo, mínima). O cassete, ou um ou mais componentes de um cassete, em uma região projetada

para a conexão com um conector fluídico podem, por exemplo, ter uma espessura de pelo menos 1 cm, de pelo menos 1,5 cm, de pelo menos 2 cm, de pelo menos 2,5, de pelo menos 3 cm, de pelo menos 4 cm, ou de pelo menos 5 cm. Outras partes do cassete (ou dos componentes do cassete) não projetadas para a conexão com um elemento de alinhamento e/ou um conector fluídico podem ter uma espessura, por exemplo, menor do que 5 cm, menor do que 4 cm, menor do que 3 cm, menor do que 2,5 cm, menor do que 2 cm, menor do que 1,5 cm, menor do que 1 cm, menor do que 0,5 cm, ou menor do que 0,1 cm.

[00102] Embora grande parte da presente descrição seja dirigida a um cassete que tem um ou mais componentes ou camadas incluindo redes de canais, em outras modalidades, um cassete pode incluir mais de 2, mais de 3, ou mais de 4 de tais componentes ou camadas. Por exemplo, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 9F, um cassete pode incluir os componentes 20B, 20C, 20D e 20E, cada um dos quais inclui pelo menos um canal ou rede de canais. Em alguns exemplos, o(s) canal(is) de um ou mais componentes (por exemplo, 2, 3, ou todos os componentes) pode(m) ser não conectado(s) de maneira fluida antes do primeiro uso, mas pode(m) ser conectado(s) de maneira fluida no primeiro uso, por exemplo, pelo uso de um conector fluídico. Em outras modalidades, o(s) canal(is) de um ou mais componentes (por exemplo, 2, 3, ou todos os componentes) é(são) conectado(s) de maneira fluida antes do primeiro uso.

[00103] Tal como aqui descrito, cada um dos componentes ou camadas de um cassete pode ser projetado para ter uma função específica que seja diferente de uma função de um outro componente do cassete. Em outras modalidades, dois ou mais componentes podem ter a mesma função. Por exemplo, tal como mostrado na modalidade ilustrativa da figura 9F, cada um dos componentes 20C, 20D e 20E pode ter múltiplas zonas de medição 209 conectadas em série. Com a

conexão do conector fluídico 222 ao cassete compósito, as partes de uma amostra (ou amostras múltiplas) podem ser introduzidas na rede do canal em cada um dos componentes 20C, 20D e 20E para executar análises múltiplas.

[00104] Em algumas modalidades, pelo menos o primeiro e o segundo componentes de um cassete podem fazer parte de um dispositivo ou de um kit usado para determinar um produto químico particular ou uma condição biológica. O dispositivo ou o kit podem incluir, por exemplo, um primeiro componente que comprehende um primeiro canal em um primeiro material, em que o primeiro canal inclui uma entrada, uma saída e, entre a primeira entrada e saída, pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal maior do que 200 micra. O dispositivo ou o kit também podem incluir um segundo componente que comprehende um segundo canal em um segundo material, em que o segundo canal inclui uma entrada, uma saída e, entre a segunda entrada e saída, pelo menos uma parte que tem uma dimensão em seção transversal menor do que 200 micra. Em alguns casos, o dispositivo ou o kit são empacotados de maneira tal que o primeiro e o segundo componentes são conectados um ao outro. Por exemplo, o primeiro e o segundo componentes podem ser integralmente conectados um ao outro. Em outras modalidades, o primeiro e o segundo componentes são unidos reversivelmente um ao outro. O dispositivo ou o kit também podem incluir um conector fluídico para conectar de maneira fluida o primeiro e o segundo canais, em que o conector fluídico comprehende uma passagem de fluido, inclui uma entrada da passagem de fluido e uma saída da passagem de fluido, em que a entrada da passagem de fluido pode ser conectada de maneira fluida à saída do primeiro canal e a saída da passagem de fluido pode ser conectada de maneira fluida à entrada do segundo canal. Em algumas modalidades, o dispositivo ou o kit são empacotados de maneira tal que o conector fluídico não

fica conectando de maneira fluida o primeiro e o segundo canais no pacote. Com o primeiro uso do dispositivo por um usuário pretendido, o conector fluídico pode ser usado para colocar o primeiro e o segundo canais em comunicação fluida um com o outro.

[00105] Tal como aqui descrito, um dispositivo ou um kit podem incluir partes do canal em componentes diferentes de um cassete que podem diferir entre si. Dessa maneira, em determinadas modalidades, um dispositivo comprehende uma ou mais das seguintes características: o primeiro material usado para formar uma primeira parte do canal de um primeiro componente é diferente de um segundo material usado para formar uma segunda parte do canal de um segundo componente; a primeira parte do canal tem uma forma em seção transversal diferente daquela da segunda parte do canal; e/ou a primeira parte do canal tem uma aspereza de superfície de RMS diferente do que aquela da segunda parte do canal. As partes do canal também podem ter outras diferenças tal como aqui descrito.

[00106] Um cassete aqui descrito pode ter qualquer volume apropriado para executar uma análise tal como uma reação química e/ou biológica ou um outro processo. O volume inteiro de um cassete inclui, por exemplo, todas as áreas de armazenagem de reagente, zonas de medição, regiões de contenção de líquido, áreas de descarte, assim como quaisquer conectores de fluidos, e os canais fluídicos associados com os mesmos. Em algumas modalidades, pequenas quantidades de reagentes e amostras são usadas e o volume inteiro do dispositivo fluídico é, por exemplo, menor do que 10 ml, 5 ml, 1 ml, 500 µl, 250 µl, 100 µl, 50 µl, 25 µl, 10 µl, 5 µl, ou 1 µl.

[00107] Um cassete aqui descrito pode ser portátil e, em algumas modalidades, carregado à mão. O comprimento e/ou a largura do cassete podem ser, por exemplo, menores do que ou igual a 20 cm, 15 cm, 10 cm, 8 cm, 6 cm, ou 5 cm. A espessura do cassete pode ser, por

exemplo, menor do que ou igual a 5 cm, 3 cm, 2 cm, 1 cm, 8 mm, 5 mm, 3 mm, 2 mm, ou 1 mm. Vantajosamente, os dispositivos portáteis podem ser apropriados para o uso em configurações de ponto de cuidado.

[00108] Deve ser compreendido que os cassetes e seus respectivos componentes aqui descritos são exemplificadores e que outras configurações e/ou tipos de cassetes e de componentes podem ser usados com os sistemas e os métodos aqui descritos.

[00109] Os métodos e os sistemas aqui descritos podem envolver uma variedade de tipos diferentes de análises, e podem ser usados para determinar uma variedade de amostras diferentes. Em alguns casos, uma análise envolve uma reação química e/ou biológica. Em algumas modalidades, uma reação química e/ou biológica envolve a ligação. Tipos diferentes de ligação podem ocorrer nos cassetes aqui descritos. A ligação pode envolver a interação entre um par correspondente de moléculas que exibem a afinidade mútua ou capacidade de ligação, tipicamente a ligação específica ou não específica ou a interação, incluindo interações bioquímicas, fisiológicas e/ou farmacêuticas. A ligação biológica define um tipo de interação que ocorre entre pares de moléculas que incluem proteínas, ácidos nucleicos, glicoproteínas, carboidratos, hormônios, e outros ainda. Os exemplos específicos incluem anticorpo/antígeno, anticorpo/hapteno, enzima/substrato, enzima/inibidor, enzima/cofator, proteína de ligação/substrato, proteína carreadora/substrato, lecitina/carboidrato, receptor/hormônio, receptor/efetor, filamentos complementares de ácido nucleico, proteína/repressor de ácido nucleico/indutor, ligante/receptor de superfície de célula, vírus/ligante, etc. A ligação também pode ocorrer entre proteínas ou outros componentes e células. Além disso, os dispositivos aqui descritos podem ser usados para outras análises de fluidos (que podem ou não envolver ligação e/ou reações) tal como a supressão

dos componentes, a concentração, etc.

[00110] Em alguns casos, uma reação heterogênea (ou ensaio) pode ocorrer em um cassete; por exemplo, um parceiro de ligação pode ser associado com uma superfície de um canal, e o parceiro de ligação complementar pode estar presente na fase fluida. Outros ensaios de fase sólida que envolvem a reação de afinidade entre proteínas ou outras biomoléculas (por exemplo, DNA, RNA, carboidratos), ou moléculas de ocorrência não natural, também podem ser realizados. Os exemplos não limitadores das reações típicas que podem ser executadas em um cassete incluem reações químicas, reações enzimáticas, reações imunobaseadas (por exemplo, antígeno-anticorpo), e as reações baseadas em células.

[00111] Os exemplos não limitadores dos análitos que podem ser determinados (por exemplo, detectados) ao usar os cassetes aqui descritos incluem proteínas específicas, vírus, hormônios, drogas, ácidos nucleicos e polissacarídeos; especificamente anticorpos, por exemplo, as imunoglobulinas IgD, IgG, IgM ou IgA para HTLV-I, HIV, hepatite A, a B e não A/não B, rubéola, sarampo, Parvovirus humano B19, caxumba, malária, catapora ou leucemia; hormônios humanos e animais, por exemplo, hormônio estimulante da tiroide (TSH), tiroxina (T4), hormônio de luteinização (LH), hormônios estimuladores de folículos (FSH), testosterona, progesterona, gonadotropina coriônica humana, estradiol; outros proteínas ou peptídeos, por exemplo troponina I, proteína c-reativa, mioglobina, proteína natriurética do cérebro, antígeno específico da próstata (PSA), PSA livre, PSA complexado, pro-PSA, EPCA-2, PCADM-1, ABCA5, hK2, beta-MSP (PSP94), AZGP1, Anexina A3, PSCA, PSMA, JM27, PAP; drogas, por exemplo, paracetamol ou teofillina; ácidos nucleicos marcadores, por exemplo, PCA3, TMPRS-ERG, polissacarídeos tais como抗ígenos da superfície da célula para a tipificação do tecido de HLA e material bacteriano da pa-

rede da célula. Os produtos químicos que podem ser detectados incluem explosivos tais como TNT, agentes dos nervos, e compostos ambientalmente nocivos tais como os bifenilas policloradas (PCBs), dioxinas, hidrocarbonetos e MTBE. Os líquidos de amostras típicos incluem líquidos fisiológicos tais como o sangue integral humano ou animal, o soro do sangue, o plasma do sangue, sêmen, lágrimas, urina, suor, saliva, fluido cérebro-espinhal, secreções vaginais; líquidos in-vitro usados na pesquisa ou líquidos ambientais tais como os líquidos aquosos suspeitados de serem contaminados pelo analito.

[00112] Em algumas modalidades, um ou mais reagentes que podem ser usados para determinar um analito de uma amostra (por exemplo, um parceiro de ligação do analito a ser determinado) são armazenados em um canal ou em uma câmara de um cassete antes do primeiro uso a fim de realizar um teste ou um ensaio específico.

[00113] Nos casos em que um antígeno está sendo analisado, um anticorpo ou um aptâmero correspondente pode ser o parceiro de ligação associado com uma superfície de um canal microfluídico. Se um anticorpo for o analito, então um antígeno ou um aptâmero apropriado pode ser o parceiro de ligação associado com a superfície. Quando uma condição de doença está sendo determinada, pode ser preferível colocar o antígeno sobre a superfície e testar o mesmo quanto a um anticorpo que é produzido no indivíduo. Tais anticorpos podem incluir, por exemplo, anticorpos para HIV.

[00114] Em algumas modalidades, um cassete é adaptado e disposto para executar uma análise que envolve a acumulação de um material opaco em uma região de um canal microfluídico, a exposição da região à luz, e a determinação da transmissão da luz através do material opaco. Um material opaco pode incluir uma substância que interfira na transmitância da luz em um ou mais comprimentos de onda. Um material opaco não meramente refrata a luz, mas reduz a

quantidade de transmissão através do material, por exemplo, ao absorver ou refletir a luz. Materiais opacos diferentes ou quantidades diferentes de um material opaco podem permitir a transmitância de menos de, por exemplo, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 ou 1 por cento da luz que ilumina o material opaco. Os exemplos de materiais opacos incluem camadas moleculares de metal (por exemplo, metal elemental), camadas de cerâmica, camadas poliméricas, e camadas de uma substância opaca (por exemplo, uma tintura). O material opaco pode, em alguns casos, ser um metal que possa ser depositado não eletroliticamente. Esses metais podem incluir, por exemplo, a prata, o cobre, o níquel, o cobalto, o paládio, e a platina.

[00115] Um material opaco que forma em um canal pode incluir uma série de partícula independentes descontínuas que formam conjuntamente uma camada opaca, mas, em uma modalidade, é um material contínuo que assume uma forma geralmente planar. O material opaco pode ter uma dimensão (por exemplo, uma extensão do comprimento), por exemplo, maior do que ou igual a 1 micron, maior do que ou igual a 5 micra, maior do que 10 micra, maior do que ou igual a 25 micra, ou maior do que ou a igual a 50 micra. Em alguns casos, o material opaco estende-se através da largura do canal (por exemplo, uma zona de medição) que contém o material opaco. A camada opaca pode ter uma espessura, por exemplo, menor do que ou igual a 10 micra, menor do que ou igual a 5 micra, menor do que ou a igual a 1 micron, menor do que ou igual a 100 nanômetros ou menor do que ou igual a 10 nanômetros. Mesmo a essas espessuras pequenas, uma mudança detectável na transmitância pode ser obtida. A camada opaca pode prover um aumento na sensibilidade do ensaio quando comparada às técnicas que não formam uma camada opaca.

[00116] Em um conjunto de modalidades, um cassete aqui descrito é usada para executar um imunoensaio (por exemplo, para IgG ou

PSA humano) e, opcionalmente, usa o realce de prata para a amplificação de sinal. Em tal imunoensaio, após a aplicação de uma amostra contendo IgG humano a um local de reação ou um local de análise, a ligação entre IgG humano e IgG anti-humano pode ocorrer. Um ou mais reagentes, que podem ser opcionalmente armazenados em um canal do dispositivo antes do uso, podem então fluir sobre esse complexo de par de ligação. Um dos reagentes armazenados pode incluir uma solução de coloide de metal (por exemplo, um anticorpo conjugado com ouro) que se liga especificamente ao antígeno a ser detectado (por exemplo, IgG humano). Esse coloide de metal pode prover uma superfície catalítica para a deposição de um material opaco, tal como uma camada de metal (por exemplo, prata), em uma superfície da região de análise. A camada de metal pode ser formada ao usar um sistema de dois componentes: um precursor de metal (por exemplo, uma solução de sais de prata) e um agente redutor (por exemplo, hidroquinona, cloro-hidroquinona, pirogalol, metol, 4-aminofenol e fenidona), que pode ser opcionalmente armazenado em canais diferentes antes do uso.

[00117] Uma vez que um diferencial de pressão positiva ou negativa é aplicado ao sistema, as soluções de sal de prata e de redução podem se fundir em uma interseção de canal, onde se misturam (por exemplo, devido à difusão) em um canal, e fluem então sobre a região da análise. Portanto, se a ligação anticorpo-antígeno ocorrer na região de análise, o fluxo da solução de precursor de metal através da região pode resultar na formação de uma camada opaca, tal como uma camada de prata, devido à presença do coloide de metal catalítico associado com o complexo anticorpo-antígeno. A camada opaca pode incluir uma substância que interfere na transmitância da luz em um ou mais comprimentos de onda. Uma camada opaca que é formada no canal pode ser detectada oticamente, por exemplo, ao medir uma re-

dução na transmitância da luz através de uma parte da região de análise (por exemplo, uma região de canal sinuoso) em comparação a uma parte de uma área que não inclui o anticorpo ou o antígeno. Alternativamente, um sinal pode ser obtido ao medir a variação da transmitância da luz como uma função do tempo, uma vez que a película está sendo formada em uma região de análise. A camada opaca pode prover um aumento na sensibilidade do ensaio quando comparada às técnicas que não formam uma camada opaca. Além disso, várias químicas de amplificação que produzem sinais ópticos (por exemplo, absorbância, fluorescência, quimiluminescência de fulgor ou flash, eletroquimiluminescência), sinais elétricos (por exemplo, a resistência ou a condutividade elétrica das estruturas de metal criadas por um processo não eletrolítico) ou sinais magnéticos (por exemplo, grânulos magnéticos) podem ser usados para permitir a detecção de um sinal por um detector.

[00118] Vários tipos de fluidos podem ser usados com os cassetes aqui descritos. Tal como aqui descrito, os fluidos podem ser introduzidos no cassete no primeiro uso, e/ou ser armazenados dentro do cassete antes do primeiro uso. Os fluidos incluem líquidos tais como solventes, soluções e suspensões. Os fluidos também incluem gases e misturas de gases. Quando múltiplos fluidos são contidos em um cassete, os fluidos podem ser separados por um outro fluido que seja preferivelmente substancialmente imiscível em cada um dos primeiros dois fluidos. Por exemplo, se um canal contiver duas soluções aquosas diferentes, um tampão de separação de um terceiro fluido pode ser substancialmente imiscível em ambas as soluções aquosas. Quando as soluções aquosas devem ser mantidas separadas, os fluidos substancialmente imiscíveis que podem ser usados como separadores podem incluir gases tais como o ar ou o nitrogênio, ou líquidos hidrofóbicos que sejam substancialmente imiscíveis com os fluidos aquosos.

Os fluidos também podem ser escolhidos com base na reatividade do fluido com fluidos adjacentes. Por exemplo, um gás inerte tal como o nitrogênio pode ser usado em algumas modalidades e pode ajudar a preservar e/ou estabilizar todos os fluidos adjacentes. Um exemplo de um fluido substancialmente imiscível para separar soluções aquosas é a perfluorodecalina. A escolha de um separador de fluidos também pode ser feita com base em outros fatores, incluindo qualquer efeito que o separador de fluidos puder ter na tensão superficial dos tampões fluidos adjacentes. Pode ser preferível maximizar a tensão superficial dentro de qualquer tampão de fluido para promover a retenção do tampão de fluido como uma única unidade contínua sob variadas condições ambientais tais como variações de vibração, choque e temperatura. Os fluidos do separador também podem ser inertes a um local de reação (por exemplo, a zona de medição) à qual os líquidos serão provados. Por exemplo, se um local de reação incluir um parceiro de ligação biológico, um separador de fluidos como o ar ou o nitrogênio pode ter quase nenhum efeito no parceiro de ligação. O uso de um gás (por exemplo, o ar) como um separador de fluidos também pode prover espaço para a expansão dentro de um canal de um dispositivo fluídico caso os líquidos contidos no dispositivo se expandam ou contraiam devido a mudanças tais como variações de temperatura (inclusive de congelamento) ou de pressão.

[00119] Tal como indicado em mais detalhes a seguir, o analisador de amostras microfluídicas 100 pode incluir uma fonte de fluxo de fluido 40 (por exemplo, um sistema de controle de pressão) que possa ser conectado de maneira fluida aos canais 206, 207, 222 para pressurizar os canais de modo a mover a amostra e/ou outros reagentes através dos canais. Em particular, a fonte de fluxo de fluido 40 pode ser configurada para mover inicialmente uma amostra e/ou um reagente do canal substancialmente em forma de U 222 para o primeiro canal 206. A

fonte de fluxo de fluido 40 também pode ser usada para mover os reagentes no segundo canal 207 através do canal substancialmente em forma de U 222 e para o primeiro canal 206. Depois que a amostra e os reagentes passam através das zonas de medição 209 e são analisados, a fonte de fluxo de fluido 40 pode ser configurada para mover os fluidos para o material absorvente 217 do cassete 200. Em uma modalidade, a fonte de fluxo de fluido é um sistema a vácuo. Deve ser compreendido, no entanto, que outras fontes de fluxo de fluido tais como válvulas, bombas, e/ou outros componentes podem ser usadas.

[00120] A vista superior de um cassete 20 na figura 9A ilustra muitos dos componentes discutidos acima, exceto pelo fato que nesta modalidade os canais 206, 207 dentro do alojamento do cassete são configurados de maneira diferente do que na vista esquemática mostrada na figura 8. Em uma modalidade, o alojamento do cassete inclui pelo menos uma superfície configurada para interagir com um analisador de amostras microfluídicas de maneira tal que o cassete pode ser introduzido em e mantido dentro do analisador. Em uma modalidade, tal como ilustrado na figura 9A, o alojamento inclui uma superfície de came ao longo de uma parte lateral do cassete 20. Nesta modalidade particular, a superfície de came inclui um entalhe 230 formado em uma extremidade do cassete 20. A outra extremidade do cassete 20 inclui uma superfície de canto curvada 232. Tal como indicado em mais detalhes a seguir, essa superfície de came do cassete pode ser configurada para interagir com o analisador de amostras 100 de maneira tal que o analisador 100 possa detectar a presença do cassete 20 dentro do alojamento 10 e/ou posicionar o cassete 20 dentro do analisador 100. Em particular, a superfície de canto curvada pode ser configurada para entrar em contato com uma parte do analisador, tal como um braço, e o entalhe pode ser configurado para reter essa parte do analisador de modo a reter o cassete dentro do analisador.

[00121] Voltando agora às figuras 10-12, os componentes internos do analisador de amostras 100 serão discutidos agora. Nas vistas do subconjunto das figuras 10-12, um cassete 20 é mostrado introduzido na abertura 120 no alojamento. Em uma modalidade, o alojamento 101 inclui um componente configurado para formar uma interface e acoplar com um componente de acoplamento no cassete. Nesta modalidade ilustrada particular, o alojamento 101 inclui um braço 121 posicionado dentro do alojamento que é configurado para acoplar a superfície de came no cassete discutido acima. Em uma primeira posição, o braço 121 estende-se pelo menos parcialmente para a abertura 120 no alojamento de maneira tal que como o cassete 20 é introduzido na abertura 120, e o braço é empurrado se afastando da abertura 120 para uma segunda posição, permitindo que o cassete 20 entre na abertura 120.

[00122] O braço 121 pode ser configurado para entrar em contato com uma superfície lateral do cassete enquanto o cassete é introduzido na abertura 120. Tal como mostrado na figura 9A, a extremidade do cassete 20 pode incluir uma superfície curvada 232 que pode prover uma transição sem dificuldade para o braço 121 entrar em contato com a superfície lateral do cassete. Em uma modalidade, o braço 121 é acoplado a uma mola 122 para tornar o braço impelido por mola de maneira tal que vai pressionar de encontro à superfície lateral do cassete quando o cassete estiver dentro do analisador 100. Em particular, o braço impelido por mola é impelido para trás para e, em determinadas modalidades essencialmente para a primeira posição. Em uma modalidade, a extremidade do braço 121 inclui um rolo 124 que acopla na superfície lateral do cassete 20. O rolo 124 pode ser configurado para minimizar a fricção entre os dois componentes enquanto o cassete é inserido na posição. Tal como mostrado nas figuras 11 e 12, uma vez que o braço 121 acopla o entalhe 230, o braço 121 é empurrado para trás para fora para a sua primeira posição devido à impulsão da

mola 122. Uma vez que o braço 121 acopla essa superfície de came interna, o cassete 20 é posicionado e mantido dentro do alojamento 10 do analisador 100, e a impulsão da mola 122 impede que o cassete 20 deslize para fora do analisador.

[00123] Deve ser apreciado que o braço impelido por mola 121 no analisador 100 e o entalhe 230 no cassete 20 podem ser configurados para detectar e posicionar o cassete 20 no analisador. Tal como indicado a seguir, também deve ser reconhecido que esse arranjo pode ajudar a indicar a um usuário que o cassete 20 está posicionado corretamente no analisador e está pronto para ser analisado e processado. Depois que a análise é feita, um usuário pode remover o cassete 20 do analisador 100 ao puxar o cassete 20 para fora da abertura 120. O usuário pode exercer uma força que supere a impulsão da mola 122 e/ou então o analisador 100 pode ser configurado com um mecanismo de destravamento (não mostrado) para mover o braço 121 para a sua segunda posição de maneira tal que não fique mais em contato com o entalhe 230 no cassete 20.

[00124] Em uma modalidade, um comutador eletrônico de posição indica quando o rolo 124 no braço 121 é empurrado para fora para a sua segunda posição (por exemplo, quando o cassete 20 está sendo inserido no analisador). O comutador eletrônico de posição também pode indicar quando o rolo retorna de volta na direção da/para a sua primeira posição (por exemplo, tanto quando não há nenhum cassete dentro do analisador quanto quando o cassete é completamente inserido no analisador e no rolo é acoplado dentro do entalhe 230). Um outro comutador de posição pode ser configurado para indicar quando o cassete é completamente inserido e posicionado com precisão dentro do analisador 100. Desse modo, o comutador pode ser usado para indicar a um usuário que o cassete 20 está posicionado corretamente no analisador. Esses vários sensores 410 do cassete são mostrados

no diagrama esquemático mostrado na figura 16, que é discutido em mais detalhes a seguir.

[00125] Muitas técnicas mecânicas e eletromecânicas podem ser usadas para carregar e descarregar de maneira confiável cassete. Por exemplo, uma bandeja, tal como aquela encontrada em um reproduutor de CD, pode conter um cassete e deslizar para dentro e para fora do analisador. Esse deslizamento pode ser realizado pela mão ou por um motor (por exemplo, ao acionar diretamente a bandeja ou pelo uso de polias). Um outro exemplo de carregamento e descarregamento do cassete inclui o uso de uma unidade motorizada que fica em contato físico com o cassete. Por exemplo, a unidade motorizada pode acoplar com o cassete por meio de fricção através de um ou mais lados e/ou um topo e/ou um fundo do cassete. Em alguns casos, a unidade pode acoplar com o cassete com dentes de engrenagem fabricados no lado do cassete.

[00126] A figura 10 também ilustra uma parte de uma fonte de fluxo de fluido 40 que pode ser configurada para pressurizar o canal 206 (e o canal 207 se estiver conectado de maneira fluida a 206) no cassete 20 para mover uma amostra através do canal. A figura 15 também ilustra uma fonte de fluxo de fluido 40. Em uma modalidade ilustrativa, a fonte de fluxo de fluido 40 é um sistema a vácuo e inclui uma fonte ou bomba de vácuo 42, dois reservatórios de vácuo 44, 45 que podem ser separados por um regulador de vácuo 46, e um distribuidor 48 para prover uma conexão fluida entre os reservatórios de vácuo 44 e o cassete 20. O distribuidor 48 também pode incluir uma ou mais conexões fluidas a uma ou mais portas no cassete. Por exemplo, o distribuidor pode prover uma conexão fluídica entre a porta 213 e uma válvula (tal como uma válvula de solenoide). A abertura e o fechamento dessa válvula podem controlar onde o ar pode entrar no cassete, desse modo servindo como uma válvula de respiração em determinadas modalida-

des.

[00127] Tal como acima mencionado, em uma modalidade, a fonte de vácuo 42 é uma bomba, tal como uma bomba de diafragma operada por solenoide. Em outras modalidades, o fluxo de fluido pode ser dirigido/controlado através do uso de outros tipos de bombas ou fontes de fluxo de fluido. Por exemplo, em uma modalidade, uma bomba de seringa pode ser usada para criar um vácuo ao puxar o êmbolo da seringa em uma direção para fora. Em outras modalidades, uma pressão positiva é aplicada a uma ou mais entradas do cassete para prover uma fonte de fluxo de fluido.

[00128] Em algumas modalidades, o fluxo de fluido ocorre ao aplicar uma queda de pressão diferente de zero substancialmente constante (isto é, ΔP) através de uma entrada e uma saída de um cassete. Em um conjunto de modalidades, uma análise inteira é executada ao aplicar substancialmente uma queda de pressão diferente de zero substancialmente constante (isto é, ΔP) através de uma entrada e uma saída de um cassete. Uma queda de pressão diferente de zero substancialmente constante pode ser obtida, por exemplo, ao aplicar uma pressão positiva na entrada ou uma pressão reduzida (por exemplo, um vácuo) na saída. Em alguns casos, uma queda de pressão diferente de zero substancialmente constante é obtida quando o fluxo de fluido não ocorrer predominantemente pelas forças capilares e/ou sem o uso de válvulas ativadoras (por exemplo, sem mudar uma área em seção transversal de um canal de uma passagem de fluido do cassete). Em algumas modalidades, durante essencialmente a análise inteira feita no cassete, uma queda de pressão diferente de zero substancialmente constante pode estar presente, por exemplo, através de uma entrada para uma zona de medição (que pode ser conectada a um conector fluídico) e uma saída a jusante da zona de medição (por exemplo, uma saída a jusante de uma região de contenção de líquido), res-

pectivamente.

[00129] Em uma modalidade, uma fonte de vácuo é configurada para pressurizar um canal até cerca de -60kPa (cerca de 2/3 atmosfera). Em uma outra modalidade, a fonte de vácuo é configurada para pressurizar um canal até cerca de -30kPa. Em determinadas modalidades, as fontes de vácuo são configuradas para pressurizar um canal, por exemplo, entre -100kPa e -70kPa, entre -70kPa e -50kPa, entre -50kPa e -20kPa, ou entre -20kPa e -1kPa.

[00130] Tal como acima mencionado, em uma modalidade, dois reservatórios de vácuo 44, 45 podem ser providos. A bomba pode ser ativada de maneira tal que o primeiro reservatório 44 pode ser pressurizado até cerca de -60kPa. Um regulador 46 posicionado entre os reservatórios 44 e 45 pode assegurar que o segundo reservatório 45 só possa ser pressurizado até uma pressão diferente, por exemplo, de cerca de -30kPa. Esse regulador pode manter a pressão do reservatório 45 em -30kPa (ou em uma outra pressão apropriada) contanto que o reservatório 44 permaneça em alguma faixa da pressão, por exemplo, entre -60kPa e -30kPa. Sensores de pressão podem monitorar a pressão dentro de cada reservatório 44, 45. Se a pressão no primeiro reservatório 44 alcançar um ponto ajustado (por exemplo, cerca de -40kPa), a bomba pode ser ativada para diminuir a pressão no primeiro reservatório 44. O segundo reservatório 45 pode ser configurado para detectar quaisquer vazamentos no sistema de vácuo total 40. Tal como mostrado na figura 15, o sistema de vácuo 40 pode incluir um filtro 58 acoplado aos reservatórios 44, 45. Uma válvula de solenoide 59 é mostrada, a qual serve como válvula de respiração conectada através do distribuidor à porta 213.

[00131] Uma vez que o cassete 20 é posicionado dentro do analisador 100, a fonte de fluxo de fluido 40 pode ser acoplada ao cassete 20 para assegurar uma conexão impermeável a fluidos. Tal como aci-

ma mencionado, o cassete 20 pode incluir uma porta 219 configurada para acoplar o canal 206, e o canal 207 é conectado de maneira fluida a 206 com a fonte de fluxo de fluido 40. Tal como mostrado na figura 14, em uma modalidade, vedações, ou anéis-O 52 são posicionados em torno da porta 219 e um solenoide linear 50 pode ser posicionado acima dos anéis-O 52 para imprensar e vedar os anéis-O de encontro ao corpo 200 do cassete. Tal como mostrado na FIG. 14, um adaptador de distribuidor 54 pode ser posicionado entre o solenoide linear 50 e o distribuidor 48, e as molas do retorno passivas 56 podem ser providas em torno do distribuidor 48 para afastar o distribuidor do corpo 200 do cassete quando o solenoide não é carregado. Em uma modalidade, múltiplas portas no cassete 20 podem formar uma interface com o distribuidor 48. Por exemplo, tal como mostrado na modalidade exemplificadora ilustrada na figura 9A, além da porta 219, pode haver duas portas de exaustão 215 e uma porta de mistura 213. A interface entre cada porta e o distribuidor pode ser independente (por exemplo, pode não haver nenhuma conexão fluídica dentro do distribuidor).

[00132] Em uma modalidade, quando a fonte de fluxo de fluido 40 é ativada, o canal 206, 207 no cassete 20 pode ser pressurizado (por exemplo, até cerca de -30kPa) o que vai dirigir os líquidos dentro do canal (ambas as amostras de fluido assim como os reagentes) para a saída. Em uma modalidade que inclui as portas de exaustão 215 e a porta de mistura 213, uma válvula de respiração 59 conectada à porta 213 através do distribuidor 48 pode estar inicialmente aberta, o que pode permitir que todos os reagentes a jusante da porta de mistura 213 se movam para a saída, mas não vai fazer com que os reagentes a montante da porta de mistura 213 se movam. Uma vez que a válvula de respiração é fechada, os reagentes a montante da porta de mistura 213 podem se mover para uma porta de mistura e então para a saída. Por exemplo, os fluidos podem ser armazenados em série em um ca-

nal a montante da porta de mistura, e após ter sido fechada uma válvula de respiração posicionada ao longo do canal, os fluidos podem fluir sequencialmente para a saída do canal. Em alguns casos, os fluidos podem ser armazenados em canais que se interceptam separados e, após ter sido fechada uma válvula de respiração, os fluidos irão fluir em conjunto para um ponto de interseção. Esse conjunto de modalidades pode ser usado, por exemplo, para misturar de maneira controlável os fluidos enquanto eles fluem em conjunto. O sincronismo da distribuição e do volume de fluido distribuído pode ser controlado, por exemplo, pelo sincronismo de ativação da válvula de respiração.

[00133] Vantajosamente, as válvulas de respiração podem ser operadas sem constringir a seção transversal do canal microfluídico em que se operam, tal como deve ocorrer com determinadas válvulas na técnica anterior. Tal modo de operação pode ser eficaz na prevenção de vazamentos através da válvula. Além disso, devido ao fato que válvulas de respiração podem ser usadas, alguns sistemas e métodos aqui descritos não requerem o uso de determinadas válvulas internas, o que pode ser problemático devido, por exemplo, ao seu custo elevado, complexidade na fabricação, fragilidade, compatibilidade limitada com sistemas mistos de gases e líquidos, e/ou não confiabilidade em sistemas microfluídicos.

[00134] Deve ser compreendido que, embora válvulas de respiração sejam descritas, outros tipos de mecanismos de válvulas podem ser usados com os sistemas e os métodos aqui descritos. Os exemplos não limitadores de um mecanismo de válvulas que pode ser associado de maneira operativa com uma válvula incluem uma válvula de diafragma, uma válvula esférica, uma válvula gaveta, uma válvula borboleta, uma válvula globo, uma válvula agulha, uma válvula de aperto, uma válvula de gatilho, ou uma válvula de aperto. O mecanismo de válvulas pode ser acionado por quaisquer meios apropriados, incluindo

um solenoide, um motor, à mão, por ativação eletrônica, ou pela pressão hidráulica/pneumática.

[00135] Tal como mencionado previamente, todos os líquidos no cassete 20 (amostra e reagentes) podem se mover para a área de contenção de líquido que pode incluir um material absorvente 217. Em uma modalidade, o material absorvente absorve somente líquidos, de maneira tal que os gases podem fluir para fora do cassete através da saída.

[00136] Uma variedade de técnicas de determinação (por exemplo, medição, quantificação, detecção e qualificação) pode ser usada, por exemplo, para analisar um componente da amostra ou um outro componente ou condição associada com um sistema microfluídico ou um cassete aqui descrito. As técnicas de determinação podem incluir técnicas oticamente baseadas tais como a transmissão da luz, a absorbância da luz, a dispersão da luz, a reflexão da luz e técnicas visuais. As técnicas de determinação também podem incluir técnicas de luminescência tais como a fotoluminescência (por exemplo, fluorescência, a quimiluminescência, a bioluminescência, e/ou a eletroquimioluminescência. Em outras modalidades, as técnicas de determinação podem medir a condutividade ou a resistência. Dessa maneira, um analisador pode ser configurado para incluir tais sistemas de detecção apropriados e outros ainda.

[00137] As técnicas de detecção ópticas diferentes propiciam um número de opções para determinar resultados da reação (por exemplo, ensaio). Em algumas modalidades, a medição da transmissão ou da absorbância significa que a luz pode ser detectada no mesmo comprimento de onda em que é emitida de uma fonte de luz. Embora a fonte de luz possa ser uma fonte de faixa estreita que emite em um único comprimento de onda que também pode ser uma fonte de amplo espectro, emitindo em uma faixa de comprimentos de onda, uma vez que

muitos materiais opacos podem bloquear eficazmente ampla faixa de comprimentos de onda. Em algumas modalidades, um sistema pode ser operado com um mínimo de dispositivos ópticos (por exemplo, um detector óptico simplificado). Por exemplo, o dispositivo de determinação pode estar livre de um fotomultiplicador, pode estar livre de um seletor de comprimento de onda tal como uma grade, um prisma ou um filtro, pode estar livre de um dispositivo para dirigir ou colimar a luz tal como um colimador, ou pode estar livre de um sistema óptico de ampliação (por exemplo, lentes). A eliminação ou a redução dessas características podem resultar em um dispositivo menos caro e mais robusto.

[00138] As figuras 10-14 ilustram um sistema óptico exemplificador 80 que pode ser posicionado no alojamento 10 do analisador 100. Tal como mostrado de maneira ilustrativa nessas modalidades, o sistema óptico 80 inclui pelo menos uma primeira fonte de luz 82 e um detector 84 espaçado da primeira fonte de luz. A primeira fonte de luz 82 pode ser configurada para passar a luz através de uma primeira zona de medição do cassete 20 quando o cassete é inserido no analisador 100. O primeiro detector 84 pode ser posicionado oposto à primeira fonte de luz 82 para detectar a quantidade de luz que passa através da primeira zona de medição do cassete 20. Tal como mostrado de maneira ilustrativa nas figuras 11 e 12, em uma modalidade, o sistema óptico inclui dez fontes de luz e dez detectores. Deve ser apreciado que, em outras modalidades, o número de fontes de luz e de detectores pode variar, uma vez que a invenção não é assim limitada. Tal como acima mencionado, o cassete 20 pode incluir uma pluralidade de zonas de medição 209 e o cassete 20 pode ser posicionada dentro do analisador de maneira tal que cada zona de medição 209 alinhe com uma fonte de luz e um detector correspondente. Em algumas modalidades, a fonte de luz inclui uma abertura óptica 83 (figura 11) que pode ajudar a dirigir a luz

da fonte de luz a uma região particular dentro de uma zona de medição do cassete.

[00139] Em uma modalidade, as fontes de luz são diodos emissores de luz (LEDs) ou os diodos laser. Por exemplo, um diodo laser semi-condutor vermelho de InGaAIP que emite a 654 nm pode ser usado. Outras fontes de luz também podem ser usadas. A fonte de luz, por exemplo, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 14, pode ser posicionada dentro de um ninho ou alojamento 90. O ninho ou alojamento 90 pode incluir uma abertura estreita ou um tubo fino 92 que pode ajudar a colimar a luz. Tal como mostrado, as fontes de luz podem ser posicionadas acima onde o cassete 20 é inserido no analisador de maneira tal que a fonte de luz brilha para baixo sobre a superfície superior do cassete 20. Outras configurações apropriadas da fonte de luz com respeito ao cassete também são possíveis.

[00140] Deve ser apreciado que o comprimento de onda das fontes de luz pode variar, uma vez que a invenção não é assim limitada. Por exemplo, em uma modalidade, o comprimento de onda da fonte de luz é de cerca de 670 nm, e em uma outra modalidade o comprimento de onda da fonte de luz é de cerca de 650 nm. Deve ser apreciado que, em uma modalidade, o comprimento de onda de cada fonte de luz pode ser diferente de maneira tal que cada zona de medição 209 do cassete receba um comprimento de onda de luz diferente. Em uma modalidade particular quando de medição de hematócrito ou de hemoglobina, uma faixa de comprimento de onda isobéstica entre cerca de 590 nm e cerca de 805 nm pode ser usada para pelo menos uma das zonas de medição.

[00141] Tal como mencionado, um detector 84 pode ser espaçado e posicionado abaixo de uma fonte de luz 82 para detectar a quantidade de luz que passa através do cassete. Em uma modalidade, um ou mais dos detectores são fotodetectores (por exemplo, fotodiódos). Em

determinadas modalidades, o fotodetector pode ser qualquer dispositivo apropriado com a capacidade de detectar a transmissão da luz que é emitida pela fonte de luz. Um tipo de fotodetector é um circuito integrado óptico (IC) que inclui um fotodíodo que tem uma sensibilidade de pico a 700 nm, um amplificador e um regulador de voltagem. O detector, por exemplo, tal como mostrado na figura 14, pode ser posicionado dentro de um ninho ou alojamento 94 que pode incluir uma abertura estreita ou um tubo fino 96 para assegurar que somente a luz do centro da zona de medição 209 seja medida no detector 84. Tal como descrito em mais detalhes a seguir, se a fonte de luz for modulada por pulsos, o fotodetector pode incluir um filtro para remover o efeito da luz que não se encontra na frequência selecionada. Quando múltiplos sinais e vizinhos são detectados ao mesmo tempo, a fonte de luz usada para cada zona de medição (por exemplo, a região de detecção) pode ser modulada em uma frequência suficientemente diferente daquela de sua fonte de luz vizinha. Nesta configuração, cada detector pode ser configurado (por exemplo, ao usar um software) para selecionar a sua fonte de luz atribuída, desse modo evitando a interferência da luz de pares ópticos vizinhos.

[00142] Tal como aqui descrito, um cassete pode incluir uma zona de medição que inclui um canal sinuoso configurado e disposto para alinhar com um detector de maneira tal que, com o alinhamento, o detector pode medir um único sinal através de mais de um segmento adjacente do canal sinuoso. Em algumas modalidades, o detector pode detectar pelo menos um sinal dentro de uma parte da área do canal sinuoso e através de mais de um segmento do canal sinuoso de maneira tal que uma primeira parte do sinal, medida a partir de um primeiro segmento do canal sinuoso, seja similar a uma segunda parte do sinal, medida de um segundo segmento do canal sinuoso. Em tais modalidades, devido ao fato que o sinal está presente como uma parte de

mais de um segmento do canal sinuoso, não há nenhuma necessidade de um alinhamento preciso entre um detector e uma zona de medição.

[00143] O posicionamento do detector sobre a zona de medição (por exemplo, uma região sinuosa) sem a necessidade de precisão é uma vantagem, uma vez que um equipamento externo (e possivelmente, caro), tais como microscópios, lentes e os estágios de alinhamento, não são requeridos (embora possam ser usados em determinadas modalidades). Ao invés disto, o alinhamento pode ser executado por métodos de baixo custo que não requerem necessariamente uma etapa ativa ou separada do alinhamento pelo usuário. Por exemplo, em uma modalidade, um cassete que compreende uma região sinuosa pode ser colocado em um entalhe de um analisador aqui descrito (por exemplo, em uma cavidade que tem um formato idêntico ou similar ao do cassete), e a zona de medição pode ser localizada automaticamente em um feixe de luz do detector. As possíveis causas do desalinhamento causado, por exemplo, por variações de cassete a cassete, a posição exata do cassete no entalhe, e o uso normal do cassete, podem ser insignificantes em comparação às dimensões da zona de medição. Em consequência disto, a região sinuosa pode permanecer dentro do feixe de luz e a detecção não é interrompida devido a essas variações.

[00144] O detector pode detectar um sinal dentro de toda, ou uma parte, de uma zona de medição (por exemplo, que inclui uma região sinuosa). Em outras palavras, quantidades diferentes da região sinuosa podem ser usadas como uma passagem da detecção óptica. Por exemplo, o detector pode detectar um sinal dentro de pelo menos 15% da zona de medição, pelo menos 20% da zona de medição, pelo menos 25% da zona de medição, dentro de pelo menos 50% da zona de medição, ou dentro de pelo menos 75% da zona de medição (mas menos de 100% da zona de medição). A área em que a zona de medi-

ção é usada como uma passagem de detecção óptica também pode depender, por exemplo, da opacidade do material em que o canal é fabricado (por exemplo, se todo, ou uma parte, do canal for transparente), da quantidade de um material não transparente que pode cobrir uma parte do canal (por exemplo, através do uso de uma cobertura de proteção), e/ou do tamanho do detector e da zona de medição.

[00145] Em uma modalidade, um sinal produzido por uma reação executada no cassete é homogêneo por toda a zona de medição (por exemplo, por toda uma região do canal sinuoso). Isto é, a zona de medição (por exemplo, a região do canal sinuoso) pode permitir a produção e/ou a detecção de um único sinal homogêneo na dita região com a execução de uma reação química e/ou biológica (por exemplo, e com a detecção por um detector). Antes de executar uma reação na região do canal sinuoso, o canal sinuoso pode incluir, por exemplo, uma única espécie (e concentração da espécie) a ser detectada/determinada. A espécie pode ser adsorvida em uma superfície do canal sinuosa. Em uma outra modalidade, o sinal pode ser homogêneo apenas em partes da região sinuosa, e um ou mais detectores podem detectar sinais diferentes dentro de cada uma das partes. Em determinados exemplos, mais de uma zona de medição pode ser conectada em série e cada zona de medição pode ser usada para detectar/determinar uma espécie diferente. Deve ser compreendido que, embora regiões sinuosas sejam descritas, zonas de medição que não incluem regiões sinuosas também podem ser usadas.

[00146] O requerente reconheceu que a quantidade de luz transmitida através uma zona de medição do cassete pode ser usada para determinar a informação sobre não somente a amostra, mas também a informação sobre os processos específicos que ocorrem no sistema fluídico do cassete (por exemplo, a mistura dos reagentes, a vazão, etc.). Em alguns casos, a medição da luz através de uma região pode

ser usada como feedback para controlar o fluxo de fluido no sistema. Em determinadas modalidades, o controle de qualidade ou as anormalidades na operação do cassete podem ser determinados. Por exemplo, o feedback de uma zona de medição para um sistema de controle pode ser usado para determinar as anormalidades que ocorreram no sistema microfluídico, e o sistema de controle pode enviar um sinal a um ou mais componentes para fazer com que todo o sistema ou partes do sistema sejam paralisados. Consequentemente, a qualidade dos processos que estão sendo executados no sistema microfluídico pode ser controlada ao usar os sistemas e os métodos aqui descritos.

[00147] Deve ser reconhecido que um líquido transparente (tal como a água) pode permitir que uma quantidade grande de luz seja transmitida da fonte de luz 82, através da zona de medição 209 e rumo ao detector 84. O ar dentro da zona de medição 209 pode levar a menos luz transmitiu através da zona de medição 209 porque mais luz pode se dispersar dentro do canal em comparação a quando um líquido transparente está presente. Quando uma amostra de sangue se encontra em uma zona de medição 209, significativamente menor quantidade de luz pode passar através da mesma rumo ao detector 84 devido à dispersão da luz para fora de célula de sangue e também devido à absorbância. Em uma modalidade, a prata se associa com um componente da amostra ligado a uma superfície dentro da zona de medição e à medida que a prata acumula dentro da zona 209 cada vez menos luz é transmitida através da zona de medição 209.

[00148] Deve ser reconhecido que a medição da quantidade de luz que é detectada em cada detector 84 permite que um usuário determine quais reagentes estão em uma zona de medição 209 particular em um ponto particular no tempo. Também deve ser reconhecido que, com a medição da quantidade de luz que é detectada com cada detector 84, é possível medir a quantidade de prata depositada em cada zo-

na de medição 209. Essa quantidade pode corresponder à quantidade de analito capturada durante uma reação, o que pode desse modo prover uma medida da concentração do analito na amostra.

[00149] Tal como observado acima, o requerente reconheceu que o sistema óptico 80 pode ser usado por uma variedade de razões do controle de qualidade. Em primeiro lugar, o tempo que uma amostra leva para alcançar uma zona de medição onde o sistema óptico detecta a luz que passa através da zona de medição pode ser usado para determinar se há um vazamento ou uma obstrução no sistema. Além disso, quando se espera que a amostra esteja a algum volume, por exemplo, de cerca de 10 microlitros, há um tempo de fluxo previsto com o qual deve ser associado para que a amostra passe através dos canais e das zonas de medição. Se a amostra cai fora desse tempo de fluxo previsto, isso pode ser uma indicação que não há amostra suficiente para realizar a análise e/ou que o tipo errado de amostra foi carregado no analisador. Além disso, uma faixa prevista dos resultados pode ser determinada com base no tipo de amostra (por exemplo, soro, sangue, urina, etc.), e se a amostra estiver fora da faixa prevista pode ser uma indicação de um erro.

[00150] Em uma modalidade, o sistema óptico 80 inclui uma pluralidade de fontes de luz 82, 86 e uma pluralidade de detectores correspondentes 84, 88. Tal como mostrado de maneira ilustrativa nas figuras 11-13, em uma modalidade, uma primeira fonte de luz 82 fica adjacente a uma segunda fonte de luz 86, onde a primeira fonte de luz 82 é configurada para passar a luz através de uma primeira zona de medição do cassete 20 e a segunda fonte de luz é configurada para passar a luz através de uma segunda zona de medição do cassete 20. Em uma modalidade, as fontes de luz são configuradas de maneira tal que a segunda fonte de luz 86 não é ativada a menos que a primeira fonte de luz 82 esteja desativada. O requerente reconheceu que alguma luz

de uma fonte de luz pode se espalhar rumo a um detector adjacente e pode afetar a quantidade de luz detectada no detector adjacente. Em um conjunto de modalidades, se a fonte de luz adjacente for ativada ao mesmo tempo que a primeira fonte de luz, então ambos os detectores 84, 88 também estão medindo a quantidade de luz que passa através da primeira e da segunda zonas de medição do cassete ao mesmo tempo, o que pode conduzir a medições imprecisas.

[00151] Desse modo, em um conjunto de modalidades, a pluralidade de fontes de luz é configurada para ativar sequencialmente com somente uma fonte de luz ativada de cada vez. O detector correspondente para a fonte de luz ativada está detectando desse modo somente a quantidade de luz que passa através da zona de medição 209 correspondente. Em uma modalidade particular, cada uma das fontes de luz é configurada para ativar por um período de tempo curto (por exemplo, pelo menos cerca de 500, 250, 100 ou 50 microssegundos, ou, em algumas modalidades, menos de ou igual a cerca de 500, 250, 100 ou 50 microssegundos), e então uma fonte de luz adjacente é configurada para ativar para um quadro de tempo similar. A ativação por 100 microssegundos corresponde a uma taxa de 10 kHz. Em uma modalidade, um conversor analógico em digital multiplexado é usado para pulsar a luz e medir a quantidade de luz detectada em cada detector correspondente a cada 500, 250, 100 ou 50 microssegundos. A pulsação da luz desta maneira pode ajudar a impedir que a luz dispersa que passa através de uma zona de medição altere a quantidade de luz detectada que passa através de uma zona de medição adjacente.

[00152] Embora possa haver alguns benefícios associados com a pulsação das fontes de luz na maneira descrita acima, deve ser reconhecido que a invenção não é assim limitada e que outros arranjos podem ser possíveis, tal como onde múltiplas fontes de luz podem ser ativadas ao mesmo tempo. Por exemplo, em uma modalidade, as fon-

tes de luz que não são diretamente adjacentes umas às outras podem ser ativadas de maneira substancialmente simultânea.

[00153] Com referência à figura 17, em uma modalidade, o analisador 100 inclui um sistema regulador de temperatura posicionado dentro do alojamento 101 que pode ser configurado para regular a temperatura dentro do analisador. Para determinada análise da amostra, a amostra pode ter que ser mantida dentro de alguma faixa de temperatura. Por exemplo, em uma modalidade, é desejável manter a temperatura dentro do analisador 100 a cerca de 37°C. Por conseguinte, em uma modalidade, o sistema regulador de temperatura inclui um aquecedor 140 configurado para aquecer o cassete 20. Em uma modalidade, o aquecedor 140 é um aquecedor resistivo que pode ser posicionado no lado de baixo de onde o cassete 20 é colocado no analisador 100. Em uma modalidade, o sistema regulador de temperatura também inclui um termistor 142 para medir a temperatura do cassete 20 e um circuito controlador pode ser provido para controlar a temperatura.

[00154] Em uma modalidade, o fluxo passivo de ar dentro do analisador pode agir de modo a resfriar o ar dentro do analisador caso necessário. Um ventilador (não mostrado) pode ser opcionalmente provido no analisador 100 para abaixar a temperatura dentro do analisador 100. Em algumas modalidades, o sistema regulador de temperatura pode incluir aquecedores e/ou resfriadores termoelétricos de Peltier dentro do analisador.

[00155] Em determinadas modalidades, um sistema de identificação que inclui um ou mais identificadores é usado e associado com um ou mais componentes ou materiais associados com um cassete e/ou um analisador. Os "identificadores", tal como descrito em mais detalhes a seguir, podem eles mesmos "ser codificados com" informações (isto é, portar ou conter informações, tal como pelo uso de um dispositivo portador, armazenador, gerador ou condutor de informações tal como um

código de barras ou etiqueta de identificação de radiofrequência (RFID)) sobre o componente que incluem o identificador, ou podem eles mesmos não ser codificados com informações sobre o componente, mas, ao invés disto, podem ser associados apenas com a informação que pode ser contida, por exemplo, em um banco de dados em um computador ou em um meio que pode ser lido por computador (por exemplo, informações sobre um usuário e/ou a amostra a ser analisada). Neste último caso, a detecção de tal identificador pode ativar a recuperação e o uso da informação associada do banco de dados.

[00156] Os identificadores "codificados com" informações sobre um componente não precisam ser necessariamente codificados com um conjunto completo de informações sobre o componente. Por exemplo, em determinadas modalidades, um identificador pode ser codificado com a informação meramente suficiente para permitir uma identificação singular do cassete (por exemplo, em relação a um número de série, ao número de uma peça, etc.), ao passo que informações adicionais que estão relacionadas ao cassete (por exemplo, tipo, uso (por exemplo, tipo de ensaio), propriedade, localização, posição, conectividade, conteúdo, etc.) podem ser armazenadas remotamente e ser associadas apenas com o identificador.

[00157] A "informação sobre" ou a "informação associada com" um cassete, um material ou um componente, etc., é a informação a respeito da identidade, posicionamento, ou posição do cassete, do material ou do componente ou da identidade, posicionamento, ou posição do conteúdo de um cassete, de um material ou de um componente e podem incluir adicionalmente informações a respeito da natureza, do estado ou da composição do cassete, do material, do componente ou do conteúdo. A "informação sobre" ou a "informação associada com" um cassete, material ou componente ou seus conteúdos podem incluir informações que identificam o cassete, o material ou o componente ou

seu conteúdo e distinguem o cassete, o material, o componente ou seus conteúdos de outros. Por exemplo, a "informação sobre" ou a "informação associada com" um cassete, material ou componente ou seus conteúdos podem se referir às informações que indicam o tipo ou o que o cassete, o material ou o componente ou seus conteúdos são, onde está ou deve ser encontrado, como é ou deve ser posicionado, a função ou finalidade do cassete, do material ou do componente ou seus conteúdos, como o cassete, o material ou o componente ou seus conteúdos devem ser conectados com outros componentes do sistema, o número do lote, a origem, a informação da calibração, a data de validade, o destino, o fabricante ou a propriedade do cassete, do material ou do componente ou seus conteúdos, o tipo de análise/ensaio a ser executado no cassete, a informação se o cassete foi usado/analizado, etc.

[00158] Em um conjunto de modalidades, um identificador é associado com um cassete e/ou um analisador aqui descrito. De modo geral, tal como aqui usado, o termo "identificador" refere-se a um item com a capacidade de fornecer informações sobre o cassete e/ou o analisador (por exemplo, informações que incluem uma ou mais dentre a identidade, a localização, ou a posição/o posicionamento do cassete e/ou do analisador ou de um componente dos mesmos) com os quais o identificador é associado ou no qual é instalado, ou que pode ser identificado ou detectado e o evento de identificação ou de detecção é associado com as informações sobre o cassete e/ou o analisador com o qual o identificador é associado. Os exemplos não limitadores dos identificadores que podem ser usados no contexto da invenção incluem etiquetas de identificação de radiofrequência (RFID), códigos de barras, números de série, etiquetas coloridas, etiquetas fluorescentes ou ópticas (por exemplo, ao usar pontos de quantum), compostos químicos, etiquetas de rádio, etiquetas magnéticas, entre outros.

[00159] Em uma modalidade, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 16, o analisador 100 inclui um leitor de identificação 60 posicionado dentro do alojamento 101 configurado para ler as informações sobre o cassete 20. Qualquer leitor de identificação apropriado que pode ser usado para ler a informação de um identificador. Os exemplos não limitadores de leitores de identificação incluem leitores de RFID, scanners de códigos de barra, detectores químicos, câmeras, detectores de radiação, detectores de campos magnéticos ou elétricos, entre outros. O método de detecção/leitura e o tipo apropriado de detector de identificação dependem do identificador particular utilizado e podem incluir, por exemplo, a formação de imagem óptica, a excitação e detecção de fluorescência, a espectrometria de massa, a ressonância magnética nuclear, o arranjo em sequência, a hibridização, a elektroforese, a espectroscopia, a microscopia, etc. Em algumas modalidades, os leitores de identificação podem ser montados ou previamente embutidos em locais específicos (por exemplo, sobre ou dentro de um cassete e/ou um analisador).

[00160] Em uma modalidade, o leitor de identificação 60 é um leitor de RFID configurado para ler um identificador de RFID associado com o cassete 20. Por exemplo, tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 2, em uma modalidade, o analisador 100 inclui um módulo de RFID e uma antena que são configurados para ler a informação do cassete 20 inserido no analisador 100. Em uma outra modalidade, o leitor de identificação 60 é um leitor de código de barras configurado para ler um código de barras associado com o cassete 20. Uma vez que o cassete 20 é inserido no analisador 100, o leitor de identificação 60 pode ler a informação sobre o cassete 20. O identificador no cassete pode incluir um ou mais tipos de informações tais como o tipo do cassete, o tipo de análise/ensaio a ser executado, o número do lote, a informação se o cassete foi usado/analizado, e outras informações

aqui descritas. O leitor 60 também pode ser configurado para ler as informações providas com um grupo de cassetes, tal como em uma caixa de cassetes, tais como, mas sem ficar a elas limitadas, a informação sobre a calibração, a data de validade, e qualquer informação adicional específica para esse lote. A informação identificada pode ser opcionalmente exibida para um usuário, por exemplo, para confirmar que um cassete e/ou um tipo de ensaio corretos estão sendo executados.

[00161] Em alguns casos, o leitor de identificação pode ser integrado com um sistema de controle através de vias de comunicação. Uma comunicação entre os leitores de identificação e o sistema de controle pode ocorrer ao longo de uma rede fiada ou pode ser transmitida sem fio. Em uma modalidade, o sistema de controle pode ser programado para reconhecer um identificador específico (por exemplo, de um cassete associada com a informação que é relacionada a um tipo de cassete, a um fabricante, a um ensaio a ser executado, etc.) tal como indicando que o cassete está apropriadamente conectado ou inserido dentro de um tipo particular de analisador.

[00162] Em uma modalidade, o identificador de um cassete é associado com a informação predeterminada ou programada contida em um banco de dados a respeito do uso do sistema ou do cassete para uma finalidade, um usuário ou um produto particular, ou com as condições de reação particulares, os tipos de amostra, os reagentes, os usuários, e outros ainda. Se uma combinação incorreta for detectada ou um identificador for desativado, o processo pode ser interrompido ou o sistema pode se tornar inoperável até que o usuário seja notificado, ou com o reconhecimento por um usuário.

[00163] A informação de ou associada com um identificador pode, em algumas modalidades, ser armazenada, por exemplo, em uma memória de computador ou em um meio que pode ser lido computa-

dor, para as finalidades de referência futura e manutenção de registro. Por exemplo, determinados sistemas de controle podem empregar a informação de ou associada com identificadores para identificar que componentes (por exemplo, cassetes) ou o tipo de cassetes que foi usado em uma análise particular, a data, a hora e a duração do uso, as condições do uso, etc. Tal informação pode ser usada, por exemplo, para determinar se um ou mais componentes do analisador devem ser eliminados ou substituídos. Opcionalmente, um sistema de controle ou qualquer outro sistema apropriado pode gerar um relatório a partir da informação colhida, incluindo a informação codificada por ou associada com os identificadores, que podem ser usados na provisão de provas da conformidade com os padrões reguladores ou a verificação do controle de qualidade.

[00164] A informação codificada em ou associada com um identificador também pode ser usada, por exemplo, para determinar se o componente associado com o identificador (por exemplo, um cassete) é autêntico ou falso. Em algumas modalidades, a determinação da presença de um componente falso causa o encerramento do sistema. Em um exemplo, o identificador pode conter um código de identidade singular. Neste exemplo, o software ou o analisador do controle do processo não devem permitir a partida do sistema (por exemplo, o sistema pode ser desabilitado) se um código de identidade estranho ou não compatível (ou nenhum código da identidade) for detectado.

[00165] Em determinadas modalidades, a informação obtida de ou associada com um identificador pode ser usada para verificar a identidade de um cliente a quem o cassete e/ou o analisador são vendidos ou para quem um processo biológico, químico ou farmacêutico deve ser executado. Em alguns casos, a informação obtida de ou associada com um identificador é usada como parte de um processo de coleta de dados para detectar defeitos em um sistema. O identificador também

pode conter ou ser associado com informações tais como históricos de grupo, processo de montagem e diagramas de instrumentação (P e IDs), históricos de detecção de defeitos, entre outros. A detecção de defeitos em um sistema pode ser realizada, em alguns casos, através de acesso remoto ou incluir o uso de um software de diagnóstico.

[00166] Em uma modalidade, o analisador 100 inclui uma interface do usuário 200, a qual pode ser posicionada dentro do alojamento 101 e configurada para que um usuário insira a informação no analisador de amostras 100. Em uma modalidade, a interface do usuário 200 é uma tela de toque, a qual é ilustrada na figura 1 e nas figuras 16-21.

[00167] Tal como indicado nas figuras 16-21, a tela de toque pode guiar um usuário através da operação do analisador 100, fornecendo instruções de texto e/ou gráficas para o uso do analisador 100. A figura 17 ilustra um exemplo dos gráficos para a interface do usuário 200 da tela de toque no início do processo de análise de amostra. A figura 18 ilustra um exemplo de gráficos para a interface 200 do usuário da tela do toque que guiam o usuário à inserção o cassete 20 no analisador 100. A figura 19 ilustra um exemplo dos gráficos para a interface do usuário 200 da tela de toque que guia o usuário na inserção do nome do paciente ou outra fonte/número de identificação do paciente analisador 100. Deve ser apreciado que as informações sobre o paciente, tais como o nome, a data de nascimento e/ou o número da ID do paciente podem ser inseridas na interface do usuário da tela do toque para identificar o paciente. A figura 20 ilustra um exemplo dos gráficos para a interface do usuário 200 da tela de toque quando a amostra é analisada. Tal como mostrado, a tela de toque pode exibir a quantidade de tempo restante para terminar a análise da amostra. Finalmente, a figura 21 ilustra um exemplo dos gráficos para a interface do usuário 200 da tela de toque que ilustra os resultados da análise da amostra em conjunto com o nome do paciente ou outras informações de identi-

ficação.

[00168] Em uma outra modalidade, a interface do usuário pode ser configurada de uma maneira diferente, tal como com um visor de LCD e um menu de rolagem de uma só tecla. Em uma outra modalidade, a interface do usuário pode simplesmente incluir uma tecla de iniciar para ativar o analisador. Em outras modalidades, a interface do usuário de dispositivos independentes separados (tais como um telefone inteligente ou um computador móvel) pode ser usada para formar uma interface com o analisador.

[00169] O analisador 100 descrito acima pode ser usado em uma variedade de maneiras para processar e analisar uma amostra colocada dentro do analisador. Em uma modalidade particular, uma vez que o componente mecânico 121 configurado para formar interface com o cassete indica que o cassete 20 está carregado corretamente no analisador 100, o leitor de identificação 60 lê e identifica a informação associada com o cassete 20. O analisador 100 pode ser configurado para comparar a informação aos dados armazenados em um sistema de controle para assegurar que tenha a informação sobre a calibração para essa amostra particular. No caso em que o analisador não tenha a informação apropriada sobre a calibração, o analisador pode enviar um pedido Par o usuário carregar a informação específica necessária. O analisador também pode ser configurado para rever a informação da data de validade associada com o cassete e cancelar a análise se a data de validade tiver expirado.

[00170] Em uma modalidade, uma vez que o analisador 100 tenha determinado que o cassete 20 pode ser analisado, uma fonte de fluxo de fluido tal como o distribuidor de vácuo 48 pode ser configurada para entrar em contato com o cassete 20 para assegurar uma vedação hermética em torno da porta de vácuo 219 e das portas de exaustão 215. Em uma modalidade, o sistema óptico 80 pode fazer as medições

iniciais para obter leituras de referência. Tais leituras de referência podem ser feitas ambas com as fontes de luz 82, 86 ativadas e desativadas.

[00171] Para iniciar o movimento da amostra, o sistema de vácuo 40 pode ser ativado, o que pode mudar rapidamente a pressão dentro do canal 206, 207 (por exemplo, reduzida até cerca de -30kPa). Essa redução da pressão dentro do canal pode dirigir a amostra para o canal 206 e através de cada uma das zonas de medição 209A-209D (vide a FIG 8). Depois que a amostra alcança a zona de medição final 209D, a amostra pode continuar a fluir para a região de contenção de líquido 217.

[00172] Em uma modalidade particular, o analisador de amostras microfluídicas 100 é usado para medir o nível de um antígeno específico da próstata (PSA) em uma amostra de sangue. Nesta modalidade, quatro zonas de medição 209A-209D podem ser utilizadas para analisar a amostra. Por exemplo, em uma primeira zona de medição, as paredes do canal podem ser bloqueadas com uma proteína de bloqueio (tal como a albumina do soro bovino) de maneira tal que pouca ou nenhuma proteína na amostra de sangue seja unida às paredes da zona de medição 209 (com exceção talvez de alguma ligação não específica que pode ser eliminada). Essa primeira zona de medição pode agir como um controle negativo.

[00173] Em uma segunda zona de medição 209, as paredes do canal 206 podem ser revestidas com uma grande quantidade predeterminada de um antígeno específico da próstata (PSA) para agir como um controle elevado ou positivo. Devido ao fato que a amostra de sangue passa através da segunda zona de medição 209, pouca ou nenhuma proteína de PSA no sangue pode se ligar às paredes do canal. Os anticorpos de sinais conjugados com ouro na amostra podem ser dissolvidos dentro do tubo de conector fluídico 222 ou podem ser fluí-

dos de qualquer outra localização apropriada. Esses anticorpos não podem ainda ser limitados ao PSA na amostra, e desse modo podem se ligar ao PSA nas paredes do canal para agir como um controle elevado ou positivo.

[00174] Em uma terceira zona de medição 209, as paredes do canal 206 podem ser revestidas com uma pequena quantidade preeterminada de PSA para agir como um controle baixo. Enquanto a amostra de sangue flui através dessa zona de medição 209, nenhuma proteína de PSA na amostra se liga à parede do canal. Os anticorpos de sinal conjugados com ouro na amostra podem ser dissolvidos dentro do tubo de conector fluídico 222 (que ainda não são ligados ao PSA na amostra) ou podem ser fluídos de qualquer outra localização apropriada, e podem se ligar ao PSA nas paredes do canal para agir como um controle baixo.

[00175] Em uma quarta zona de medição 209, as paredes do canal 206 podem ser revestidas com o anticorpo de captura, um anticorpo anti-PSA, que se liga a um epitopo diferente na proteína de PSA do que o anticorpo de sinal conjugado com ouro. Enquanto a amostra de sangue flui através da quarta zona de medição, as proteínas de PSA na amostra de sangue podem se ligar ao anticorpo anti-PSA de uma maneira que seja proporcional à concentração dessas proteínas no sangue. Desse modo, em uma modalidade, as primeiras três zonas de medição 209 podem agir como controles e a quarta zona de medição 209 pode realmente testar a amostra. Em outras modalidades, números diferentes de zonas de medição podem ser providos, e uma análise pode incluir opcionalmente incluir mais de uma zona de medição que testam realmente a amostra.

[00176] Em alguns casos, as medições de uma região que analisa a amostra (por exemplo, a quarta zona de medição descrita acima) podem ser usadas para determinar não somente também a concentração

de um analito em uma amostra, mas também como um controle. Por exemplo, uma medição do limite pode ser estabelecida em uma fase inicial de amplificação. As medições acima deste valor (ou abaixo desse valor) podem indicar que a concentração do analito está fora da faixa desejada para o ensaio. Essa técnica pode ser usada para identificar, por exemplo, se um efeito de Hook de dose elevada está ocorrendo durante a análise, isto é, quando uma concentração muito elevada de analito propicia uma leitura artificial baixa.

[00177] Em outras modalidades, números diferentes de zonas de medição podem ser providos, e uma análise pode incluir opcionalmente mais de uma zona de medição que testam realmente a amostra. Zonas adicionais de medição podem ser usadas para medir analitos adicionais de modo que o sistema possa executar múltiplos ensaios simultaneamente com uma única amostra.

[00178] Em uma modalidade particular, uma amostra de sangue de 10 microlitros leva cerca de oito minutos para fluir através das quatro zonas de medição 209. O começo dessa análise pode ser calculado quando a pressão dentro do canal 206 é de cerca de -30kPa. Durante esse tempo, o sistema óptico 80 está medindo a transmissão de luz para cada zona de medição, e em uma modalidade esses dados podem ser transmitidos a um sistema de controle acerca de cada 0,1 segundo. Ao usar valores de referência, essas medições podem ser convertidas ao usar as seguintes fórmulas:

$$\text{Transmissão} = (I - I_d) / (I_r - I_d) \quad (1)$$

Onde:

[00179] I = a intensidade da luz transmitida através de uma zona de medição em um determinado ponto no tempo

[00180] I_d = a intensidade da luz transmitida através de uma zona de medição com a fonte de luz desativada

[00181] I_r = uma intensidade de referência (isto é, a intensidade da

luz transmitida em uma zona de medição com a fonte de luz ativada, ou antes do começo de uma análise quando somente o ar está no canal e

$$\text{Densidade óptica} = -\log (\text{Transmissão}) \quad (2)$$

[00182] Desse modo, ao usar essas fórmulas, a densidade óptica em uma zona de medição 209 pode ser calculada.

[00183] Tal como aqui descrito, uma variedade de métodos pode ser usada para controlar o fluxo de fluido em um cassete, incluindo o uso de bombas, vácuos, válvulas, e outros componentes associados com um analisador. Em alguns casos, o controle do fluido também pode ser executado pelo menos em parte por um ou mais componentes dentro do cassete, tal como ao usar uma válvula posicionada dentro do cassete, ou ao usar fluidos específicos e configurações do canal com o cassete. Em um conjunto de modalidades, o controle do fluxo de fluido pode ser conseguido com base pelo menos em parte na influência da geometria do canal e na viscosidade de um ou mais fluidos (que podem ser armazenados) dentro do cassete.

[00184] Um método inclui o fluir de um tampão de uma baixa viscosidade de fluido e de um tampão de alta viscosidade de fluido em um canal que inclui uma região de constrição de fluxo e uma região de não constrição. Em uma modalidade, o fluido de baixa viscosidade flui a uma primeira vazão no canal e a vazão não é substancialmente afetada pelo fluido que flui na região de constrição de fluxo. Quando o fluido de alta viscosidade flui da região de não constrição à região de constrição de fluxo, as vazões dos fluidos diminuem substancialmente, uma vez que as vazões, em alguns sistemas, são influenciadas pelo fluido de maior viscosidade que flui na menor área em seção transversal do sistema (por exemplo, a região de constrição de fluxo). Isto faz com que o fluido de baixa viscosidade flua a uma segunda vazão mais lenta do que a sua vazão original, por exemplo, à mesma vazão na

qual o fluido de alta viscosidade flui na região de constrição de fluxo.

[00185] Por exemplo, um método de controle do fluxo fluido pode envolver o fluir de um primeiro fluido de uma primeira parte do canal para uma segunda parte do canal em um sistema microfluídico, em que uma passagem de fluido definida pela primeira parte do canal tem uma área em seção transversal maior do que uma área em seção transversal de uma passagem de fluido definida pela segunda parte do canal, e o fluir de um segundo fluido em uma terceira parte do canal no sistema microfluídico em comunicação fluida com a primeira e a segunda partes do canal, em que a viscosidade do primeiro fluido é diferente da viscosidade do segundo fluido, e em que o primeiro e o segundo fluidos são substancialmente incompressíveis. Sem parar o primeiro ou o segundo fluidos, uma vazão volumétrica do primeiro e do segundo fluidos pode ser diminuída por um fator de pelo menos 3, pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 30, pelo menos 40, ou pelo menos 50 no sistema microfluídico em consequência do fluir do primeiro fluido da primeira parte do canal para a segunda parte do canal, em comparação à ausência do fluir do primeiro fluido da primeira parte do canal para a segunda parte do canal. Uma interação química e/ou biológica que envolve um componente do primeiro ou do segundo fluidos podem ocorrer em uma primeira zona de medição em comunicação fluida com as partes do canal quando o primeiro e o segundo líquidos estiverem fluindo à vazão diminuída.

[00186] Por conseguinte, ao projetar sistemas microfluídicos com as regiões de constrição de fluxo posicionadas em localizações particulares e ao escolher viscosidades apropriadas dos fluidos, um fluido pode ser levado a acelerar ou desacelerar em localizações diferentes dentro do sistema sem o uso de válvulas e/ou sem controle externo. Além disso, o comprimento das partes do canal pode ser escolhido de modo a permitir que um fluido permaneça em uma área particular do sistema

por um determinado período de tempo. Tais sistemas são particularmente úteis para a realização de ensaios químicos e/ou biológicos, assim como outras aplicações em que o sincronismo dos reagentes é importante.

[00187] A figura 16 é um diagrama de blocos 300 que ilustra como um sistema de controle 305 (vide a figura 13) pode ser associado de maneira operativa com uma variedade de componentes diferentes de acordo com uma modalidade. Os sistemas de controle aqui descritos podem ser executados de numerosas maneiras, tal como com hardware ou firmware dedicado, ao usar um processador que é programado ao usar um microcódigo ou software para executar as funções recitadas acima ou qualquer combinação apropriada dos elementos acima. Um sistema de controle pode controlar um ou mais operações de uma única análise (por exemplo, para uma reação biológica, bioquímica ou química), ou de múltiplas análises (separadas ou interconectadas). Tal como mostrado de maneira ilustrativa na figura 13, o sistema de controle 305 pode ser posicionado dentro do alojamento 101 do analisador e pode ser configurado para se comunicar com o leitor de identificação 60, a interface do usuário 200, a fonte de fluxo de fluido 40, o sistema óptico 80 e/ou o sistema regulador de temperatura para analisar uma amostra no cassete.

[00188] Em uma modalidade, o sistema de controle inclui pelo menos dois processadores, incluindo um processador em tempo real que controla e monitora todos os subsistemas que formam diretamente uma interface com o cassete. Em uma modalidade, em um intervalo de tempo particular (por exemplo, a cada 0,1 segundo), esse processador se comunica com um segundo processador de um nível mais elevado que se comunica com o usuário através da interface do usuário e/ou do subsistema de comunicação (discutido a seguir) e dirige a operação do analisador (por exemplo, determina quando deve começar a anali-

sar uma amostra e interpreta os resultados). Em uma modalidade, uma comunicação entre esses dois processadores ocorre através de um barramento de comunicação em série. Deve ser apreciado que em uma outra modalidade o analisador só pode incluir um processador, ou mais de dois processadores, uma vez que a invenção não é assim limitada.

[00189] Em uma modalidade, o analisador pode fazer a conexão com dispositivos externos e pode, por exemplo, incluir portas para a conexão com uma ou mais unidades de comunicação externa. Uma comunicação externa pode ser realizada, por exemplo, através de uma comunicação USB. Por exemplo, tal como mostrado na figura 16, o analisador pode enviar os resultados de uma análise da amostra a uma impressora USB 400, ou a um computador 402. Além disso, a corrente de dados produzida pelo processador em tempo real pode ser enviada a um computador ou a uma barra de memória USB 404. Em algumas modalidades, um computador também pode ser capaz de controlar diretamente o analisador através de uma conexão USB. Além disso, outros tipos de opções de comunicação estão disponíveis, uma vez que a presente invenção não é limitada a este respeito. Por exemplo, a comunicação Ethernet, Bluetooth e/ou WI-FI 406 com o analisador pode ser estabelecida através do processador.

[00190] Os métodos do cálculo, as etapas, as simulações, os algoritmos, os sistemas e os elementos do sistema aqui descritos podem ser implementados ao usar um sistema de controle implementado em computador, tais como as várias modalidades dos sistemas implementados por computador descritos a seguir. Os métodos, as etapas, os sistemas e os elementos do sistema aqui descritos não são limitados em sua implementação a nenhum sistema computadorizado específico aqui descrito, uma vez que muitas outras máquinas diferentes podem ser usadas.

[00191] O sistema de controle implementado por computador pode fazer parte de ou ser acoplado em associação operativa com um analisador de amostras, e, em algumas modalidades, configurado e/ou programado para controlar e ajustar parâmetros operacionais do analisador de amostras, assim como analisar e calcular valores, tal como descrito acima. Em algumas modalidades, o sistema de controle implementado por computador pode enviar e receber sinais de referência para ajustar e/ou controlar parâmetros operacionais do analisador de amostras e, opcionalmente, de outro aparelho do sistema. Em outras modalidades, o sistema implementado por computador pode ser separado de e/ou localizado remotamente com respeito ao analisador de amostras e pode ser configurado para receber dados de um ou mais aparelhos do analisador de amostras remoto através de um meio indireto e/ou portátil, tal como através de dispositivos eletrônicos portáteis de armazenamento de dados, tais como discos magnéticos, ou através da comunicação por uma rede de computadores, tal como a Internet ou uma Intranet local.

[00192] O sistema de controle implementado por computador pode incluir vários componentes conhecidos e circuitos, incluindo uma unidade de processamento (isto é, processador), um sistema de memória, dispositivos de entrada e saída e interfaces (por exemplo, um mecanismo de interconexão), assim como outros componentes, tais como circuitos de transporte (por exemplo, um ou mais barramentos), um subsistema de entrada/saída (I/O) de dados de vídeo e áudio, hardware para finalidades especiais, assim como outros componentes e circuitos, tal como descrito a seguir em mais detalhes. Além disso, o sistema computadorizado pode ser um sistema computadorizado de múltiplos processadores ou pode incluir múltiplos computadores conectados em uma rede de computadores.

[00193] O sistema de controle implementado por computador pode

incluir um processador, por exemplo, um processador comercialmente disponível tal como um da série x86, os processadores Celeron e Pentium, disponíveis junto à Intel, dispositivos AMD e Cirix similares, os microprocessadores da série 680X0 disponíveis junto à Motorola, e o microprocessador PowerPC da IBM. Muitos outros processadores são disponíveis, e o sistema computadorizado não é limitado a um processador particular.

[00194] Um processador executa tipicamente um programa denominado sistema operacional, exemplos do qual são: WindowsNT, Windows95 ou 98, UNIX, Linux, DOS, VMS, MacOS e OS8, que controla a execução de outros programas de computador e provê a programação, a eliminação de erros, o controle de entrada/saída, a contagem, a compilação, a atribuição de armazenamento, o gerenciamento dos dados e o gerenciamento da memória, o controle da comunicação e serviços relacionados. O processador e o sistema operacional definem em conjunto uma plataforma do computador para a qual são gravados os programas de aplicação em línguas de programação de alto nível. O sistema de controle implementado por computador não é limitado a uma plataforma de computador particular.

[00195] O sistema de controle implementado por computador pode incluir um sistema de memória, que inclui tipicamente um meio de gravação não volátil que pode ser lido e gravado por computador, cujos exemplos são um disco magnético, um disco óptico, uma memória flash e uma fita. Tal meio de gravação pode ser removível, por exemplo, um disco flexível, CD de leitura/gravação ou barra de memória, ou pode ser permanente, por exemplo, um disco rígido.

[00196] Tal meio de gravação armazena sinais, tipicamente na forma binária (isto é, uma forma interpretada como uma sequência de uns e zeros). Um disco (por exemplo, magnético ou óptico) tem um número de trilhas, nas quais tais sinais podem ser armazenados, tipi-

camente na forma binária, isto é, uma forma interpretada como uma sequência de uns e zeros. Tais sinais podem definir um programa de software, por exemplo, um programa aplicativo, para ser executado pelo microprocessador, ou informação a ser processada pelo programa aplicativo.

[00197] O sistema de memória do sistema de controle implementado por computador também pode incluir um elemento de memória de circuito integrado, que é tipicamente uma memória volátil de acesso aleatório tal como uma memória de acesso aleatório dinâmica (DRAM) ou uma memória estática (SRAM). Tipicamente, na operação, o processador faz com que os programas e os dados sejam lidos do meio de gravação não volátil no elemento de memória de circuito integrado, o que permite tipicamente um acesso mais rápido às instruções e aos dados de programa pelo processador do que no caso do meio de gravação não volátil.

[00198] O processador em geral manipula os dados dentro do elemento de memória de circuito integrado de acordo com as instruções de programa e copia então os dados manipulados no meio da gravação não volátil depois de terminado o processamento. Uma variedade de mecanismos é conhecida para gerenciar o movimento dos dados entre o meio de gravação não volátil e o elemento de memória de circuito integrado, e o sistema de controle implementado por computador que executa os métodos, as etapas, os sistemas e os elementos do sistema descritos acima com relação à figura 16 não é limitado a isto. O sistema de controle implementado por computador não é limitado a um sistema de memória particular.

[00199] Pelo menos uma parte de tal sistema de memória descrito acima pode ser usada para armazenar uma ou mais estruturas de dados (por exemplo, tabelas de consulta) ou equações descritas acima. Por exemplo, pelo menos uma parte do meio de gravação não volátil

pode armazenar pelo menos uma parte de um banco de dados que inclua uma ou mais de tais estruturas de dados. Tal banco de dados pode ser qualquer um de uma variedade de tipos de bancos de dados, por exemplo, um sistema de arquivos que inclui uma ou mais estruturas de dados de arquivos chatos onde os dados são organizados nas unidades de dados separadas por delimitadores, um banco de dados relacional onde os dados são organizados em unidades de dados armazenadas em tabelas, um banco de dados orientado para objetos onde os dados são organizados nas unidades de dados armazenadas como objetos, um outro tipo de banco de dados, ou qualquer combinação destes.

[00200] O sistema de controle implementado por computador pode incluir um subsistema de entrada/saída (I/O) de dados de vídeo e áudio. Uma parte de áudio do subsistema pode incluir um conversor analógico em digital (A/D), que recebe a informação de áudio analógica e a converte em informação digital. A informação digital pode ser comprimida ao usar sistemas de compressão conhecidos para armazenamento em disco rígido para uso em uma outra ocasião. Uma parte de vídeo típica do subsistema de I/O pode incluir um compressor/descompressor de imagem de vídeo, muitos exemplos do qual são conhecidos no estado da técnica. Tais compressores/descompressores convertem a informação de vídeo analógica em informação digital comprimida, e vice-versa. A informação digital comprimida pode ser armazenada no disco rígido para o uso em uma ocasião posterior.

[00201] O sistema de controle implementado por computador pode incluir um ou mais dispositivos de saída. Os dispositivos de saída exemplificadores incluem um visor de tubo de raios catódicos (CRT), um visor de cristal líquido (LCD) e outros dispositivos de saída de vídeo, impressoras, dispositivos de comunicação tais como um modem e uma interface de rede, dispositivos de armazenamento tais como disco

ou fita, e dispositivos de saída de áudio tais como um alto-falante.

[00202] O sistema de controle implementado por computador também pode incluir um ou mais dispositivos de entrada. Os dispositivos de entrada exemplificadores incluem um teclado, um keypad, um trackball, um mouse, caneta e tablete, dispositivos de uma comunicação tal como descrito acima, e dispositivos de entrada de dados tais como dispositivos de captura de áudio e vídeo e sensores. O sistema de controle implementado por computador não é limitado aos dispositivos de entrada ou de saída particulares aqui descritos.

[00203] Deve ser apreciado que um ou mais de qualquer tipo de sistema de controle implementado por computador podem ser usados para implementar as várias modalidades aqui descritas. Os aspectos da invenção podem ser implementados em software, hardware ou firmware, ou qualquer combinação destes. O sistema de controle implementado por computador pode incluir um hardware especialmente programado, um hardware para finalidades especiais, por exemplo, um circuito integrado específico de aplicação (ASIC). Tal hardware para finalidades especiais pode ser configurado para executar um ou mais dos métodos, das etapas, das simulações, dos algoritmos, dos sistemas, e dos elementos de sistema descritos acima como parte do sistema de controle implementado por computador descrito acima ou como um componente independente.

[00204] O sistema de controle implementado por computador e os seus componentes podem ser programáveis ao usar qualquer uma de uma variedade uma ou mais linguagens de programação de computador apropriadas. Tais linguagens podem incluir linguagens de programação processuais, por exemplo, C, Pascal, Fortran e BASIC, linguagens orientadas para objetos, por exemplo, C++, Java e Eiffel e outras linguagens, tais como uma linguagem de criptografia ou até mesmo linguagem de montagem.

[00205] Os métodos, as etapas, as simulações, os algoritmos, os sistemas, e os elementos de sistema podem ser implementados ao usar qualquer uma de uma variedade de linguagens de programação apropriadas, incluindo linguagens de programação processuais, linguagens de programação orientadas para objetos, outras linguagens e combinações destas, que podem ser implementadas por tal sistema computadorizado. Tais métodos, etapas, simulações, algoritmos, sistemas, e elementos de sistema podem ser implementados como módulos separados de um programa de computador, ou podem ser implementados individualmente como programas de computador separados. Tais módulos e programas podem ser executados em computadores separados.

[00206] Tais métodos, etapas, simulações, algoritmos, sistemas, e elementos de sistema, individualmente ou em combinação, podem ser implementados como um produto de programa de computador incorporado de maneira tangível como sinais que podem ser lidos por computador em um meio que pode ser lido por computador, por exemplo, em um meio de gravação não volátil, um elemento de memória de circuito integrado, ou uma combinação destes. Para cada um de tal método, etapa, simulação, algoritmo, sistema, ou elemento de sistema, tal produto de programa de computador pode compreender sinais que podem ser lidos por computador incorporados de maneira tangível no meio que pode ser lido por computador que definem instruções, por exemplo, como parte de um ou mais programas, que, em consequência do fato de ser executado por um computador, instrui o computador para executar o método, a etapa, a simulação, o algoritmo, o sistema, ou o elemento de sistema.

[00207] Deve ser apreciado que várias modalidades podem ser formadas com uma ou mais das características descritas acima. Os aspectos e as características acima podem ser empregados em qual-

quer combinação apropriada uma vez que a presente invenção não é limitada a este respeito. Também deve ser apreciado que os desenhos ilustram os vários componentes e características que podem ser incorporados em várias modalidades. Para fins de simplificação, alguns dos desenhos podem ilustrar mais de uma característica ou componentes opcionais. No entanto, a invenção não é limitada às modalidades específicas apresentadas nos desenhos. Deve ser reconhecido que a invenção abrange as modalidades que podem incluir somente uma parte dos componentes ilustrados em qualquer figura do desenho, e/ou também pode abranger as modalidades que combinam os componentes ilustrados em múltiplas figuras diferentes do desenho.

EXEMPLOS

[00208] O exemplo a seguir presta-se a ilustrar determinadas características da presente invenção, mas não exemplifica o âmbito completo da invenção.

Exemplo 1

[00209] Este exemplo descreve o uso de um cassete e de um analisador para executar um ensaio para detectar o PSA em uma amostra ao depositar não eletroliticamente prata sobre partícula de ouro que são associadas com a amostra. A figura 22 inclui uma ilustração esquemática de um sistema microfluídico 500 de um cassete usado neste exemplo. O cassete tinha um formato similar ao cassete 20 mostrado na figura 3. O sistema microfluídico usado neste exemplo é descrito de maneira gera na publicação de patente internacional nº. WO2005/066613 (pedido de patente internacional nº de série PCT/US2004/043585), depositado em 20 de dezembro de 2004 e intitulado "Dispositivo e Método de Ensaio".

[00210] O sistema microfluídico incluiu as zonas de medição 510-A-510-D, a região de contenção de resíduos 512, e uma saída 514. As zonas de medição incluíam um canal microfluídico com 50 micra de

profundidade e 120 micra de largura, com um comprimento total de 175 mm. O sistema microfluídico também incluía o canal microfluídico 516 e as ramificações 518 e 520 do canal (com as entradas 519 e 521, respectivamente). As ramificações 518 e 520 do canal tinham 350 micra de profundidade e 500 micra de largura. O canal 516 foi formado a partir dos subcanais 515, que tinham 350 micra de profundidade e 500 micra de largura localizados em lados alternados do cassete, conectados pelos furos passantes 517 que têm um diâmetro de cerca de 500 micra. Embora a figura 22 mostre que os reagentes foram armazenados em um único lado do cassete, em outras modalidades os reagentes foram armazenados em ambos os lados do cassete. O canal 516 tinha um comprimento total de 390 mm, e cada uma das ramificações 518 e 520 tinha cada 360 mm de comprimento. Antes de vedar os canais, os anticorpos anti-PSA foram unidos a uma superfície do sistema microfluídico em um segmento da zona de medição 510.

[00211] Antes do primeiro uso, o sistema microfluídico foi carregado com reagentes líquidos que foram armazenados no cassete. Uma série de 7 bujões de lavagem 523-529 (tanto água quanto tampão, cerca de 2 microlitros cada) foi carregada ao usar uma pipeta nos subcanais 515 do canal 516 ao usar os furos passantes. Cada um dos bujões de lavagem foi separado por bujões de ar. O fluido 528, contendo uma solução de sal de prata, foi carregado no canal de ramificação através da porta 519 ao usar uma pipeta. O fluido 530, contendo uma solução redutora, foi carregado no canal de ramificação 520 através da porta 521. Cada um dos líquidos mostrados na figura 9 foi separado dos outros líquidos por bujões de ar. As portas 514, 519, 521, 536, 539 e 540 foram vedadas com uma fita adesiva que podia ser facilmente removida ou perfurada. Dessa maneira, os líquidos foram armazenados no sistema microfluídico antes do primeiro uso.

[00212] No primeiro uso, as portas 514, 519, 521, 536, 539 e 540

foram deslacradas por um usuário ao arrancar uma fita adesiva que cobria a abertura das portas. Um tubo 544 que contém anticorpos anti-PSA liofilizados etiquetados com ouro coloidal e ao qual 10 microlitros de sangue da amostra (522) foram adicionados, foi conectado às portas 539 e 540. O tubo era parte de um conector de fluido que tem um formato e uma configuração mostrados na figura 3. Isto criou uma conexão fluídica entre a zona de medição 510 e canal 516, que estavam não conectados e não em comunicação fluida um com o outro antes do primeiro uso.

[00213] O cassete que inclui o sistema microfluídico 500 foi inserido em uma abertura de um analisador (por exemplo, tal como mostrado nas figuras 10, 12 e 17). O alojamento do analisador incluía um braço posicionado dentro do alojamento que era configurado para acoplar a superfície de came no cassete. O braço se estendia pelo menos parcialmente na abertura no alojamento de maneira tal que, quando o cassete era inserido na abertura, o braço era empurrado se afastando da abertura para uma segunda posição permitindo que o cassete entrasse na abertura. Uma vez que o braço acoplasse na superfície de came internamente do cassete, o cassete era posicionado e retido dentro do alojamento do analisador, e a impulsão da mola impedia que o cassete deslizasse para fora do analisador. O analisador detecta a inserção do cassete por meio de um sensor de posição.

[00214] Um leitor de identificação (leitor de RFID) posicionado dentro do alojamento do analisador foi usado para ler uma etiqueta de RFID no cassete que inclui a informação da identificação do lote. O analisador usou esse identificador para combinar a informação do lote (por exemplo, informação sobre a calibração, a data de validade do cassete, a verificação que o cassete é novo, e o tipo de análise/ensaio a ser executado no cassete) armazenado no analisador. O usuário foi alertado para inserir a informação sobre o paciente (do qual a amostra

foi adquirida) no analisador ao usar a tela de toque. Depois que a informação sobre o cassete foi verificada pelo usuário, o sistema de controle iniciou a análise.

[00215] O sistema de controle inclui instruções programadas para executar a análise. Para iniciar a análise, um sinal foi enviado ao sistema eletrônico que controla um sistema de vácuo, que era uma parte do analisador e usada para prover o fluxo de fluido. Um distribuidor com anéis-O foi pressionado de encontro à superfície do cassete por um solenoide. Uma porta no distribuidor foi lacrada (por um anel-O) à porta 536 do sistema microfluídico do cassete. Essa porta no distribuidor foi conectada por um tubo a uma válvula de solenoide simples (SMC V124A-6Q-M5, não mostrado) que foi aberta para a atmosfera. Uma porta de vácuo separada no distribuidor foi lacrada (por um anel-O) à porta 514 do sistema microfluídico do cassete. Um vácuo de cerca de -30 kPa foi aplicado à porta 514. Durante toda a análise, o canal que inclui a zona de medição 510 posicionada entre as portas 540 e 514 teve uma queda de pressão diferente de zero substancialmente constante de cerca de -30 kPa. A amostra 522 foi fluída na direção da seta 538 em cada uma das zonas de medição 510-A-510-D. Quando o fluido passou através das zonas de medição, as proteínas de PSA na amostra 522 foram capturadas pelos anticorpos anti-PSA imobilizados nas paredes da zona de medição, tal como descrito em mais detalhes a seguir. A amostra levou cerca de 7 a 8 minutos para passar através da zona de medição, depois do que foi capturada na região de contenção de resíduos 512.

[00216] A iniciação da análise também envolvia a emissão de um sinal do sistema de controle aos detectores ópticos, que eram posicionados adjacentes a cada uma das zonas de medição 510, para iniciar a detecção. Cada um dos detectores associados com as zonas de medição gravou a transmissão da luz através dos canais das zonas de

medição, tal como mostrado em um gráfico 600 ilustrado na figura 10. Quando a amostra passou por cada uma das zonas de medição, os picos 610A-610D foram produzidos. Os picos (e os vales) medidos pelos detectores são sinais (ou são convertidos em sinais) que são enviados ao sistema de controle que comparou os sinais medidos aos sinais de referência ou valores pré-programados no sistema de controle. O sistema de controle incluiu um conjunto pré-programado de instruções para prover o feedback ao sistema microfluídico com base pelo menos em parte na comparação de sinais/valores.

[00217] Em uma primeira zona de medição 510-A do dispositivo 500 da figura 22, as paredes do canal dessa zona de medição foram bloqueadas com uma proteína de bloqueio (albumina do soro bovino) antes do primeiro uso (por exemplo, antes de vedar o dispositivo). Pouca ou nenhuma proteína na amostra de sangue ficou ligada às paredes da zona de medição 510-A (com exceção talvez de alguma ligação não específica que pode ser eliminada). Essa primeira zona de medição agiu como um controle negativo.

[00218] Em uma segunda zona de medição 510-B, as paredes do canal dessa zona de medição foram revestidas com uma grande quantidade predeterminada de um antígeno específico da próstata (PSA) antes do primeiro uso (por exemplo, antes de vedar o dispositivo) para agir como um controle elevado ou positivo. Devido ao fato que a amostra de sangue passou através da segunda zona de medição 510-B, pouca ou nenhuma proteína de PSA no sangue foi ligada às paredes do canal. Os anticorpos de sinais conjugados com ouro na amostra podem não estar ainda ligados ao PSA na amostra, e desse modo podem se ligar ao PSA nas paredes do canal para agir como um controle elevado ou positivo.

[00219] Em uma terceira zona de medição 510-C, as paredes do canal dessa zona de medição foram revestidas com uma pequena

quantidade predeterminada de PSA antes do primeiro uso (por exemplo, antes de vedar o dispositivo) para agir como um controle baixo. Devido ao fato que a amostra de sangue fluiu através dessa zona de medição, pouca ou nenhuma proteína de PSA na amostra foi ligada à parede do canal. Os anticorpos de sinais conjugados com ouro na amostra podem se ligar ao PSA nas paredes do canal para agir como um controle baixo.

[00220] Em uma quarta zona de medição 510-D, as paredes do canal dessa zona de medição foram revestidas com o anticorpo de captura, um anticorpo anti-PSA, que de liga a um epitopo diferente na proteína de PSA do anticorpo de sinais conjugado com ouro. As paredes foram revestidas antes do primeiro uso (por exemplo, antes de vedar o dispositivo). Devido ao fato que a amostra de sangue fluiu através da quarta zona de medição durante o uso, as proteínas de PSA na amostra de sangue se ligaram ao anticorpo anti-PSA de uma maneira que é proporcional à concentração dessas proteínas no sangue. Uma vez que a amostra, que incluía PSA, também incluía anticorpos anti-PSA etiquetados com ouro acoplados ao PSA, o PSA capturado nas paredes da zona de medição formou um imunocomplexo de sanduíche.

[00221] Os fluidos de lavagem 523-529 seguiram a amostra através das zonas de medição 510 rumo à região de contenção de resíduos 512 na direção da seta 538. Quando os fluidos de lavagem foram passados através das zonas de medição, eles removeram os componentes de amostra não ligados restantes. Cada tampão de lavagem limpou os canais das zonas de medição, propiciando uma limpeza progressivamente mais completa. O último fluido de lavagem 529 (água) removeu os sais que poderiam reagir com os sais de prata (por exemplo, cloreto, fosfato, azida).

[00222] Tal como mostrado no gráfico ilustrado na figura 23, quando os fluidos de lavagem estavam fluindo através das zonas de medi-

ção, cada um dos detectores associados com as zonas de medição mediu um padrão 620 de picos e vales. Os vales correspondiam aos bujões de lavagem (que são líquidos transparentes e propiciam desse modo a transmissão máxima da luz). Os picos entre cada tampão representam o ar entre cada tampão de líquido transparente. Uma vez que o ensaio incluía 7 bujões de lavagem, 7 vales e 7 picos estão presentes no gráfico 600. O primeiro vale 622 não é geralmente tão profundo quanto os outros vales 624, uma vez que o primeiro tampão de lavagem frequentemente captura as células do sangue que ficam no canal e desse modo não fica completamente transparente.

[00223] O pico de ar final 628 é muito mais longo do que os picos precedentes porque não havia nenhum tampão de lavagem para seguir. Devido ao fato que um detector detecta o comprimento desse pico de ar, um ou mais sinais são enviados ao sistema de controle que compara a extensão de tempo desse pico a um sinal de referência previamente ajustado ou valor de entrada que tem um comprimento particular. Se a extensão de tempo do pico medido for suficientemente longa em comparação ao sinal da referência, o sistema de controle envia um sinal ao sistema eletrônico que controla a válvula de respiração 536 para ativar a válvula e iniciar a mistura dos fluidos 528 e 530. (Deve ser observado que o sinal do pico de ar 628 pode ser combinado com um sinal que indica qualquer um de: 1) a intensidade do pico; 2) onde esse pico é posicionado como uma função de tempo, e/ou 3) um ou mais sinais que indicam que uma série de picos 620 de intensidade particular já passaram. Dessa maneira, o sistema de controle distingue o pico de ar 628 de outros picos de duração longa tal como o pico 610 da amostra, por exemplo, ao usar um padrão de sinais).

[00224] Para iniciar a mistura, o solenoide conectado pelo distribuidor à porta de exaustão 536 é fechado. Uma vez que o vácuo permanece ativado e nenhum ar pode entrar através da válvula de respi-

ção 536, o ar entra no dispositivo através das portas 519 e 521 (que estão abertas). Isso força os dois fluidos 528 e 530 nos canais de armazenamento a montante da válvula de respiração 536 a se mover de maneira substancialmente simultânea para a saída 514. Esses reagentes se misturam na interseção dos canais de modo a formar um reagente de amplificação (uma solução de prata reativa) que tem uma viscosidade de cerca de 1×10^{-3} Pa·s. A relação dos volumes dos fluidos 528 e 530 era de cerca de 1:1. O reagente de amplificação continuou através do canal de armazenamento a jusante, através do tubo 544, através das zonas de medição 510, e então para a região de contenção de resíduos 512. Depois de uma quantidade ajustada de tempo (12 segundos), o analisador reabriu a válvula de respiração 536 de maneira tal que o ar fluiu através da válvula de respiração 536 (em vez das portas de exaustão). Isso deixou um pouco de reagente para trás no canal de armazenamento a montante 518 e 520 no dispositivo. Isso também resulta em um único tampão de reagente de amplificação misturado. Os 12 segundos do fechamento da válvula de exaustão resultam em um tampão de amplificação de cerca de 50 µl. (Em vez do sincronismo simples, uma outra maneira de ativar a reabertura da válvula de respiração deve ser a detecção do reagente de amplificação quando ele entra primeiramente nas zonas de medição).

[00225] Devido ao fato que o reagente de amplificação misturado é estável só por alguns minutos (geralmente menos de 10 minutos), a mistura foi executada menos de um minuto antes do uso na zona de medição 510. O reagente de amplificação é um líquido transparente, de modo que, quando ele entra nas zonas de medição, a densidade óptica está no seu nível mais baixo. Quando o reagente de amplificação tiver passado através das zonas de medição, a prata foi depositada nas partículas de ouro capturadas para aumentar o tamanho dos coloides de modo a amplificar o sinal (tal como observado acima, as

partículas de ouro estavam presentes nas zonas de medição de alto e Baixo controle positivo e, até ao ponto em que o PSA estava presente na amostra, na zona de medição de teste). A prata pode então ser depositada em cima da prata já depositada, reatando cada vez mais prata depositada nas zonas de medição. Eventualmente, a prata depositada reduz a transmissão da luz através das zonas de medição. A redução na luz transmitida é proporcional à quantidade de prata depositada e pode ser relacionada à quantidade de coloides de ouro capturados nas paredes do canal. Em uma zona de medição onde nenhuma prata foi depositada (o controle negativo, por exemplo, ou a área de teste quando a amostra não contém nenhuma proteína alvo, tal como PSA), não haverá nenhum aumento (ou mínimo) na densidade óptica. Em uma zona de medição com uma deposição de prata significativa, a inclinação e o nível final do padrão de aumento da densidade óptica serão elevados. O analisador monitora o padrão dessa densidade óptica durante a amplificação na área de teste para determinar a concentração de analito na amostra. Em uma versão do teste, o padrão é monitorado dentro dos primeiros três minutos da amplificação. A densidade óptica em cada uma das zonas de medição como uma função do tempo foi gravada e é mostrada como curvas 640, 644, 642 e 646 na figura 10. Essas curvas correspondiam aos sinais que foram produzidos nas zonas de medição 510-A, 510-B, 510-C e 510-D, respectivamente.

[00226] Depois de três minutos de amplificação, o analisador interrompe o teste. Nenhuma medição óptica mais é gravada e o distribuidor é desacoplado do dispositivo. O resultado de teste é indicado na tela do analisador e comunicado a uma impressora, computador, ou qualquer que seja a saída que o usuário selecionou. O usuário pode remover o dispositivo do analisador e descartar o mesmo. A amostra e todos os reagentes usados no ensaio continuam no dispositivo. O ana-

lisador está pronto para um outro teste.

[00227] Deve ser observado que o controle das vazões dos fluidos dentro do canal 516 e da zona de medição 510 foi importante quando os fluidos estavam fluindo através do sistema. Devido à área seccional transversal relativamente pequena da zona de medição, ela serviu como um gargalo, controlando a vazão total no sistema. Quando a zona de medição continha líquidos, as vazões lineares dos líquidos no canal 516 eram de cerca de $0,5 \text{ mm s}^{-1}$. Os fluidos que fluem dos canais de ramificação 518 e 520 para o canal principal 516 podem não ter se misturado de maneira reproduzível a essa taxa, uma vez que um fluido pode fluir mais rapidamente do que o outro, fazendo com que partes desiguais dos fluidos 528 e 530 fossem misturadas. Por outro lado, quando a zona de medição continha o ar, as vazões lineares dos fluidos no canal 516 e nos canais de ramificação 518 e 520 eram de cerca de 15 ms s^{-1} . A essa vazão mais elevada, a vazão nos canais de ramificação 518 e 520 era igual e reproduzível (quando a válvula de respiração 536 foi fechada), produzindo uma mistura reproduzível. Por esta razão, a válvula conectada à porta 536 não foi fechado até que o fluido 542 tivesse passado através da zona de medição para a região de contenção de resíduos. Tal como observado acima, a determinação de quando o fluido 542 tinha saído da zona de medição 510 foi feita ao usar um detector óptico de modo a medir a transmissão da luz através de uma parte da zona de medição 510 em combinação com um sistema de feedback.

[00228] O sistema microfluídico mostrado na figura 22 foi projetado de maneira tal que o volume do canal entre a válvula de respiração 536 e a zona de medição 510 fosse maior do que o volume previsto da solução de prata ativada misturada (isto é, a parte combinada dos fluidos 528 e 530 que se deslocou para no canal 516 quando a válvula de respiração 536 foi fechada). Isto assegurou que substancialmente toda

a mistura ocorresse a uma vazão linear relativamente elevada (uma vez que nenhum líquido, e somente o ar, estava presente na zona de medição 510 nesse momento), e antes de a solução ativada alcançar a zona de medição. Essa configuração ajudou a promover uma mistura reproduzível e idêntica. Para o ensaio descrito neste exemplo, era importante sustentar um fluxo da mistura de prata ativada dentro da zona de medição por alguns minutos (por exemplo, de 2 a 10 minutos).

[00229] Este exemplo mostra que a análise de uma amostra em um sistema microfluídico de um cassete pode ser executada ao usar um analisador que controle o fluxo de fluido no cassete, e ao usar o feedback de um ou mais sinais medidos para modular o fluxo de fluido.

[00230] Embora várias modalidades da presente invenção tenham sido aqui descritas e ilustradas, os elementos versados na técnica irão prever de imediato uma variedade de outros meios e/ou estruturas para executar as funções e/ou obter os resultados e/ou uma ou mais das vantagens aqui descritas, e cada uma de tais variações e/ou modificações é considerada como estando dentro do âmbito da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100) **caracterizado pelo fato de que** compreende:

um alojamento (101);

uma abertura (120) no alojamento (101) configurada para receber um cassete (20) que tem pelo menos um canal (206, 207) microfluídico que tem uma dimensão em seção transversal menor do que 1 mm, em que o alojamento (101) inclui um componente configurado para formar uma interface (54) com um componente de acoplamento no cassete (20) para detectar o cassete (20) dentro do alojamento (101);

um sistema de controle de pressão (40) posicionado dentro do alojamento (101), o sistema de controle de pressão (40) é configurado para mover uma amostra através do pelo menos um canal (206, 207) microfluídico do cassete (20), em que o sistema de controle de pressão (40) inclui uma fonte de vácuo (42) e uma válvula de respiração (536), e em que a válvula de respiração (536) é adaptada para controlar o fluxo de ar no cassete (20) através de uma porta (214) no cassete (20) posicionada a montante da fonte de vácuo (42) durante a aplicação da fonte de vácuo (42); e

um sistema óptico (80) posicionado dentro do alojamento (101), o sistema óptico (80) incluindo uma pluralidade de fontes de luz (82, 86) e uma pluralidade de detectores (84) espaçados da pluralidade de fontes de luz (82, 86), em que as fontes de luz (82, 86) são configuradas para passar a luz através do cassete (20) quando o cassete (20) for inserido no analisador de amostras (47, 100) e em que os detectores (84) são posicionados opostos às fontes de luz (82, 86) para detectar a quantidade de luz que passa através do cassete (20);

em que a pluralidade de fontes de luz (82, 86) inclui pelo menos uma primeira fonte de luz (82) e uma segunda fonte de luz (86)

adjacente à primeira fonte de luz (82), em que a primeira fonte de luz (82) é configurada para passar a luz através de uma primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) e a segunda fonte de luz (86) é configurada para passar a luz através de uma segunda zona de medição (510-B) do cassete (20) adjacente à primeira zona de medição (510-A).

2. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que:**

a) comprehende um leitor de identificação (60) configurado para ler a informação associada com o cassete (20); ou

b) comprehende um leitor de identificação (60) configurado para ler a informação associada com o cassete (20) que é montado no analisador (47, 100);

c) comprehende um sistema regulador de temperatura (41) posicionado dentro do alojamento (101), o sistema regulador de temperatura (41) incluindo um aquecedor (140) configurado para aquecer o cassete (20); ou

d) comprehende um sistema de controle (50) configurado para se comunicar com o sistema de controle de pressão (40), o sistema óptico (80), um leitor de identificação (60), uma interface do usuário (200) e/ou um sistema regulador de temperatura (41), para analisar a amostra no cassete (20); ou

e) comprehende um sistema de controle (50) configurado para receber um feedback para controlar o fluxo de fluido no sistema e/ou para determinar o controle de qualidade ou anormalidades na operação do cassete (20); opcionalmente e que o sistema de controle (50) é configurado para enviar um sinal a um ou mais componentes para fazer com que todo ou parte do sistema desligue; ou

f) comprehende um sistema de controle (50) configurado para receber sinais de entrada a partir de um ou mais componentes, para comparar um ou mais sinais ou um padrão de sinais com sinais pré-

programados dentro do sistema de controle (50), e/ou para enviar sinalis a um ou mais componentes para modular o fluxo de fluido e/ou controlar operação de um sistema microfluídico do cassete (20).

3. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado pelo fato de que:**

a) as fontes de luz (82, 86) são configuradas de maneira tal que a segunda fonte de luz (86) não seja ativada a menos que a primeira fonte de luz (82) seja desativada;

b) a primeira fonte de luz (82) emite a luz a um primeiro comprimento de onda, e a segunda fonte de luz (86) emite a luz a um segundo comprimento de onda, em que o primeiro comprimento de onda é o mesmo que o segundo comprimento de onda; ou

c) a primeira fonte de luz (82) emite a luz a um primeiro comprimento de onda, e a segunda fonte de luz (86) emite a luz a um segundo comprimento de onda, em que o primeiro comprimento de onda é diferente do segundo comprimento de onda; ou

d) a primeira fonte de luz (82, 86) é um diodo emissor de luz; ou

e) a pluralidade de fontes de luz (82, 86) é configurada para ativar sequencialmente com apenas uma fonte de luz (82, 86) ativada de cada vez; ou

f) os detectores (84) são adaptados e dispostos para detectar a quantidade de transmissão de luz através de zonas de medição (209A-209D, 510-A-510D) do cassete (20); ou

g) o primeiro detector (84) é um fotodiodo.

4. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado pelo fato de que:**

a) o sistema regulador de temperatura (41) também inclui

um termopar configurado para monitorar a temperatura dentro do alojamento (101) e um circuito controlador configurado para controlar a temperatura dentro do alojamento (101); ou

- b) o aquecedor (140) é um aquecedor resistivo; ou
- c) o sistema de controle de pressão (40) inclui um distribuidor (48) acoplando a fonte de vácuo (42) a pelo menos um canal (206, 207) no analisador de amostras (47, 100), e um sensor de pressão configurado para medir a pressão no distribuidor (48); ou
- d) o sistema regulador de temperatura (41) ainda inclui um resfriador configurado para resfriar o cassete (20), opcionalmente em que o resfriador é um ventilador; ou
- e) o sistema de controle de pressão (40) compreende uma bomba de diafragma.

5. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado pelo fato de que:**

- a) ainda compreende um cassete (20) configurado para ser inserido no alojamento (101) do analisador (47, 100), o cassete (20) tendo pelo menos um canal (206, 207) com uma amostra contida no mesmo; ou
- b) em que o cassete (20) inclui um primeiro canal (206) incluindo uma entrada e uma saída (72) e um segundo canal (207) que inclui uma entrada e uma saída (72), o cassete (20) compreendendo um conector fluídico (220) adaptado e disposto para ser acoplado de modo liberável ao cassete (20), o conector fluídico (220) incluindo um percurso de fluido configurado para ligar fluidicamente os primeiro e segundo canais (206, 207) do cassete (20) quando o conector fluídico (220) for acoplado ao cassete (20), em que o primeiro e segundo canais (206, 207) do cassete (20) não estão em comunicação fluida com uma outra ligação ausente através do conector fluídico (220), ou

c) em que o componente no alojamento (101) configurado para formar uma interface (54) com o cassete (20) é um braço (121) impelido à mola; ou

d) em que o cassete (20) inclui uma superfície de came que forma uma interface (54) com o componente no alojamento (101) que é configurada para formar uma interface (54) com o cassete (20); ou

e) ainda compreendendo um conector fluídico (220) configurado para ser acoplado ao cassete (20), em que o conector fluídico (220) inclui um canal (206, 207) configurado para conectar de maneira fluida o primeiro e o segundo canais (206, 207) do cassete (20) quando o conector fluídico (220) é acoplado ao cassete (20); ou

f) em que o conector fluídico (220) permanece em um plano substancialmente perpendicular a um plano do cassete (20); ou

g) em que o conector fluídico (220) é adaptado e disposto para coletar uma amostra; ou

h) em que pelo menos uma parte do conector fluídico (220) é externa ao alojamento (101).

6. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado pelo fato de que:**

a) o diâmetro de pelo menos um canal (206, 207) fica compreendido entre aproximadamente 50 µm e aproximadamente 500 µm; ou

b) pelo menos um canal (206, 207) no cassete (20) inclui um primeiro canal (206) e um segundo canal (207) espaçados um do outro; ou

c) o leitor de identificação (60) é um leitor de código de barras configurado para ler um código de barras associado com o cassete (20); ou

d) o leitor de identificação (60) é um leitor de identificação

de radiofrequência configurado para ler uma etiqueta de identificação de radiofrequência associada com o cassete (20); ou

e) comprehende uma válvula (28) posicionada entre a fonte de vácuo (42) e pelo menos um canal (206, 207) do cassete (20); opcionalmente em que a válvula (28) é uma válvula de solenoide; ou

f) em que o analisador microfluídico (47, 100) comprehende uma válvula de respiro (28) comprendendo uma solenoide posicionada acima de uma vedação, em que a solenoide é adaptada para pressionar a vedação contra o cassete (20).

7. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado pelo fato de que**:

a) ainda comprehende um sistema de comunicação que é configurado para se comunicar com o sistema de controle (50) para enviar a informação sobre a amostra a um dispositivo secundário; ou

b) comprehendendo uma interface do usuário (200) posicionada dentro do alojamento (101) e configurada para que um usuário insira a informação no analisador de amostras (47, 100);

c) ainda comprehendendo uma interface do usuário (200) posicionada dentro do alojamento (101) e configurada para um usuário inserir informações dentro do sistema; ou

d) em que a interface do usuário (200) inclui uma tela de exibição de cristal líquido; ou

e) em que a interface do usuário (200) inclui uma tela de toque.

8. Analisador de amostras microfluídicas (47, 100), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado pelo fato de que**:

a) a pluralidade de fontes de luz (82, 86) é configurada para ativar por pelo menos aproximadamente 100 microssegundos; ou

- b) o cassete (20) inclui uma pluralidade de zonas de medição (209A-209D, 510-A-510D) fluidicamente conectadas em série, cada zona de medição alinhada com uma fonte de luz (82, 86) e um detector (84) do sistema óptico (80); ou
- c) cada uma das zonas de medição (209A-209D, 510-A-510D) compreende uma região sinuosa tendo uma área de pelo menos $0,25 \text{ mm}^2$ e pelo menos 25% da área está alinhada com a fonte de luz (82, 86) e detector (84); ou
- d) cada zona de medição (09A-209D, 510-A-510D) inclui um componente único para uma reação química e/ou biológica; ou
- e) o sistema óptico (80) é configurado para medir a densidade óptica na primeira zona de medição (510-A) como uma função do tempo.

9. Método para analisar uma amostra microfluídica utilizado pelo analisador de amostras microfluídicas (47, 100) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, o método **caracterizado pelo fato de que** compreende as etapas de:

proporcionar um analisador de amostras microfluídicas (47, 100) que compreende um alojamento (101) com uma abertura (120) no mesmo;

proporcionar um cassete (20) configurado para ser inserido na abertura (120) no alojamento (101), em que o cassete (20) ou um componente do cassete (20) inclui pelo menos um canal (206, 207);

identificar a informação sobre o cassete (20) com um leitor de identificação (60);

processar a informação inserida por um usuário em uma interface do usuário (200) posicionada dentro do alojamento (101) do analisador de amostras (47, 100);

pressurizar pelo menos um canal (206, 207) no cassete (20) com um sistema de controle de pressão (40) posicionado dentro

do alojamento (101) para mover a amostra através de pelo menos um canal (206, 207), em que o sistema de controle de pressão (40) inclui uma fonte de vácuo (42) e uma válvula de respirador (28), e em que a válvula de respirador (28) é adaptada para controlar o fluxo de ar no cassete (20) através de uma porta (214) no cassete (20) durante a aplicação da fonte de vácuo (42);

ativar um sistema óptico (80) que passa a luz de uma primeira fonte de luz (82, 86) posicionada dentro do alojamento (101) através de uma primeira zona de medição (510-A) do cassete (20);

detectar a quantidade de transmissão de luz através da primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) com um primeiro detector (84) do sistema óptico (80) posicionado dentro do alojamento (101) oposto à primeira fonte de luz (82); e

analisar a amostra no cassete (20) com um sistema de controle (50) posicionado dentro do alojamento (101) que se comunica com o leitor de identificação (60), a interface do usuário (200), o sistema de controle de pressão (40), o sistema óptico (80).

10. Método para analisar uma amostra microfluídica, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado pelo fato de que:**

a) comprehende ativar um sistema óptico (80) incluindo pelo menos uma primeira fonte de luz (82) e uma segunda fonte de luz (86) adjacente à primeira fonte de luz (82), em que a primeira fonte de luz (82) é configurada para transmitir luz através de uma primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) e a segunda fonte de luz (86) é configurada para transmitir luz através de uma segunda zona de medição (510-B) do cassete (20) adjacente à primeira zona de medição (510-A), e em que as primeira e segunda fontes de luz (82, 86) são configuradas de modo que a segunda fonte de luz (86) não é ativada a menos que a primeira fonte de luz (82) seja desativada, ou

b) comprehende ativar a pluralidade de fontes de luz (82, 86)

sequencialmente com somente uma fonte de luz (82, 86) ativada de cada vez, ou

c) em que a primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) inclui um canal sinuoso que inclui uma pluralidade de segmentos, e em que o primeiro sistema ótico é posicionado adjacentes a mais do que um segmento do canal sinuoso, ou

d) em que o cassete (20) inclui uma pluralidade de zonas de medição (209A-209D, 510-A-510D) conectadas de maneira fluida em série, em que cada zona de medição (209A-209D, 510-A-510D) é alinhada com um sistema óptico (80) e uma fonte de luz (82, 86) posicionada dentro do alojamento (101), em que o método compreende fluir a amostra de fluido através de cada zona da pluralidade de zonas de medição (209A-209D, 510-A-510D) e a medição da transmissão da luz através de cada zona da pluralidade de zonas de medição (209A-209D, 510-A-510D), ou

e) em que o analisador (47, 100) compreende uma pluralidade de fontes de luz (82, 86) que inclui pelo menos uma primeira fonte de luz (82) e uma segunda fonte de luz (86) adjacente à primeira fonte de luz (82), em que a primeira fonte de luz (82) é configurada para passar a luz através de uma primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) e a segunda fonte de luz (86) é configurada para passar a luz através de uma segunda região do cassete (20) adjacente à primeira zona de medição (510-A), em que o método compreende a ativação da primeira fonte de luz (82) quando a segunda fonte de luz (86) não é ativada, e a não ativando a segunda fonte de luz (86) a menos que a primeira fonte de luz (82) seja desativada.

11. Método para analisar uma amostra microfluídica, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, **caracterizado pelo fato de que:**

a) compreende identificar pelo menos um número de lote, a informação de calibragem, e a data de validade do cassete (20) usan-

do um leitor de identificação (60), ou

b) comprehende, essencialmente durante toda a análise, aplicar uma queda de pressão não-zero substancialmente constante entre uma entrada para a primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) e uma saída (72) posicionada a jusante da primeira zona de medição (510-A), ou

c) comprehende acionar uma válvula de respiro (28) que comprehende um solenoide posicionada acima de uma vedação, em que a solenoide está adaptada para pressionar a vedação contra o cassete (20), ou

d) comprehende absorver um fluido no cassete (20) com um material absorvente (217) contido em uma região de contenção de líquido (217) em comunicação fluida com a primeira zona de medição (510-A); ou

f) comprehende absorver substancialmente todos os líquidos que fluem no cassete (20) em uma região de contenção de líquido (217) em comunicação fluida com a primeira zona de medição (510-A), enquanto permite que quaisquer gases escapem de uma saída (72) do cassete (20).

12. Método para analisar uma amostra microfluídica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, **caracterizado pelo fato de que:**

a) em que, antes do primeiro uso do cassete (20), pelo menos um dentre o primeiro e o segundo canais (206, 207) contém um reagente armazenado, em que o cassete (20) é vedado antes do primeiro uso de modo a armazenar o reagente no cassete (20) por pelo menos um dia, opcionalmente em que o reagente armazenado é um líquido; ou

b) em que, antes do primeiro uso do cassete (20), pelo menos um dentre o primeiro e o segundo canais (206, 207) contém pelo

menos um primeiro e um segundo reagente fluido que são separados por um terceiro fluido substancialmente imiscível com ambos o primeiro e o segundo fluidos; ou

c) em que um conector de fluido interconecta de maneira fluida o primeiro e o segundo canais (206, 207) não conectados do cassete (20) para fazer uma comunicação fluida entre o primeiro e o segundo canais (206, 207); ou

d) compreende uma amostra de fluido contida dentro do conector de fluido; ou

e) em que a amostra de fluido compreende o sangue integral; ou

f) compreende aquecer o cassete (20) com um sistema regulador de temperatura (41) posicionado dentro do alojamento (101) do analisador de amostras (47, 100).

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações, 9 a 12, **caracterizado pelo fato de que:**

a) em que a detecção compreende a medição de um único sinal através de mais de um segmento da região sinuosa; ou

b) compreende a acumulação de um material opaco em uma parte de uma superfície de um canal (206, 207) dentro da primeira zona de medição (510-A) do cassete (20) e a medição da transmissão de luz através do material opaco, opcionalmente em que:

i) o material opaco compreende um metal, opcionalmente em que o metal compreende prata;

ii) o material opaco é formado pela deposição não eletrolítica; ou

iii) o material opaco é depositado pela deposição não eletrolítica em um coloide de metal, opcionalmente em que o coloide de metal compreende um anticorpo conjugado com ouro; ou

iv) o material opaco é formado ao fluir uma solução de

metal através do canal (206, 207); ou

c) comprehende a determinação quantitativa da opacidade do material opaco; ou

d) comprehende monitorar a densidade ótica na primeira zona de medição (510-A) como uma função do tempo; ou

e) detectar a transmissão de luz na primeira zona de medição (510-A) para determinar informação sobre uma análise do cassete (20) e para determinar se uma anormalidade como ocorrida na análise com base pelo menos em parte nas informações sobre a análise, ou

f) fornecer feedback a partir da primeira zona de medição (510-A) para um sistema de controle (50) para controlar o fluxo de fluido no sistema e/ou determinar o controle de qualidade ou anormalidades no funcionamento do cassete (20), ou

g) usar um sistema de controle (50) para receber sinais de entrada a partir de um ou mais componentes, comparar um ou mais sinais ou um padrão de sinal com sinais de pré-programados no sistema de controlo, e/ou enviar sinais para um ou mais componentes para modular o fluxo do fluido e/ou controlar a operação de um sistema microfluídico do cassete (20).

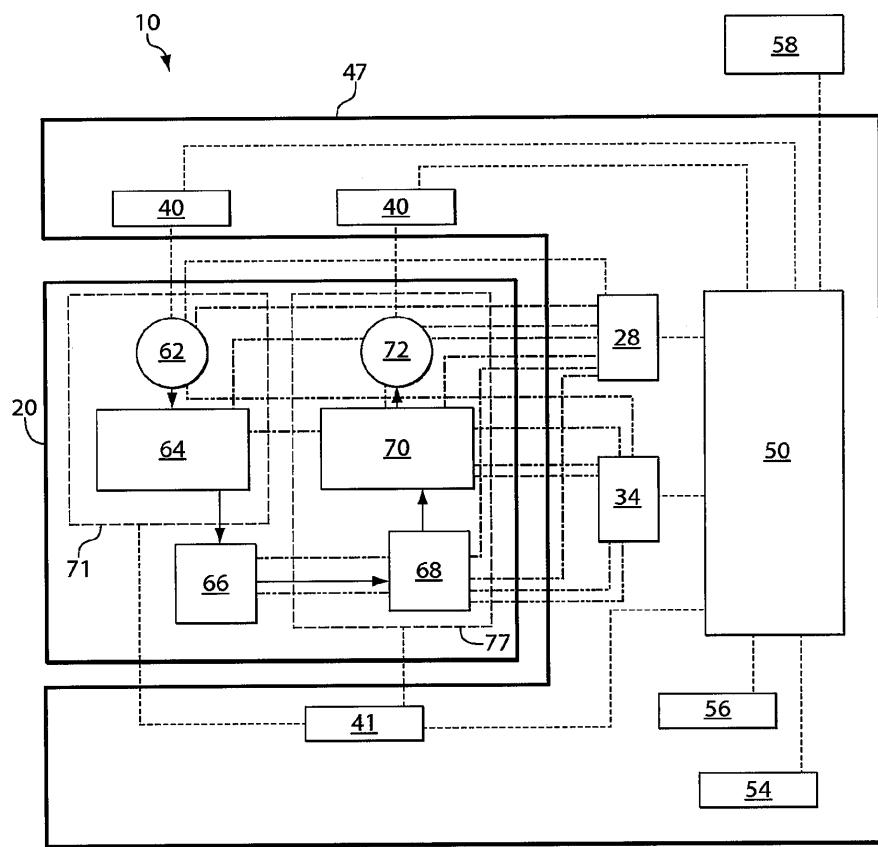


Fig. 1A

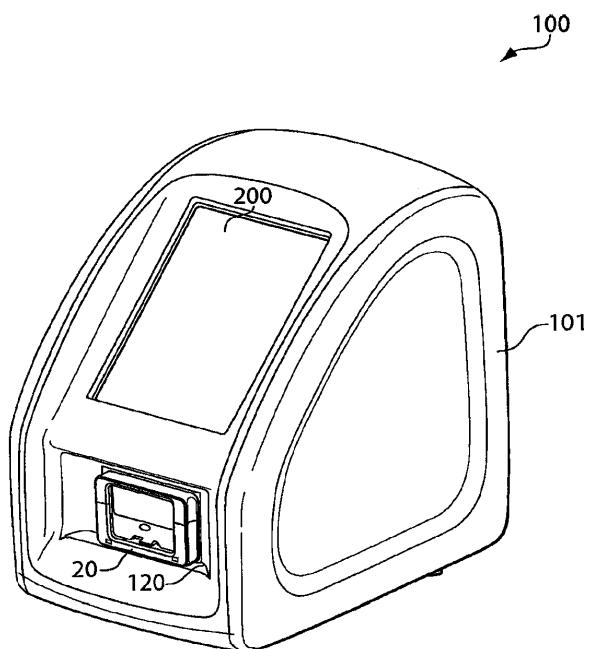


Fig. 1B

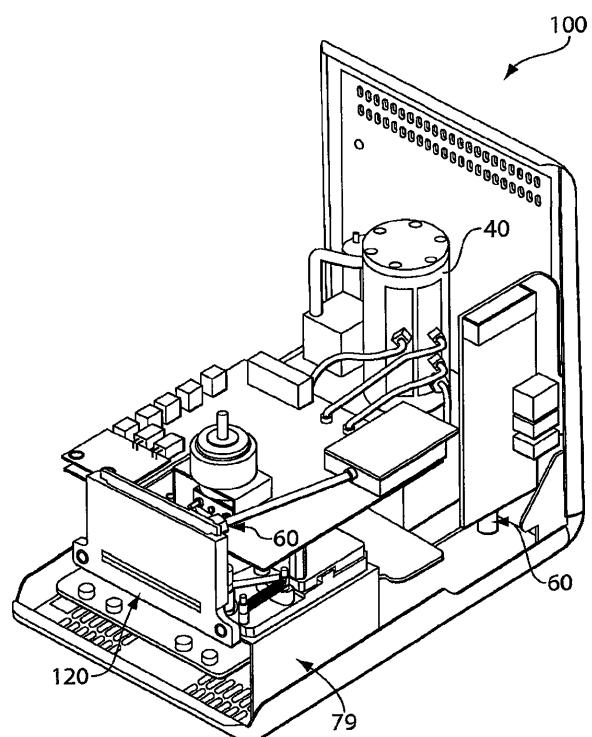


Fig. 2

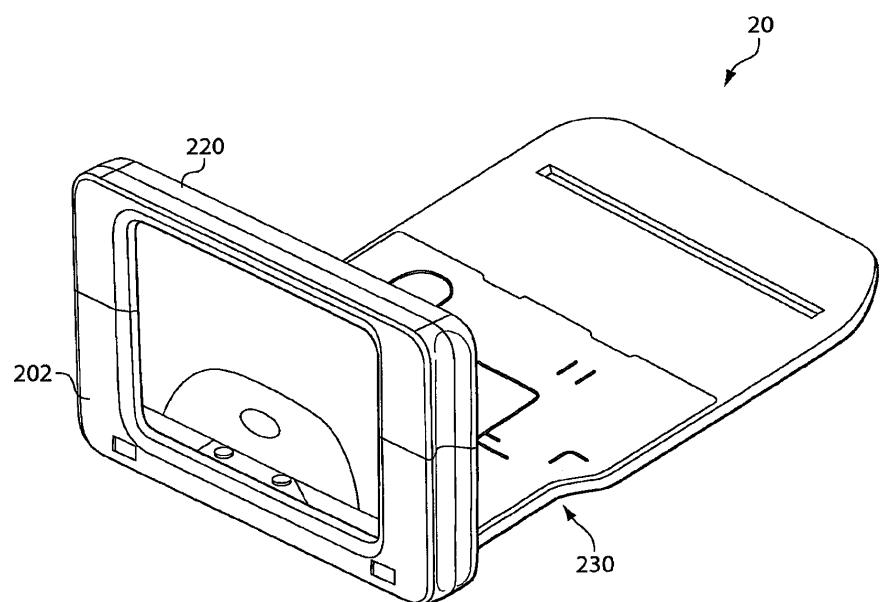


Fig. 3

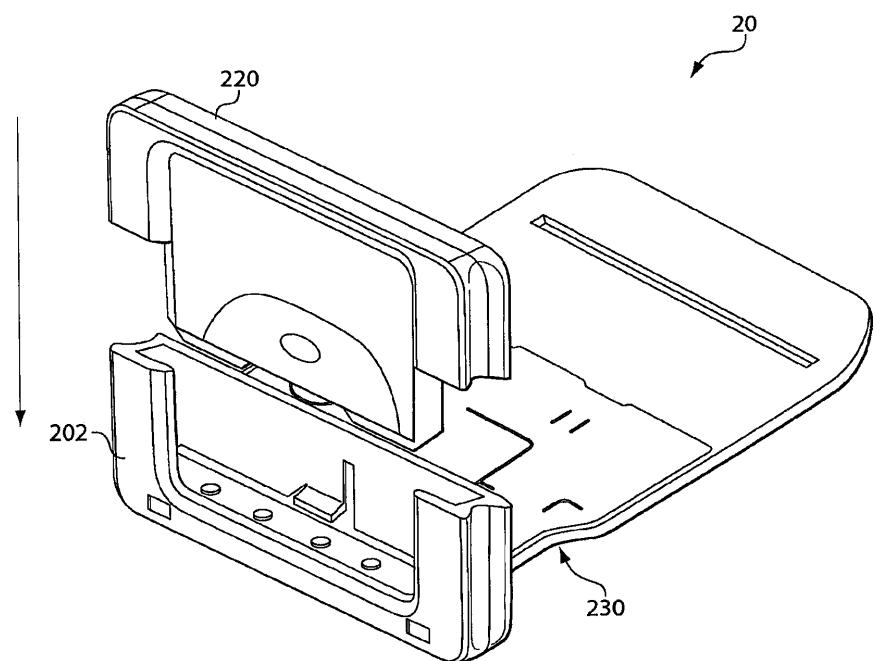


Fig. 4

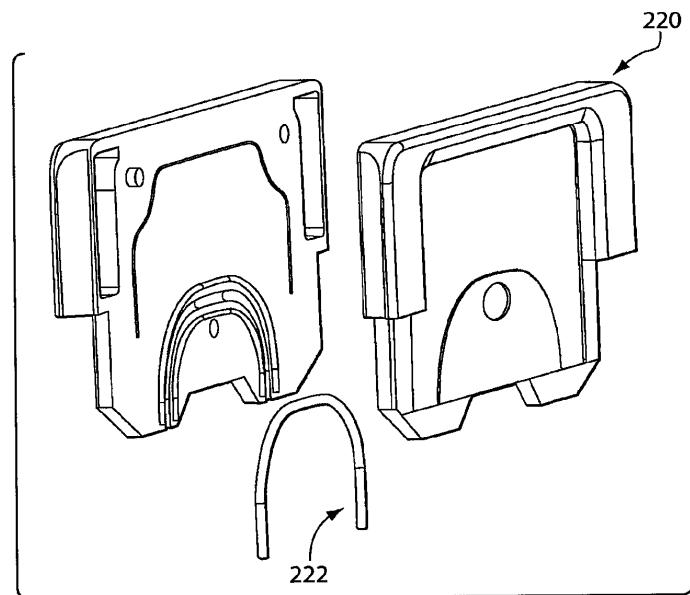


Fig. 5

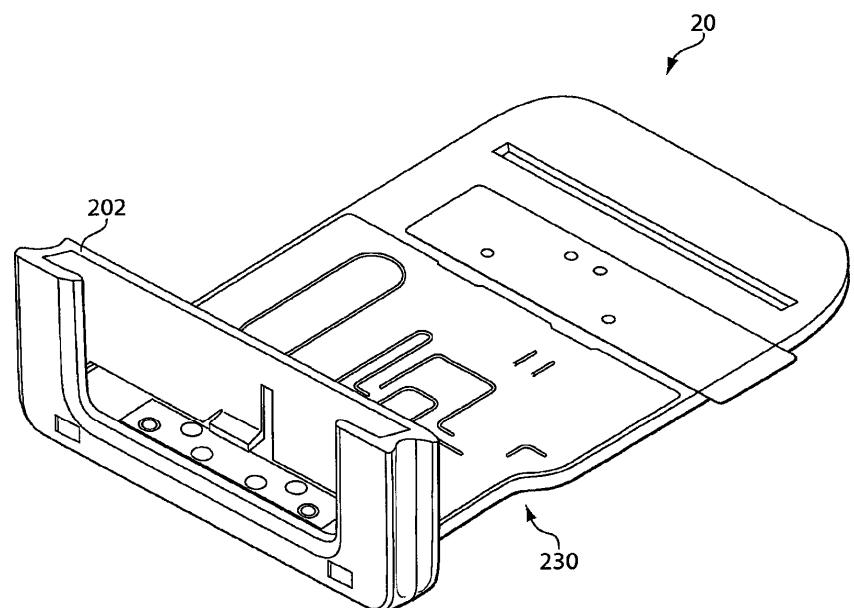


Fig. 6

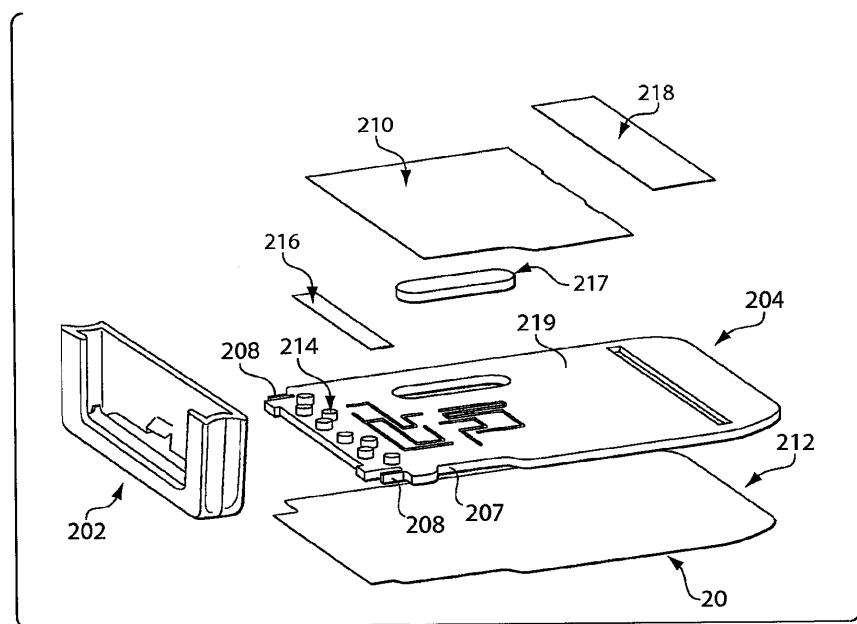


Fig. 7

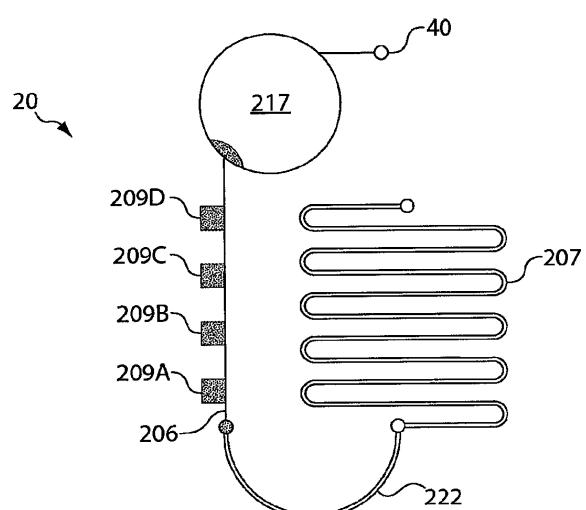


Fig. 8

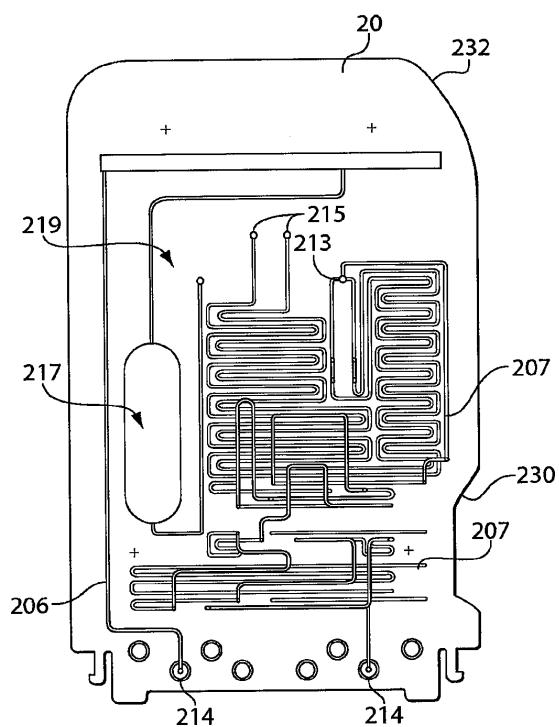


Fig. 9A

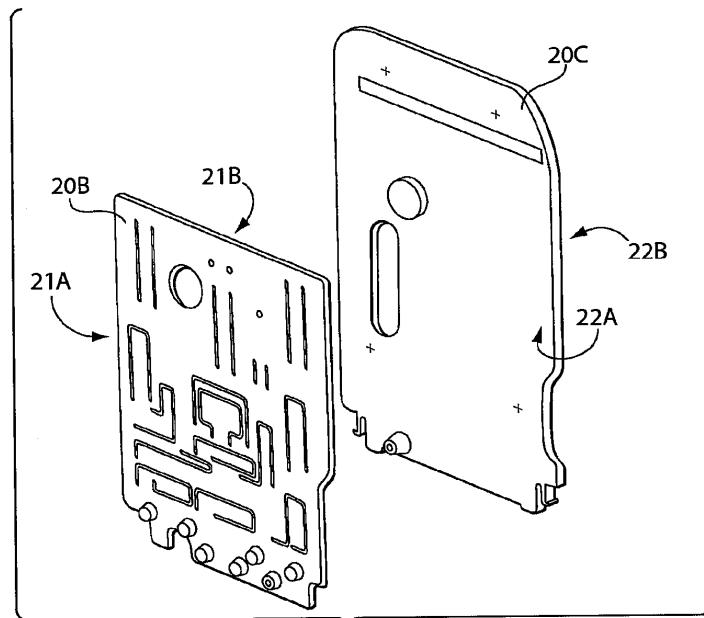


Fig. 9B

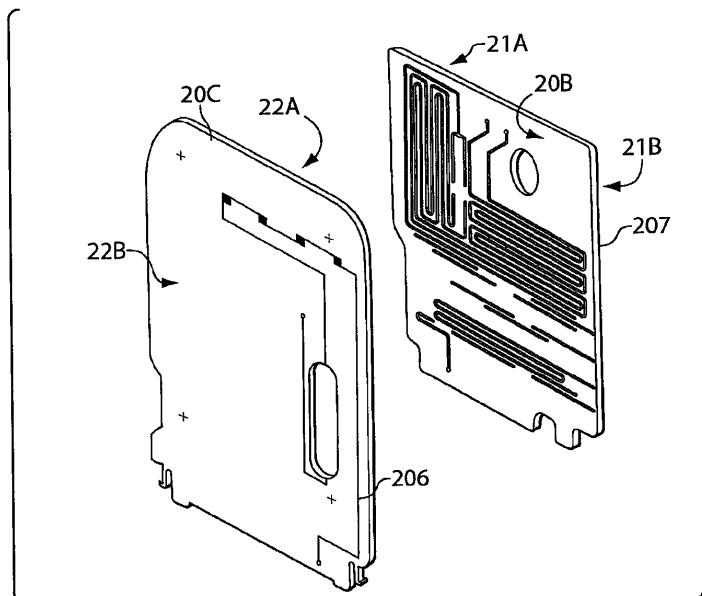


Fig. 9C

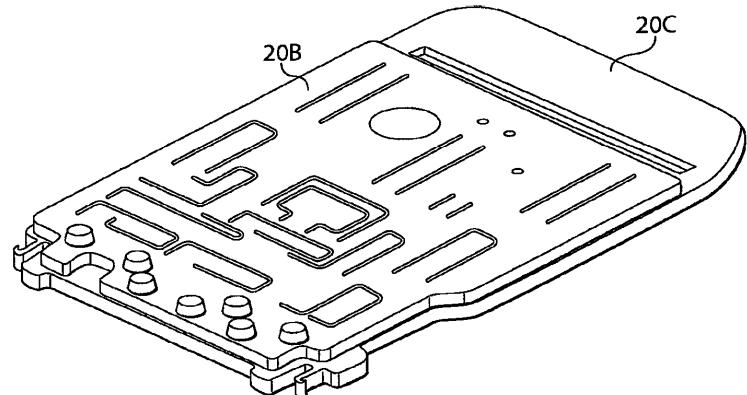


Fig. 9D

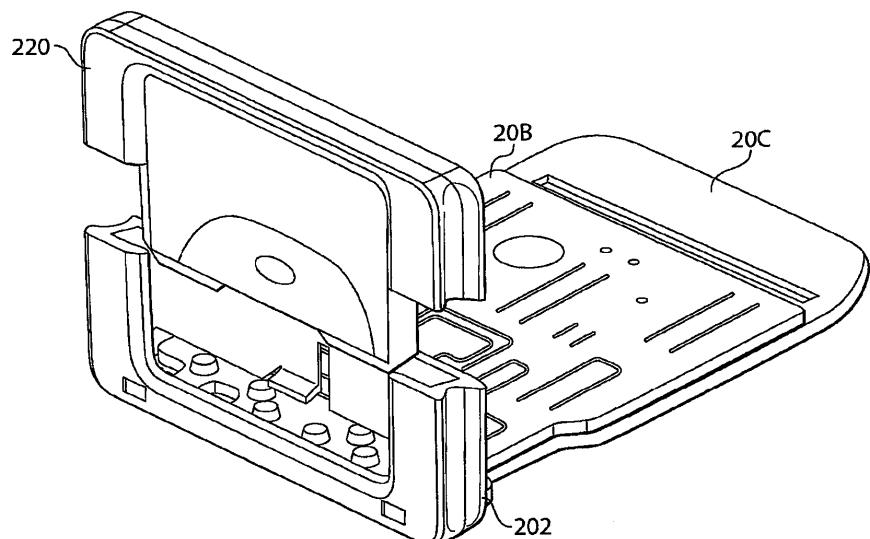


Fig. 9E

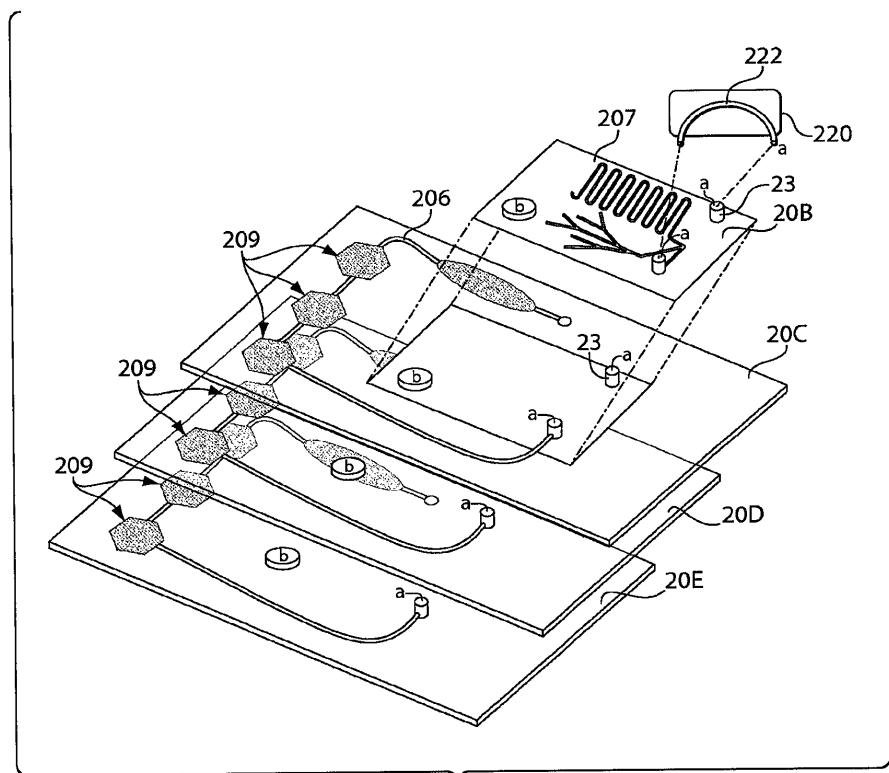


Fig. 9F

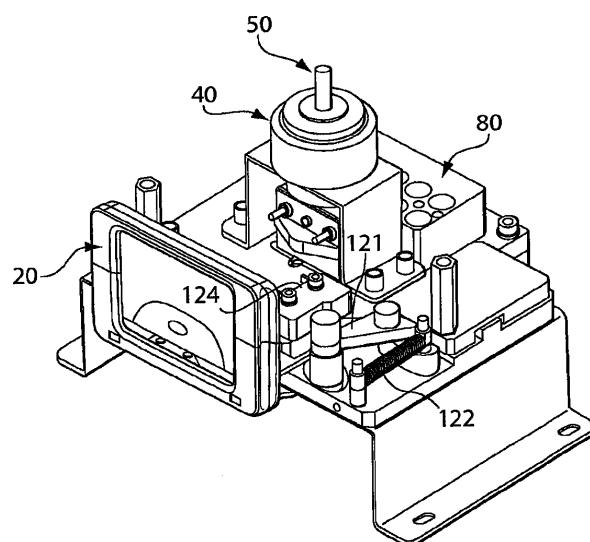


Fig. 10

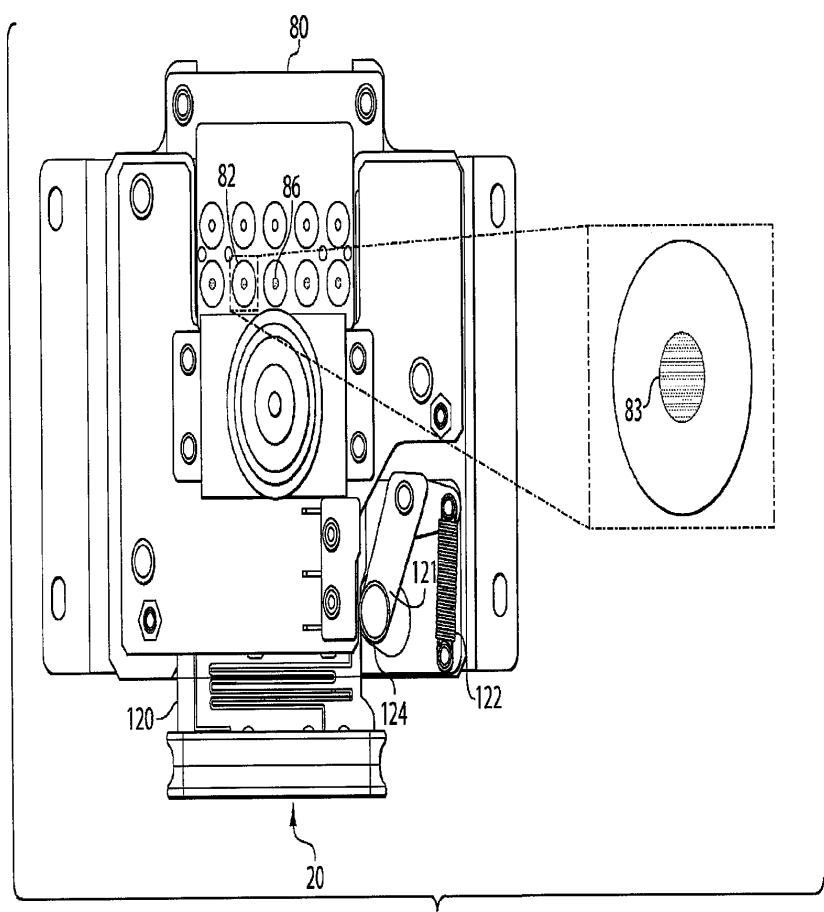


Fig. 11

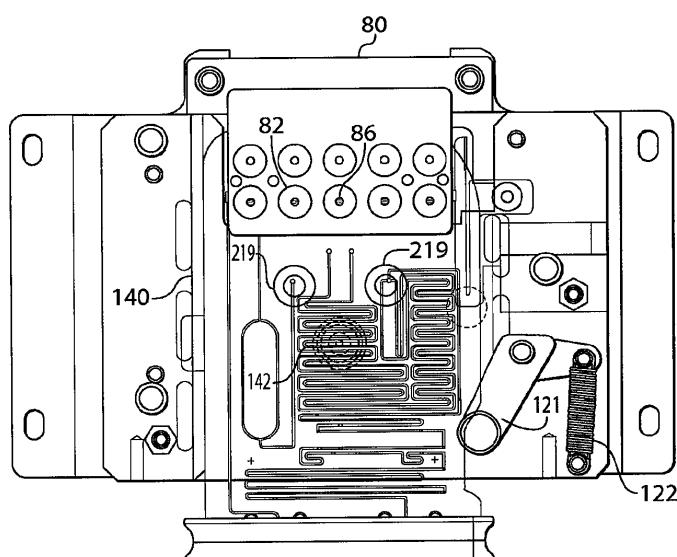


Fig. 12

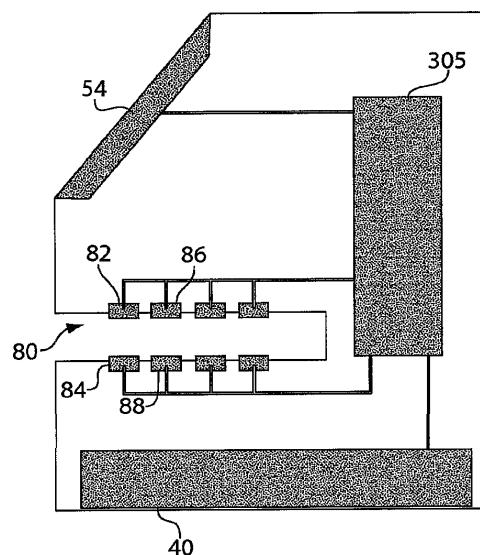


Fig. 13

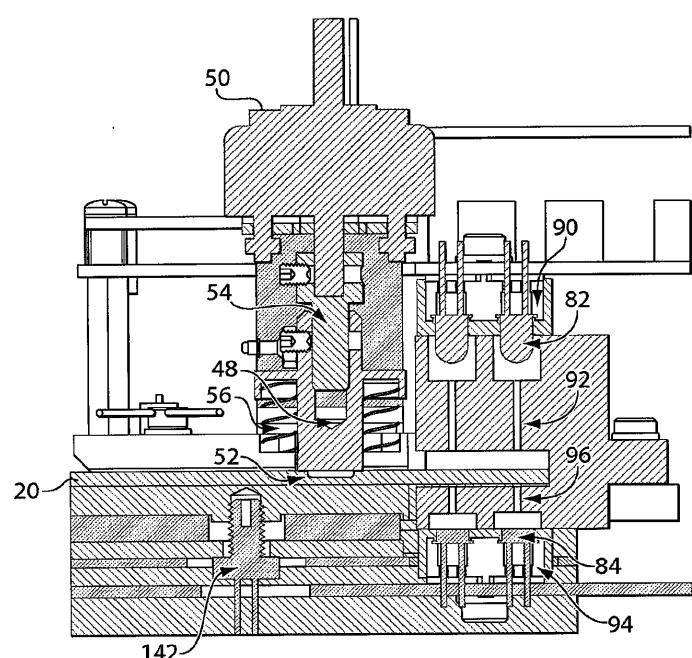


Fig. 14

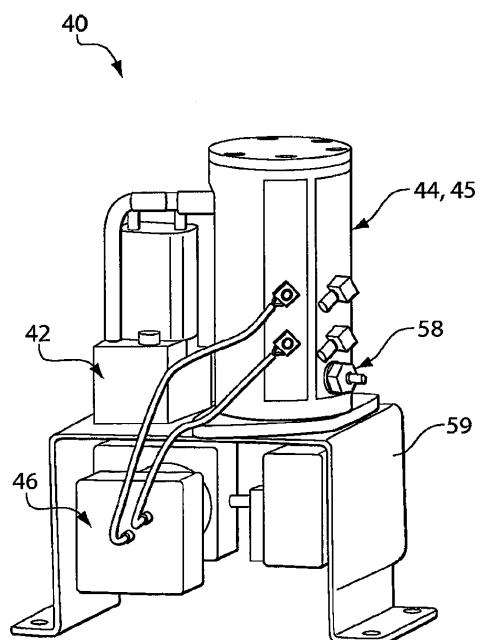


Fig. 15

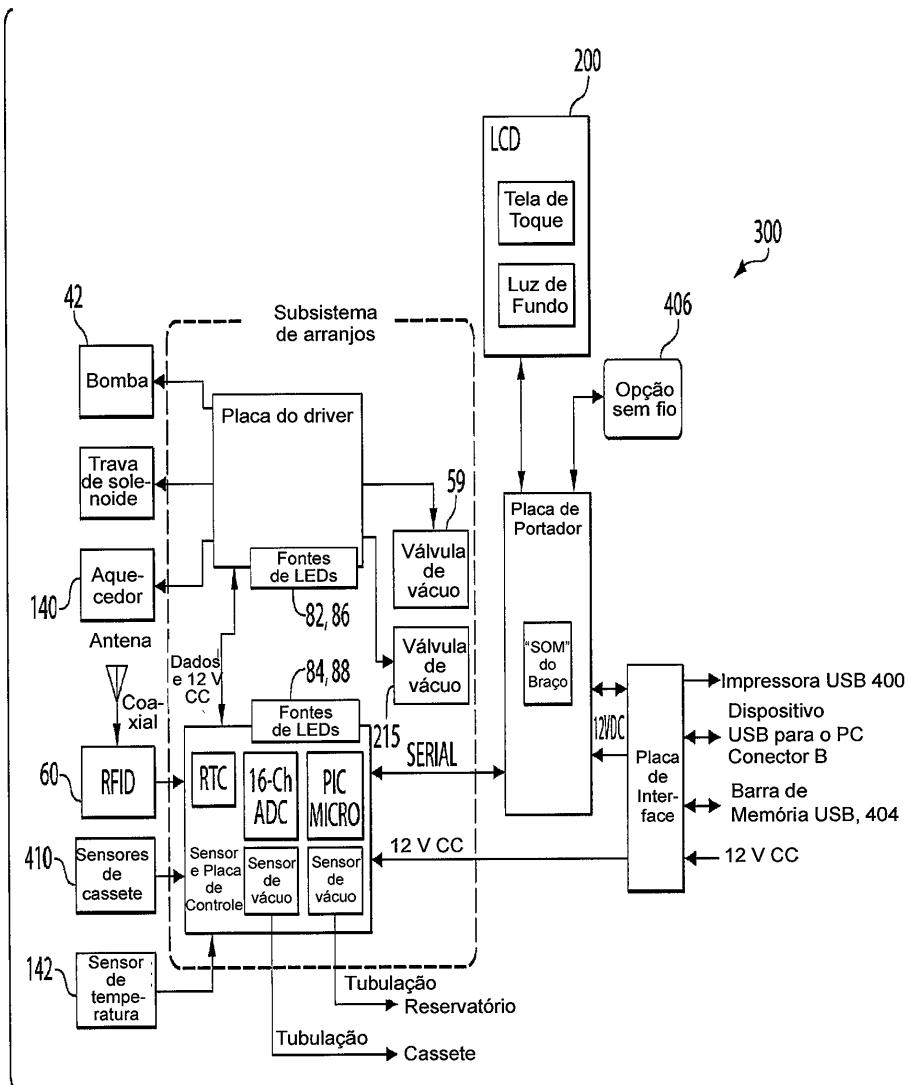


Fig. 16

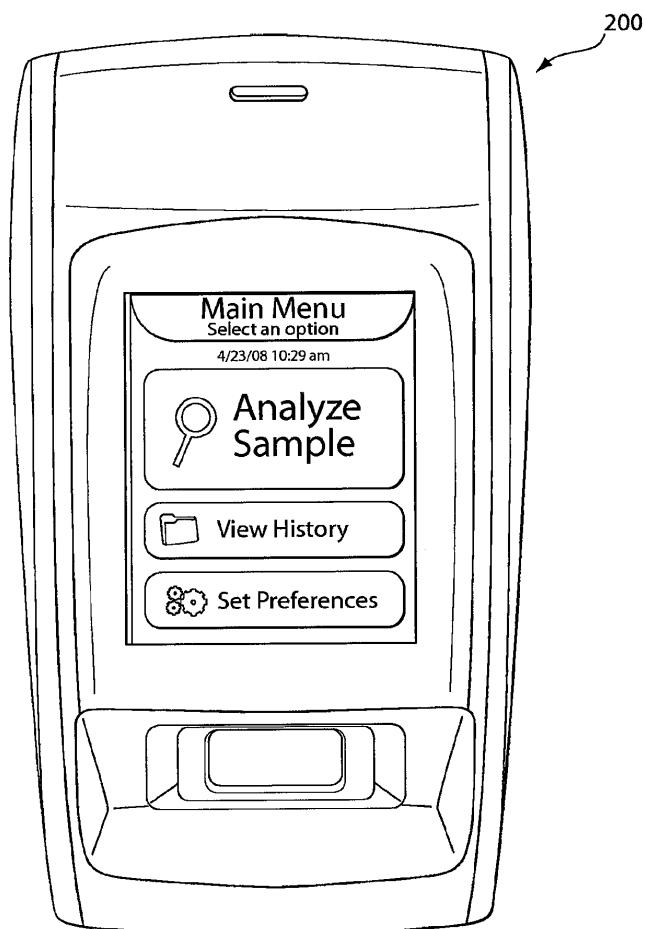


Fig. 17

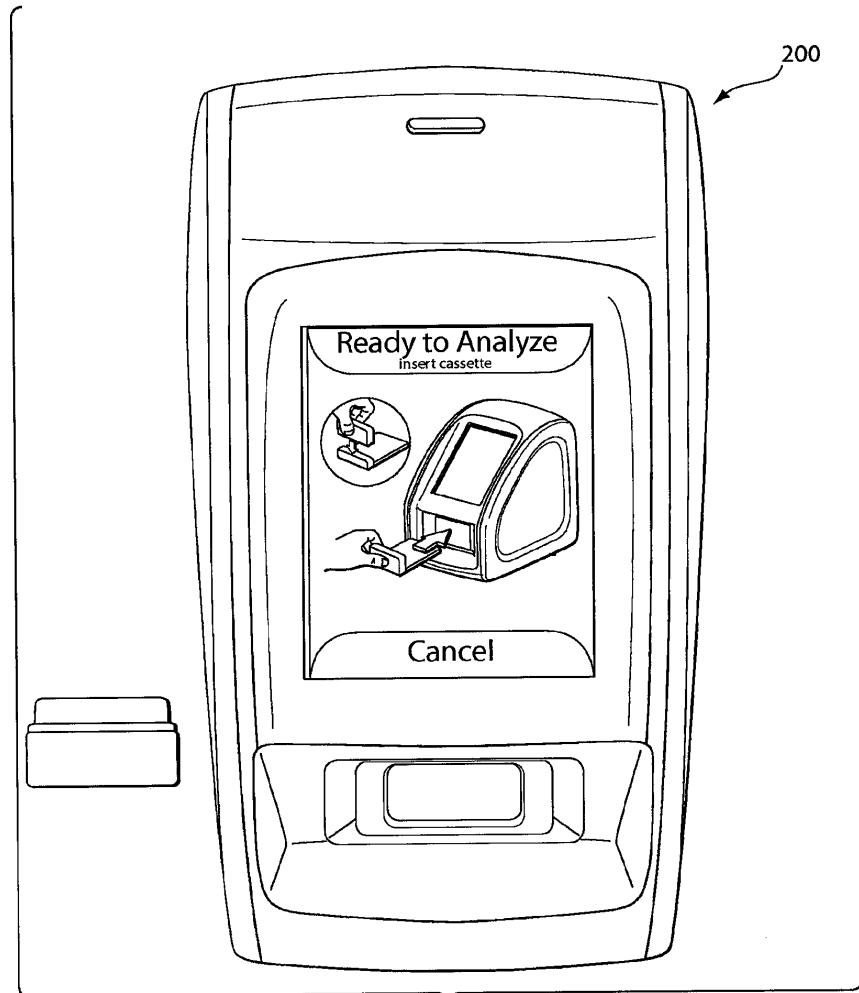


Fig. 18

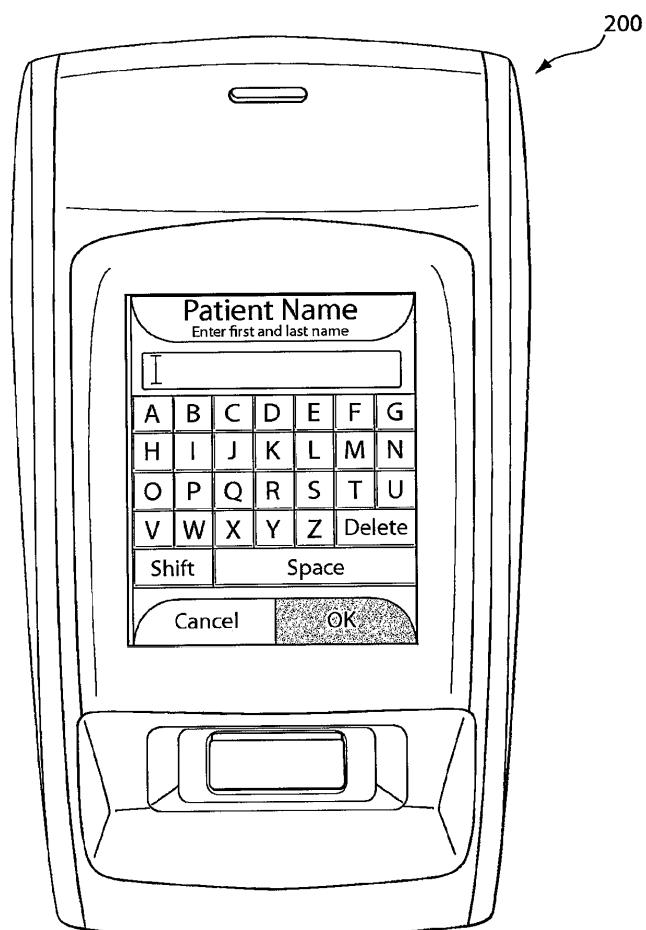


Fig. 19

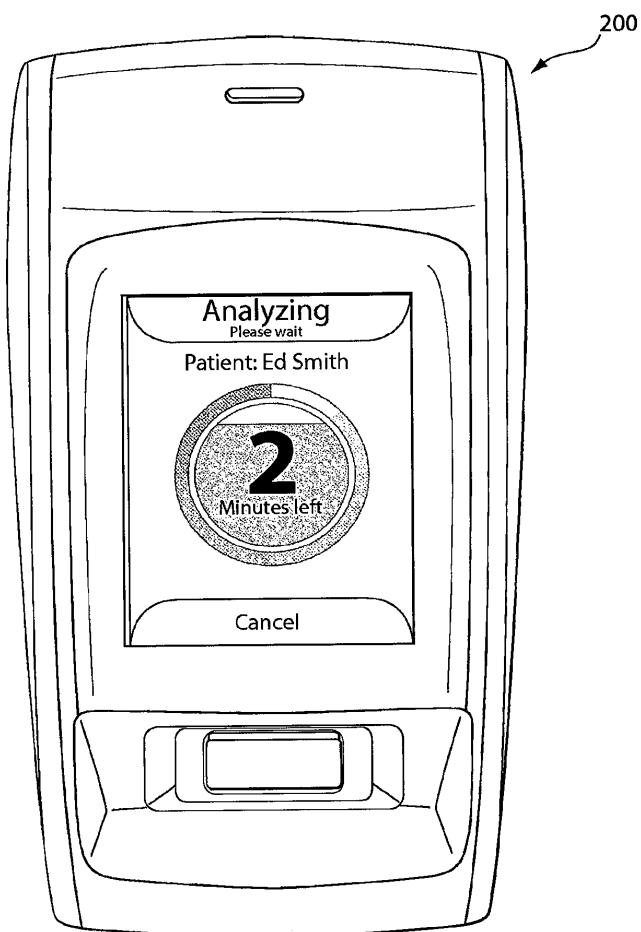


Fig. 20



Fig. 21

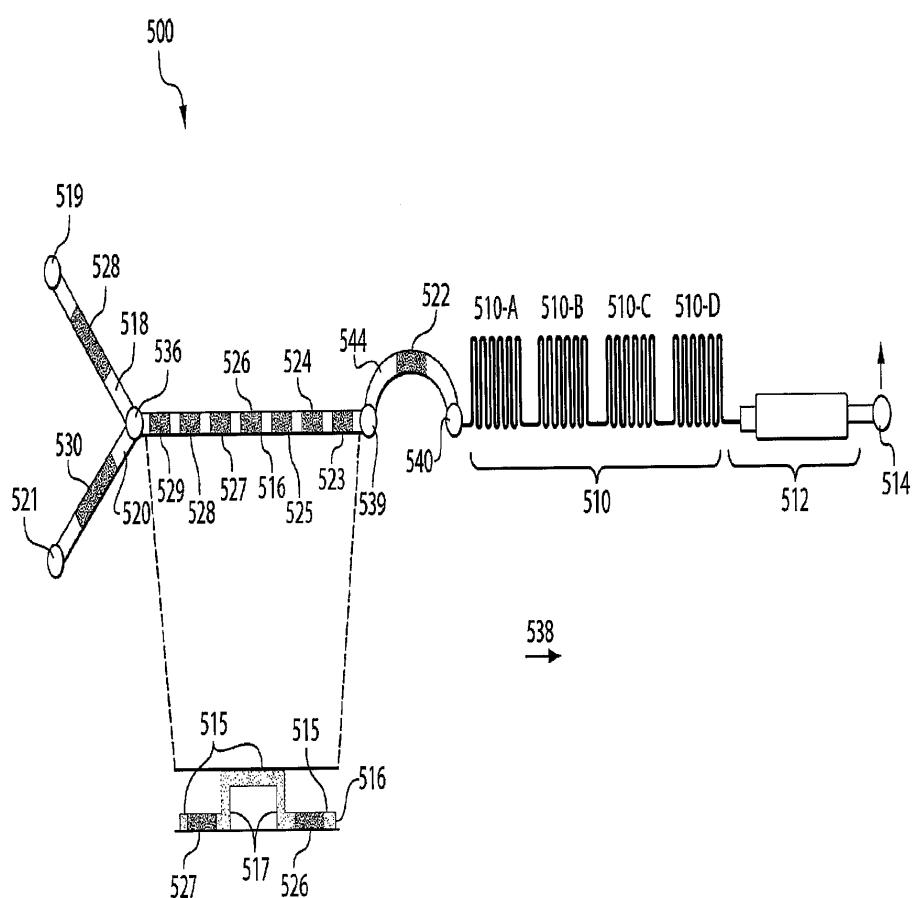


Fig. 22

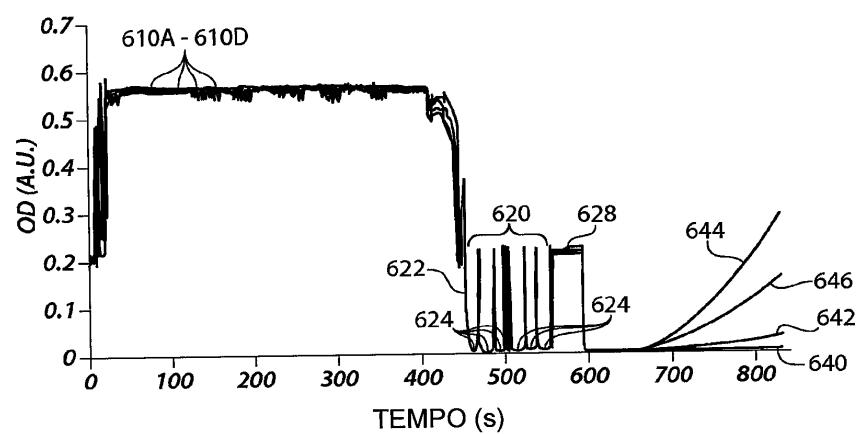


Fig. 23