

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 121**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)
B01L 7/00 (2006.01)
B01L 9/00 (2006.01)
G01N 21/03 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)
G01N 15/10 (2006.01)
G01N 15/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2016** **PCT/US2016/034380**
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016** **WO16196210**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2016** **E 16804070 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2022** **EP 3302804**

54 Título: **Portamuestras y sistema de ensayo para realizar reacciones designadas**

30 Prioridad:

29.05.2015 US 201562168531 P
03.09.2015 US 201562213670 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DONOVAN, DARRYL y
MURCIA, ANTONI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 927 121 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Portamuestras y sistema de ensayo para realizar reacciones designadas

Antecedentes

Las realizaciones de la presente solicitud se refieren en general a sistemas y métodos para preparar y/o analizar sustratos con muestras biológicas o químicas en los mismos y, más particularmente, a sistemas y métodos en los que se dirigen fluidos sobre los sustratos para preparar y/o analizar las muestras. El documento DE 202 07 612 U1 describe un dispositivo para proporcionar una cámara de hibridación para hibridar muestras de ácido nucleico, proteínas o secciones de tejido en un portaobjetos, que se implementa de manera que es móvil en relación con este portaobjetos. El documento US 2005/186114 A1 describe un sistema automatizado para realizar operaciones de procesamiento de portaobjetos en portaobjetos que contienen muestras biológicas, y un método para el procesamiento automatizado de portaobjetos.

Diversos protocolos de ensayo utilizados para la investigación biológica o química están relacionados con la realización de un gran número de reacciones controladas. En algunos casos, las reacciones controladas se realizan en múltiples sustratos discretos, como chips o portaobjetos. Luego, las reacciones designadas pueden observarse y analizarse para ayudar a identificar las propiedades o características de los productos químicos involucrados en la reacción designada. Por ejemplo, en algunos protocolos, una muestra se inmoviliza en un sustrato y se expone a varias soluciones, tales como soluciones de reactivos, soluciones de lavado y soluciones de tinción. Después de varios pasos en los que una solución fluye a través de la muestra, la muestra puede tener, entre otras cosas, uno o más marcadores fluorescentes unidos selectivamente a fracciones químicas (por ejemplo, ácidos nucleicos, antígenos, etc.) de la muestra. A continuación, la muestra puede analizarse excitando las marcas fluorescentes con radiación y detectando las emisiones de luz de las marcas fluorescentes. Los ejemplos del protocolo anterior incluyen hibridación in situ (ISH), ISH fluorescente (FISH) e inmunohistoquímica (IHC).

Protocolos como el anterior pueden llevarse a cabo decenas, cientos o miles de veces por sistemas automatizados. Por ejemplo, un sistema conocido usa un brazo robótico para proporcionar soluciones a dispositivos de flujo continuo que incluyen sustratos que tienen muestras sobre ellos. Sin embargo, los dispositivos de flujo continuo deben ensamblarse por separado. Más específicamente, cada uno de los dispositivos de flujo continuo incluye una celda de cámara, un espaciador y un soporte. El espaciador de celdas y el sustrato se colocan dentro del soporte y la celda de cámara se coloca sobre el espaciador de celdas y el sustrato. Cuando se acoplan entre ellos, se forma un espacio microfluídico entre una superficie interior de la celda de cámara y una superficie de sustrato. El espacio microfluídico tiene una entrada en un extremo del dispositivo de flujo continuo y una salida en el extremo opuesto del dispositivo de flujo continuo. El dispositivo de flujo continuo también incluye un conjunto de abrazadera que asegura juntos los componentes separados.

Después de ensamblar cada uno de los dispositivos de flujo continuo, los dispositivos de flujo continuo se colocan a lo largo de un bloque de calentamiento. En particular, una superficie exterior de cada uno de los soportes se coloca contra el bloque de calentamiento. El bloque calefactor se coloca dentro del agua. Se controla la temperatura del agua, que en consecuencia controla la temperatura del bloque calefactor. De esta manera, la temperatura dentro del espacio microfluídico puede controlarse de acuerdo con el protocolo predeterminado.

En el sistema anterior, los dispositivos de flujo continuo deben montarse individualmente, lo que puede consumir un período de tiempo considerable. Además, cada montaje requiere la colocación de pequeños componentes en determinadas posiciones. Este proceso puede ser frustrante y causar tensión al usuario. Por ejemplo, los usuarios pueden desarrollar condiciones similares al síndrome del túnel carpiano o la artritis. Además de lo anterior, controlar el bloque calefactor puede ser un desafío y/o una pérdida de tiempo. Por ejemplo, puede llevar una cantidad sustancial de tiempo aumentar la temperatura del bloque de calentamiento y/o disminuir la temperatura del bloque de calentamiento. En consecuencia, existe la necesidad de sistemas que reduzcan la cantidad de tiempo para llevar a cabo un protocolo designado y/o que sean más fáciles de usar que los sistemas conocidos.

Otro protocolo conocido utiliza un brazo robótico para proporcionar muestras genómicas a un dispositivo de flujo continuo que se monta sobre un sustrato. El sustrato tiene múltiples micromatrices discretas, cada una de las cuales incluye una población de diferentes moléculas de sonda que están inmovilizadas en la superficie de sustrato. Las diferentes moléculas de sonda se pueden diferenciar entre sí según su ubicación relativa. El dispositivo de flujo continuo tiene lumbreras para recibir puntas de pipeta correspondientes desde un sistema de carga de pipeteo múltiple. Cada lumbrera está en comunicación de flujo con un canal que se extiende a través del sustrato o, más específicamente, a través de una micromatriz correspondiente. Cuando se carga una solución de muestra en la lumbrera correspondiente, la solución de muestra fluye a través del canal por fuerza capilar (por ejemplo, absorción), momento en el que los ácidos nucleicos pueden reaccionar con las moléculas de sonda.

Aunque los protocolos como el anterior pueden ser efectivos en la administración de fluidos a los sitios de reacción designados (por ejemplo, micromatrices) a lo largo de un sustrato, pueden tener ciertas limitaciones o inconvenientes. Por ejemplo, el protocolo puede tener un rendimiento limitado causado por la densidad de los sitios de reacción. La densidad de los sitios de reacción puede determinarse por (a) las ubicaciones de las puntas de pipeta entre ellas, (b)

las dimensiones de las lumbreras y canales, o (c) las configuraciones de las rutas de las lumbreras y canales para impedirla contaminación cruzada. Incluso si fuera posible aumentar la densidad de los sitios de reacción, sería un desafío entregar los fluidos a los sitios de reacción de manera sólida y confiable.

Descripción breve

5 En un primer aspecto, se proporciona un portamuestras que incluye un bloque de control térmico alargado que tiene una superficie activa y una superficie exterior que miran en direcciones opuestas. El bloque de control térmico incluye extremos de bloque primero y segundo en los que una longitud del bloque de control térmico se extiende entre ellos. La superficie activa tiene una serie de áreas de montaje que se distribuyen a lo largo del bloque de control térmico, donde dichas áreas de montaje son para montar sustratos de muestra. El portamuestras también incluye celdas de cámara que están configuradas para estar dispuestas sobre áreas de montaje respectivas de la serie de áreas de montaje y, por lo tanto, sobre dichos sustratos de muestra. El portamuestras también incluye un cuerpo de cubierta extraíble que está configurado para acoplarse con el bloque de control térmico junto con las celdas de cámara entre ellos. El bloque de control térmico y las celdas de cámara están conformados para formar cámaras de reacción correspondientes entre ellos. El cuerpo de cubierta extraíble y el bloque de control térmico están en posiciones fijas entre ellos para formar una estructura unitaria que está configurada para colocarse dentro de un sistema de ensayo. Las cámaras de reacción tienen entradas correspondientes que se abren en una dirección común hacia el exterior del portamuestras. Las celdas de cámara son separables o extraíbles del bloque de control térmico y el cuerpo de cubierta extraíble.

En un segundo aspecto, se proporciona un chasis de sistema que incluye un cuerpo de chasis que tiene un lado de carga y una pluralidad de ranuras portadoras alargadas que se abren a lo largo del lado de carga. Las ranuras portamuestras están configuradas para recibir portamuestras correspondientes insertados a través del lado de carga, donde los portamuestras son portamuestras según el primer aspecto, comprendiendo al menos una ranura portamuestras un portamuestras según el primer aspecto. El chasis de sistema también incluye módulos térmicos que se acoplan con el cuerpo de chasis. Cada uno de los módulos térmicos tiene una superficie exterior que está expuesta a una ranura portadora correspondiente de la pluralidad de ranuras portadoras. Cada uno de los módulos térmicos incluye un calentador que está en comunicación térmica con la superficie exterior. El chasis de sistema también incluye sensores de temperatura que tienen superficies de sensor que están expuestas a las correspondientes ranuras portadoras de la pluralidad de ranuras portadoras. Cada uno de los sensores de temperatura está configurado para detectar datos relacionados con la temperatura del portamuestras dentro de la ranura portadora correspondiente.

En un tercer aspecto, se proporciona un sistema de ensayo que incluye un chasis de sistema del segundo aspecto de la invención. El sistema de ensayo también incluye un sistema de control de fluidos que tiene un brazo robótico con una pluralidad de jeringas para administrar líquidos a los portamuestras. El sistema de ensayo también incluye un controlador configurado para controlar el funcionamiento de los módulos térmicos y el brazo robótico de acuerdo con un protocolo predeterminado que incluye la administración de reactivos a las celdas de cámara de cada portamuestras usando el brazo robótico y el control de la temperatura de las celdas de cámara usando los módulos térmicos y sensores de temperatura.

En un cuarto aspecto, se proporciona un método para ensamblar un portamuestras del primer aspecto. El método incluye proporcionar un bloque de control térmico alargado que tiene una superficie activa y una superficie exterior que miran en direcciones opuestas. El bloque de control térmico incluye extremos de bloque primero y segundo en los que una longitud del bloque de control térmico se extiende entre ellos. La superficie activa tiene una serie de áreas de montaje que se distribuyen a lo largo del bloque de control térmico. El método también incluye colocar sustratos de muestra sobre áreas de montaje respectivas de la serie de áreas de montaje y colocar celdas de cámara sobre sustratos de muestra respectivos. El método también incluye acoplar un cuerpo de cubierta extraíble con el bloque de control térmico junto con las celdas de cámara entre ellas, siendo dichas celdas de cámara separables o extraíbles del bloque de control térmico y el cuerpo de cubierta extraíble. El bloque de control térmico y las celdas de cámara están conformados para formar cámaras de reacción correspondientes entre ellos. El cuerpo de cubierta extraíble y el bloque de control térmico están en posiciones fijas entre ellos para formar una estructura unitaria que está configurada para colocarse dentro de un sistema de ensayo. Las cámaras de reacción tienen entradas correspondientes que se abren en una dirección común hacia el exterior del portamuestras.

En una realización, se proporciona un sistema de ensayo del tercer aspecto en el que cada una de las áreas de montaje está configurada para tener un sustrato de muestra correspondiente colocado sobre ella con el sustrato de muestra correspondiente entre el área de montaje y la celda de cámara, el bloque de control térmico y estando conformadas las celdas de cámara para formar cámaras de reacción correspondientes entre las celdas de cámara y los sustratos de muestra, el sistema de ensayo también incluye una red fluidica que tiene al menos una línea de entrada y al menos una línea de salida que están configuradas para estar en comunicación de flujo con las cámaras de reacción.

También se describe un dispositivo fluidico que incluye un cuerpo de ramal que tiene lados del cuerpo primero y segundo que miran en direcciones opuestas. El primer lado de cuerpo tiene lumbreras de recepción que forman una matriz de lumbreras. La matriz de lumbreras define una región de reacción a lo largo del primer lado de cuerpo. El segundo lado de cuerpo tiene rebajos de lados abiertos que forman cámaras de reacción cuando el dispositivo fluidico se monta sobre un sustrato de muestra. Las cámaras de reacción forman un conjunto de cámaras que define una región de administración de fluidos. La región de reacción es mayor que la región de administración de fluido. El cuerpo

de ramal también incluye aberturas de ventilación que se abren al exterior del cuerpo de ramal. El dispositivo fluidoico tiene canales aguas arriba que se extienden a través del cuerpo de ramal. Cada uno de los canales aguas arriba acopla de manera fluida una lumbrera de recepción correspondiente del conjunto de lumbreras a una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras. El dispositivo fluidoico tiene canales de ventilación que se extienden a través del cuerpo de ramal. Cada uno de los canales de ventilación acopla de manera fluida una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras a una abertura de ventilación correspondiente.

También se describe un método para preparar un sustrato de muestra. El método incluye proporcionar un sustrato de muestra que tiene una superficie de sustrato y una matriz de sitios de reacción. El método también incluye montar un dispositivo fluidoico sobre el sustrato de muestra. El dispositivo fluidoico incluye un cuerpo de ramal que tiene unos lados de cuerpo primero y segundo lado de cuerpo que miran en direcciones opuestas. El primer lado de cuerpo tiene lumbreras de recepción que forman una matriz de lumbreras. El segundo lado de cuerpo tiene rebajos de lados abiertos que forman cámaras de reacción cuando el segundo lado de cuerpo se monta sobre el sustrato de la muestra. El cuerpo de ramal tiene aberturas de ventilación que se abren al exterior del cuerpo de ramal. El cuerpo de ramal incluye canales aguas arriba y canales de ventilación que se extienden a su través. Cada uno de los canales aguas arriba acopla de manera fluida una lumbrera de recepción correspondiente del conjunto de lumbreras a una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras. Cada uno de los canales de ventilación acopla de manera fluida una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras con una abertura de ventilación correspondiente. El método también incluye hacer fluir fluido a través de las lumbreras de recepción y hacia las cámaras de reacción correspondientes. El conjunto de sitios tiene un perímetro que es más pequeño que el perímetro del conjunto de lumbreras, de modo que el fluido converge hacia el conjunto de sitios. Los canales de ventilación reciben al menos uno de gas desplazado de las cámaras de reacción o del fluido de las cámaras de reacción.

También se describe un dispositivo fluidoico que incluye una capa de entrada que tiene un lado exterior y un lado interior opuesto y un conjunto de lumbreras de recepción dispuestas a lo largo del lado exterior. La capa de entrada incluye segmentos de canal que se extienden a lo largo del lado interior. La capa de entrada también incluye lumbreras de ventilación a lo largo del lado exterior. El dispositivo fluidoico también incluye una capa de unión que tiene orificios pasantes y una capa de cámara que tiene pasadizos de reacción. La capa de entrada, la capa de unión y la capa de cámara se apilan una al lado de la otra para formar un cuerpo de ramal. La capa de unión se coloca entre las capas de entrada y de cámara. El cuerpo de ramal incluye una pluralidad de canales de flujo. Cada uno de los canales de flujo incluye una lumbrera de recepción, un segmento de canal, un rebajo de lado abierto, un orificio pasante y una lumbrera de ventilación que están en comunicación de flujo entre ellos. Opcionalmente, cada uno de los canales de flujo tiene un volumen sustancialmente común.

En una realización, se proporciona un dispositivo fluidoico que incluye un cuerpo de ramal que tiene unos lados de cuerpo primero y segundo que miran en direcciones opuestas. El primer lado de cuerpo tiene lumbreras de recepción que forman una matriz de lumbreras. La matriz de lumbreras define una región de reacción a lo largo del primer lado de cuerpo. El segundo lado de cuerpo tiene rebajos de lados abiertos que forman cámaras de reacción cuando el dispositivo fluidoico se monta sobre un sustrato de muestra. Las cámaras de reacción forman un conjunto de cámaras que define una región de administración de fluidos. La región de reacción es mayor que la región de administración de fluido. El cuerpo de ramal también incluye aberturas de salida que se abren al exterior del cuerpo de ramal. El dispositivo fluidoico tiene canales aguas arriba que se extienden a través del cuerpo de ramal. Cada uno de los canales aguas arriba acopla de manera fluida una lumbrera de recepción correspondiente del conjunto de lumbreras con una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras. El dispositivo fluidoico tiene canales aguas abajo que se extienden a través del cuerpo de ramal. Cada uno de los canales aguas abajo acopla de forma fluida una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras con una abertura de salida correspondiente.

En una realización, se proporciona un dispositivo fluidoico que incluye un cuerpo de ramal que tiene unos lados de cuerpo primero y segundo lado de cuerpo que miran en direcciones opuestas y un borde de cuerpo que se extiende entre los lados de cuerpo primero y segundo y los une. El borde de cuerpo tiene lumbreras de recepción que forman una matriz de lumbreras. El segundo lado de cuerpo tiene rebajos de lados abiertos que forman cámaras de reacción cuando el dispositivo fluidoico se monta sobre un sustrato de muestra, en el que el área de la matriz de cámaras es menor que el área de la matriz de lumbreras. El cuerpo de ramal también incluye aberturas de ventilación que se abren al exterior del cuerpo de ramal. El dispositivo fluidoico también incluye canales aguas arriba que se extienden a través del cuerpo de ramal. Cada uno de los canales aguas arriba acopla de manera fluida una lumbrera de recepción correspondiente del conjunto de lumbreras con una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras. El dispositivo fluidoico también incluye canales de ventilación que se extienden a través del cuerpo de ramal. Cada uno de los canales de ventilación acopla de manera fluida una cámara de reacción correspondiente del conjunto de cámaras con una abertura de ventilación correspondiente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de ensayo formado de acuerdo con una realización.

La figura 2 es una vista en despiece de un portamuestras formado de acuerdo con una realización que puede usarse con el sistema de ensayo de la figura 1.

La figura 3 es una vista en perspectiva de una parte del portamuestras de la figura 2 que muestra celdas de cámara en posiciones designadas con respecto a un bloque de control térmico.

La figura 4 es una vista en perspectiva de un lado interior de un cuerpo de cubierta extraíble que puede ser utilizado por el portamuestras de la figura 2.

5 La figura 5 es una vista en perspectiva del portamuestras de la figura 2 cuando está completamente ensamblado.

La figura 6 es una sección transversal de una cámara de reacción junto a un sustrato de muestra de acuerdo con una realización.

La figura 7 es una vista en despiece ordenado de un portamuestras formado de acuerdo con una realización.

La figura 8 es una vista inferior de un conjunto de nido que se puede usar con el portamuestras de la figura 7.

10 La figura 9 es un cuerpo de cubierta extraíble que se puede usar con el portamuestras de la figura 7.

La figura 10 es una vista en perspectiva del portamuestras de la figura 7 cuando está completamente ensamblado.

La figura 11 es una vista en perspectiva de un portamuestras formado de acuerdo con una realización que tiene un cuerpo de cubierta extraíble que se muestra en una posición abierta.

15 La figura 12 es una vista superior en perspectiva del portamuestras de la figura 11 con el cuerpo de cubierta extraíble quitado.

La figura 13 es una vista en perspectiva inferior del portamuestras de la figura 11.

La figura 14 es una vista en perspectiva desde abajo del portamuestras de la figura 11 con una placa base quitada para exponer los canales dentro de un bloque de control térmico.

20 La figura 15 es una sección transversal del portamuestras de la figura 11 que ilustra tuberías de calor dentro de los canales.

La figura 16 es una ilustración de la parte inferior de un bloque de control térmico que se puede usar con uno o más portamuestras.

25 La figura 17 es una vista en perspectiva de un portamuestras formado de acuerdo con una realización que tiene un módulo térmico.

La figura 18 es una vista en perspectiva de un portamuestras formado de acuerdo con una realización.

La figura 19 es una vista en perspectiva del portamuestras de la figura 18 con un cuerpo de cubierta extraíble colocado para montarlo en un subconjunto del portamuestras.

30 La figura 20 es una vista ampliada de un bloque de control térmico del portamuestras de la figura 18 que ilustra las áreas de montaje.

La figura 21 es una vista ampliada del bloque de control térmico que muestra sustratos de muestra colocados dentro de las áreas de montaje correspondientes.

La figura 22 es una vista en despiece de un módulo térmico formado de acuerdo con una realización que puede usarse con uno o más portamuestras y/o sistemas de análisis.

35 La figura 23 es una vista en perspectiva de un chasis de sistema, que se muestra parcialmente en línea imaginaria, que se puede usar con el sistema de ensayo de la figura 1.

La figura 24 es una vista en perspectiva del chasis de sistema de la figura 23.

La figura 25 es una vista en perspectiva del chasis de sistema de la figura 23 que tiene portamuestras colocados dentro de las correspondientes ranuras portadoras del chasis de sistema.

40 La figura 26 es una ilustración de un subconjunto portador que tiene un bloque de control térmico y un módulo térmico acoplado con el bloque de control térmico.

La figura 27 es una vista en despiece ordenado de un sistema de ensayo formado de acuerdo con una realización.

La figura 28 es una vista en perspectiva de un subconjunto de sistema asegurado a un bloque de control térmico para formar cámaras de reacción selladas.

45 La figura 29 es una vista en despiece de al menos una parte del subconjunto de sistema en relación con el bloque

de control térmico.

La figura 30 es un diagrama esquemático de un sistema de ensayo formado de acuerdo con una realización.

La figura 31 es una vista lateral en despiece ordenado de un conjunto portador formado de acuerdo con una realización que puede usarse con el sistema de ensayo de la figura 30.

5 La figura 32A es una vista en planta de un sustrato de muestra que tiene una matriz de sitios de reacción de acuerdo con una realización.

La figura 32B es una vista ampliada del sustrato de muestra de la figura 32A.

La figura 33 es una vista en despiece de un cuerpo de ramal formado de acuerdo con una realización.

La figura 34 es otra vista en despiece del cuerpo de ramal de la figura 33.

10 La figura 35 es una vista en planta de un lado exterior de una capa de entrada del cuerpo de ramal de la figura 33.

La figura 36 es una sección transversal de una parte de la capa de entrada de la figura 35.

La figura 37 es una vista en planta de un lado interior de la capa de entrada de la figura 35.

La figura 38 es una vista ampliada de una parte del lado interior de la capa de entrada de la figura 35.

La figura 39 es una vista ampliada de una parte de una capa de cámara del cuerpo de ramal de la figura 33.

15 La figura 40 es una vista en despiece de un conjunto preformado que incluye una parte del cuerpo de ramal de la figura 33.

La figura 41 es una sección transversal del cuerpo de ramal de la figura 33 montado sobre el sustrato de muestra de la figura 32A.

20 La figura 42 ilustra una configuración de canales relativa a la capa de entrada de la figura 6 y el sustrato de muestra de la figura 32A.

La figura 43 ilustra una parte ampliada de la figura 42.

La figura 44 es una vista en perspectiva de una base portadora que puede usarse para soportar el cuerpo de ramal de la figura 33.

25 La figura 45 es una vista en perspectiva de la base portadora de la figura 44 que tiene el cuerpo de ramal y el sustrato de muestra montados en ella.

La figura 46 es una vista en perspectiva de un conjunto portador formado de acuerdo con una realización.

La figura 47 ilustra una sección transversal de una capa de guía montada en el cuerpo de ramal de la figura 33.

La figura 48 ilustra una sección transversal de la capa de guía de la figura 47 montada sobre el cuerpo de ramal de la figura 33 con las puntas acopladas herméticamente con el cuerpo de ramal.

30 La figura 49 es una vista superior en perspectiva de una capa de entrada formada de acuerdo con una realización.

La figura 50 es una vista en perspectiva inferior de la capa de entrada de la figura 49.

La figura 51 es una vista en planta de una parte de un dispositivo fluídico que ilustra con mayor detalle los canales de flujo.

La figura 52 es una vista en despiece ordenado de un conjunto portador formado de acuerdo con una realización.

35 La figura 53 es una vista superior en perspectiva de una capa de entrada formada de acuerdo con una realización.

La figura 54 es una vista en perspectiva inferior de la capa de entrada de la figura 53.

La figura 55 es una sección transversal de una parte de la capa de entrada de la figura 53.

La figura 56 es una vista en despiece de un dispositivo fluídico formado de acuerdo con una realización.

La figura 57 es una vista en planta de una capa de entrada del dispositivo fluídico de la figura 56.

40 La figura 58 es una vista en planta de un lado interior de la capa de entrada de la figura 57.

La figura 59 es una vista en despiece de un dispositivo fluídico formado de acuerdo con una realización.

La figura 60 es otra vista en despiece ordenado de un dispositivo fluídico formado de acuerdo con una realización.

La figura 61 es una vista en planta de un dispositivo fluídico formado de acuerdo con una realización.

La figura 62 es una vista lateral de una capa de guía del dispositivo fluídico de la figura 61.

La figura 63 es una vista en planta de una capa de sellado del dispositivo fluídico de la figura 61.

5 La figura 64 es una vista en planta de una capa de canal del dispositivo fluídico de la figura 61.

La figura 65 ilustra una sección transversal lateral de un dispositivo fluídico formado de acuerdo con una realización.

Descripción detallada

10 Las realizaciones expuestas en la presente memoria incluyen portamuestras y sistemas de ensayo que se utilizan para realizar reacciones designadas. En realizaciones particulares, los portamuestras o los sistemas de ensayo contienen sustratos de muestra que tienen superficies en las que se disponen una o más muestras biológicas o químicas. Los portamuestras y los sistemas de ensayo sostienen los sustratos mientras uno o más fluidos (por ejemplo, líquidos o gases) fluyen a lo largo de las superficies de los sustratos. Las realizaciones también pueden incluir aparatos que interactúan con los portamuestras, como chasis del sistema u otros sistemas de ensayo. Las realizaciones también pueden incluir métodos de ensamblaje y uso de los portamuestras. Las realizaciones pueden disminuir la cantidad de tiempo que se utiliza para realizar protocolos de ensayo predeterminados y/o pueden ser más fáciles de usar que los aparatos, sistemas y métodos conocidos.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "portamuestras" incluye un dispositivo o aparato que es capaz de contener una o más muestras dentro de una o más cámaras de reacción durante un protocolo de ensayo designado. En realizaciones particulares, el portamuestras puede incluir múltiples cámaras de reacción separadas. El portamuestras puede incluir un bloque de control térmico que permite controlar una temperatura experimentada dentro de la(s) cámara(s) de reacción. Por ejemplo, el bloque de control térmico puede incluir un área designada que está próxima o define una parte de una cámara de reacción. El bloque de control térmico puede ser capaz de transferir calor hacia y/o desde la cámara de reacción a través del área designada. Como tal, el bloque de control térmico comprende un material térmicamente conductor que es adecuado para controlar la temperatura dentro de la cámara de reacción. En algunas realizaciones, el bloque de control térmico puede incluir canales. Opcionalmente, los canales pueden incluir tuberías de calor para transferir la energía térmica.

30 El portamuestras también puede incluir una o más celdas de cámara para formar las cámaras de reacción. Como se usa en la presente memoria, el término "celda de cámara" incluye un objeto que incluye una cámara de reacción o está configurado para formar una cámara de reacción cuando se ensambla con otros componentes. Los ejemplos no limitantes incluyen portaobjetos, chips, celdas de flujo, cubetas y similares. En algunas realizaciones, la función principal de la celda de cámara es definir (total o parcialmente) la cámara de reacción. La celda de cámara se puede fabricar a partir de uno o más materiales que sean adecuados para realizar las reacciones designadas. Por ejemplo, la celda de cámara puede ser una celda de vidrio o plástico que tenga una forma designada que facilite la formación de la cámara de reacción. Los materiales pueden ser inertes con respecto a las reacciones designadas. En algunos casos, la celda de cámara se fabrica esencialmente de un solo material (por ejemplo, vidrio o plástico). Opcionalmente, la celda de cámara puede tener superficies modificadas químicamente. Por ejemplo, se puede funcionalizar una superficie de la celda de cámara para facilitar la inmovilización de una muestra en la celda de cámara. Opcionalmente, la celda de cámara comprende un material ópticamente transparente que permite que se emitan señales ópticas a su través para su detección.

40 Las celdas de cámara son componentes discretos (en relación con el bloque de control térmico) que se pueden separar o retirar del bloque de control térmico. En algunas realizaciones, una celda de cámara única está configurada para formar una cámara de reacción única. En otras realizaciones, una celda de cámara única puede formar una pluralidad de cámaras de reacción. El bloque de control térmico y las celdas de cámara se pueden configurar para múltiples usos. En otra realización, el bloque de control térmico y las celdas de cámara pueden ser componentes de un solo uso (por ejemplo, componentes desechables). En algunas realizaciones, el portamuestras tiene una pluralidad de componentes discretos que se ensamblan juntos en una estructura unitaria. Más específicamente, el portamuestras puede transportarse como una unidad y colocarse dentro de un sistema de ensayo.

50 Como se usa en la presente memoria, una "cámara de reacción" incluye un espacio o vacío donde se puede ubicar una muestra y los líquidos pueden fluir a través del mismo para llevar a cabo las reacciones designadas. Las cámaras de reacción normalmente incluyen al menos una lumbrera. En realizaciones particulares, las cámaras de reacción incluyen al menos una entrada y al menos una salida. En las realizaciones ilustradas, cada cámara de reacción incluye una sola entrada y una sola salida. En otras realizaciones, sin embargo, la cámara de reacción puede incluir una única entrada con múltiples salidas. Alternativamente, la cámara de reacción puede incluir múltiples entradas con una única salida. Sin embargo, en realizaciones alternativas, una cámara de reacción puede tener una sola lumbrera a través de la cual entra y sale el fluido. En algunas realizaciones, la cámara de reacción es un canal de flujo simple que tiene dimensiones uniformes por todas partes. Por ejemplo, una cámara de reacción se puede definir entre dos superficies

planas que se extienden paralelas entre ellas. En otras realizaciones, las dimensiones pueden variar. Por ejemplo, la cámara de reacción puede estar definida por una superficie plana y otra superficie que tiene pocillos, hoyos o ranuras.

Como se usa en la presente memoria, el término "protocolo de ensayo" incluye una secuencia de operaciones para realizar reacciones designadas, detectar reacciones designadas y/o analizar reacciones designadas. Las operaciones de un protocolo de ensayo pueden incluir operaciones fluidicas, operaciones de control térmico, operaciones de detección y/u operaciones mecánicas. Una operación fluidica incluye controlar el flujo de fluido (por ejemplo, líquido o gas) a través del portamuestras o el sistema de ensayo. Por ejemplo, una operación fluidica puede incluir controlar una bomba para inducir el flujo de la muestra biológica o un componente de reacción hacia una cámara de reacción. Una operación de control térmico puede incluir el control de la temperatura de una parte designada del portamuestras o del sistema de ensayo. A modo de ejemplo, una operación de control térmico puede incluir subir o bajar la temperatura de la cámara de reacción para realizar o facilitar ciertas reacciones. Una operación de detección puede incluir controlar la activación de un detector o supervisar la actividad del detector para detectar propiedades, cualidades o características predeterminadas de la muestra. Como ejemplo, la operación de detección puede incluir capturar imágenes de un área designada que incluye la muestra biológica para detectar emisiones fluorescentes del área designada. La operación de detección puede incluir controlar una fuente de luz para iluminar la muestra biológica. Una operación mecánica puede incluir el control de un movimiento o posición de un componente designado. Por ejemplo, una operación mecánica puede incluir controlar un motor para mover un brazo robótico de un sistema de ensayo. En algunos casos, puede tener lugar una combinación de diferentes operaciones al mismo tiempo.

Los ejemplos de protocolos que pueden llevarse a cabo mediante las realizaciones establecidas en la presente memoria incluyen ensayos basados en matrices multiplex. En algunos protocolos de ensayo basados en matrices multiplex, las poblaciones de diferentes moléculas de sonda se inmovilizan en la superficie de un sustrato. Las sondas pueden diferenciarse en función de la dirección de cada sonda en la superficie de sustrato. Por ejemplo, cada población de moléculas de sonda puede tener una ubicación conocida (por ejemplo, coordenadas en una cuadrícula) en la superficie de sustrato. Las moléculas de sonda se exponen a los analitos diana en condiciones controladas de modo que se produzca un cambio detectable en una o más direcciones debido a una interacción específica entre un analito diana y la sonda. Los analitos diana pueden incluir, o exponerse posteriormente a, uno o más marcadores fluorescentes que se unen selectivamente a los analitos diana. A continuación, los analitos diana pueden analizarse excitando los marcadores fluorescentes y detectando las emisiones de luz de los mismos. Un analito diana que se une a una sonda específica se puede identificar en función del reclutamiento de la marca fluorescente en la dirección de la sonda. Las direcciones en la matriz se pueden determinar mediante un sistema de ensayo para identificar qué poblaciones reaccionaron con los analitos. Al conocer la estructura química de las moléculas de sonda que reaccionaron con los analitos, se pueden determinar las propiedades del analito.

Como se usa en la presente memoria, el término "muestra" incluye cualquier sustancia que se pueda modificar (por ejemplo, a través de una reacción controlada) u observar en una cámara de reacción, como las descritas en la presente memoria. En realizaciones particulares, las muestras pueden incluir sustancias biológicas o químicas de interés. Como se usa en la presente memoria, el término "muestra biológica o química" o "sustancias biológicas o químicas" puede incluir una variedad de muestras biológicas o muestras químicas que son adecuadas para ser observadas (por ejemplo, imágenes) o examinadas. Por ejemplo, las muestras biológicas o químicas incluyen biomoléculas, nucleósidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, proteínas, enzimas, polipéptidos, anticuerpos, antígenos, ligandos, receptores, polisacáridos, carbohidratos, polifosfatos, nanoporos, orgánulos, capas lipídicas, células, lisados celulares, tejidos, órganos, organismos, fluidos corporales. Los términos "muestra biológica o química" pueden incluir compuestos químicos biológicamente activos, tales como análogos o miméticos de las especies antes mencionadas. El término "muestra biológica", como se usa en la presente memoria, puede incluir muestras tales como lisados celulares, células intactas, organismos, órganos, tejidos y fluidos corporales. Los "fluidos corporales" pueden incluir, entre otros, sangre, sangre seca, sangre coagulada, suero, plasma, saliva, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, lágrimas, líquido del conducto lactal, linfa, esputo, orina, líquido amniótico y semen. Una muestra puede incluir un fluido corporal que es "acelular". Un "fluido corporal acelular" incluye menos de aproximadamente 1% (p/p) de material celular completo. El plasma o el suero son ejemplos de fluidos corporales acelulares. Una muestra puede incluir un espécimen de origen natural o sintético (es decir, una muestra celular hecha para ser acelular). En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de origen humano o no humano. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de un paciente humano. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de un ser humano recién nacido.

En realizaciones particulares, las muestras se pueden unir a una o más superficies de un sustrato o estructura de soporte. Por ejemplo, los sustratos de cara abierta (tales como algunas micromatrices y chips) tienen sustancias químicas o biológicas inmovilizadas en una superficie exterior del sustrato de cara abierta. Las celdas de cámara pueden definir cámaras de reacción o canales de flujo donde, por ejemplo, se inmovilizan sustancias biológicas o químicas. Las sustancias biológicas o químicas pueden inmovilizarse en las superficies de las celdas de cámara y/o en las superficies de los sustratos de muestra dispuestos dentro de las cámaras de reacción. Los sustratos de muestra pueden incluir uno o más portaobjetos, sustratos de cara abierta, chips planos (tales como los que se usan en micromatrices) o micropartículas. En los casos en que el sustrato óptico incluya una pluralidad de micropartículas que soportan las sustancias biológicas o químicas, las micropartículas pueden estar sujetas por otro sustrato óptico, tal como un portaobjetos, una serie de hoyos o una placa ranurada.

En realizaciones particulares, los sustratos de muestra incluyen una micromatriz. Una micromatriz puede incluir una

población de diferentes moléculas de sonda que se inmovilizan en la superficie de un sustrato de manera que las diferentes moléculas de sonda se pueden diferenciar entre sí según la ubicación relativa. Una micromatriz puede incluir diferentes moléculas de sonda, o poblaciones de moléculas de sonda, cada una de las cuales está ubicada en una ubicación direccionable diferente en un sustrato. Alternativamente, una micromatriz puede incluir sustratos ópticos separados, como perlas, cada una con una molécula de sonda diferente, o una población de moléculas de sonda, que se pueden identificar de acuerdo con las ubicaciones de los sustratos ópticos en una superficie a la que se unen los sustratos o según la ubicación de los sustratos en un líquido. Ejemplos de conjuntos en los que se ubican sustratos separados en una superficie incluyen, sin limitación, un conjunto BeadChip disponible en Illumina Inc. (San Diego, California) u otros que incluyen perlas en pocillos tales como los descritos en las patentes norteamericanas N.ºs 6,266,459, 6,355,431, 6,770,441, 6,859,570, y 7,622,294; y la publicación PCT N.º WO 00/63437. Otras matrices que tienen partículas en una superficie incluyen las establecidas en los documentos US 2005/0227252; WO 05/033681; y WO 04/024328.

Puede usarse cualquiera de una variedad de micromatrices conocidas en la técnica. Una micromatriz típica contiene sitios de reacción, a veces denominados características, cada uno de los cuales tiene una población de sondas. La población de sondas en cada sitio de reacción es típicamente homogénea y tiene una única especie de sonda, pero en algunas realizaciones las poblaciones pueden ser heterogéneas. Los sitios de reacción o las características de una matriz suelen ser discretos y están separados por espacios entre ellos. El tamaño de los sitios de sonda y/o el espacio entre los sitios de reacción puede variar de manera que las matrices pueden ser de alta densidad, densidad media o densidad más baja. Las matrices de alta densidad se caracterizan por tener sitios de reacción separados por menos de aproximadamente 15 µm. Las matrices de densidad media tienen sitios de reacción separados entre 15 y 30 µm, mientras que las matrices de baja densidad tienen sitios de reacción separados por más de 30 µm. Una matriz útil en la invención puede tener sitios de reacción que estén separados por menos de 100 µm, 50 µm, 10 µm, 5 µm, 1 µm o 0,5 µm. Se puede usar un aparato o método de una realización de la invención para generar imágenes de una matriz a una resolución suficiente para distinguir sitios en las densidades o intervalos de densidad anteriores.

Otros ejemplos de micromatrices disponibles en el mercado que se pueden usar incluyen, por ejemplo, una micromatriz Affymetrix® GeneChip® u otra micromatriz sintetizada de acuerdo con técnicas a veces denominadas VLSIPS. (Síntesis de polímeros inmovilizados a gran escala) como se describe, por ejemplo, en las patentes norteamericanas N.ºs 5,324,633; 5,744,305; 5,451,683; 5,482,867; 5,491,074; 5,624,711; 5,795,716; 5,831,070; 5,856,101; 5,858,659; 5,874,219; 5,968,740; 5,974,164; 5,981,185; 5,981,956; 6,025,601; 6,033,860; 6,090,555; 6,136,269; 6,022,963; 6,083,697; 6,291,183; 6,309,831; 6,416,949; 6,428,752 y 6,482,591. También se puede usar una micromatriz de puntos en un método de acuerdo con una realización de la invención. Un ejemplo de micromatriz con puntos es una Matriz CodeLink^{MR} disponible en Amersham Biosciences. Otra micromatriz que es útil es una que se fabrica utilizando métodos de impresión de inyección de tinta como Tecnología SurePrint^{MR} disponible en Agilent Technologies. Uno cualquiera de los varios ensayos puede usarse para identificar o caracterizar dianas usando una micromatriz como se describe, por ejemplo, en las patentes norteamericanas N.ºs Las publicaciones de patente norteamericana Nos. 2003/0108867; 2003/0108900; 2003/0170684; 2003/0207295; o 2005/0181394.

En algunas realizaciones, las realizaciones descritas en la presente memoria pueden usarse para secuenciar ácidos nucleicos. Por ejemplo, los protocolos de secuenciación por síntesis (SBS) son particularmente aplicables. En SBS, se utiliza una pluralidad de nucleótidos modificados marcados con fluorescencia para secuenciar grupos densos de ADN amplificado (posiblemente millones de grupos) presentes en la superficie de un sustrato óptico (por ejemplo, una superficie que define al menos parcialmente un canal en una cámara celular). Las células de cámara pueden contener muestras de ácido nucleico para la secuenciación donde las células de cámara se colocan dentro de los soportes de células de cámara apropiados. Las muestras para la secuenciación pueden adoptar la forma de moléculas de ácido nucleico individuales que se separan entre ellas para que puedan resolverse individualmente, poblaciones amplificadas de moléculas de ácido nucleico en forma de grupos u otras características, o perlas que se unen a una o más moléculas de ácido nucleico. Los ácidos nucleicos se pueden preparar de modo que comprendan un cebador oligonucleotídico adyacente a una secuencia diana desconocida. Para iniciar el primer ciclo de secuenciación de SBS, uno o más nucleótidos marcados de forma diferente y ADN polimerasa, etc., pueden fluir hacia/a través de la celda de cámara mediante un subsistema de flujo de fluido (no mostrado). Se puede agregar un solo tipo de nucleótido a la vez, o los nucleótidos utilizados en el procedimiento de secuenciación se pueden diseñar especialmente para que posean una propiedad de terminación reversible, lo que permite que cada ciclo de la reacción de secuenciación ocurra simultáneamente en presencia de varios tipos de nucleótidos marcados (por ejemplo, A, C, T, G). Los nucleótidos pueden incluir restos de marca detectables tales como fluoróforos. Cuando los cuatro nucleótidos se mezclan, la polimerasa puede seleccionar la base correcta a incorporar y cada secuencia se extiende por una sola base. Los nucleótidos no incorporados se pueden lavar haciendo fluir una solución de lavado a través de la celda de cámara. Uno o más láseres pueden excitar los ácidos nucleicos e inducir la fluorescencia. La fluorescencia emitida por los ácidos nucleicos se basa en los fluoróforos de la base incorporada, y diferentes fluoróforos pueden emitir diferentes longitudes de onda de luz de emisión. Se puede agregar un reactivo de desbloqueo a la celda de cámara para eliminar los grupos terminadores reversibles de las hebras de ADN que se extendieron y detectaron. A continuación, el reactivo de desbloqueo se puede lavar haciendo fluir una solución de lavado a través de la celda de cámara. La célula de la cámara está entonces lista para un ciclo adicional de secuenciación que comienza con la introducción de un nucleótido marcado como se establece anteriormente. Los pasos fluidicos y de detección se pueden repetir varias veces para completar un experimento de secuenciación. Ejemplos de métodos de secuenciación se describen, por ejemplo, en

Bentley y otros, Naturaleza 456: 53-59 (2008), WO 04/018497; patente norteamericana N.º 7,057,026; WO 91/06678; WO 07/123,744; patente norteamericana N.º 7,329,492; patente norteamericana N.º 7,211,414; patente norteamericana N.º 7,315,019; patente norteamericana N.º 7,405,281, y US 2008/0108082.

En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes o durante la secuenciación. Por ejemplo, la amplificación se puede llevar a cabo usando amplificación de puente. Los métodos útiles de amplificación de puente se describen, por ejemplo, en la patente norteamericana N.º 5,641,658; publicación de patente norteamericana N.º 2002/0055100; patente norteamericana N.º 7,115,400; publicación de patente norteamericana N.º 2004/0096853; publicación de patente norteamericana N.º 2004/0002090; publicación de patente norteamericana N.º 2007/0128624; y publicación de patente norteamericana N.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos en una superficie es la amplificación por círculo rodante (RCA), por ejemplo, como se describe en Lizardi y otros, Nat. Gineta. 19:225-232 (1998) y US 2007/0099208 A1. También se puede usar PCR en emulsión en perlas, por ejemplo como se describe en Dressman y otros, Proc. Natl. Acad. Sci EE.UU. 100:8817-8822 (2003).

Los diferentes elementos y componentes pueden acoplarse de forma extraíble. Como se usa en la presente memoria, cuando dos o más elementos o componentes están "acoplados de forma extraíble" (o "encajados de forma extraíble"), los elementos se pueden separar fácilmente sin destruir los componentes acoplados. Los elementos son fácilmente separables cuando los elementos pueden separarse entre ellos sin un esfuerzo indebido o una cantidad significativa de tiempo invertido en separar los componentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un portamuestras se puede acoplar de forma extraíble con un chasis de sistema varias veces durante la vida útil del portamuestras. Cuando se acoplan de forma extraíble, el portamuestras y el chasis de sistema pueden funcionar juntos de manera adecuada para llevar a cabo uno o más protocolos. En realizaciones particulares, los elementos son acoplados automáticamente de forma extraíble por una máquina o sistema. Además, en algunas realizaciones, los elementos acoplados de forma extraíble se unen directamente entre ellos de manera que se establece algún contacto entre los elementos acoplados. En otras realizaciones, los elementos acoplados de forma extraíble tienen elementos intermedios que facilitan el acoplamiento extraíble. Ejemplos de modos para componentes de acoplamiento extraíble incluyen, pero no se limitan a, interacciones mediadas por acoplamiento por fricción (por ejemplo, ajuste de interferencia, ajuste a presión), magnetismo, vacío, carga, adhesivos suaves, sujeción mecánica o similares.

En otras realizaciones, los diferentes elementos y componentes pueden no ser fácilmente separables. Por ejemplo, es posible que un módulo térmico no se pueda separar fácilmente del bloque de control térmico al que está asegurado el módulo térmico. En algunas realizaciones, los componentes del portamuestras pueden ser componentes discretos que están asegurados entre ellos de tal manera que los componentes forman una estructura unitaria. En otras realizaciones, con la excepción de las celdas de cámara que deben ser extraíbles o separables del bloque de control térmico y el cuerpo de cubierta extraíble, uno o más de los componentes pueden no separarse fácilmente de otros componentes. Por lo tanto, tal como se usa en la presente memoria, la frase "[Elemento A] acoplado con [Elemento B]" puede incluir los Elementos A y B que son componentes discretos que se acoplan entre sí de manera extraíble, componentes discretos que están asegurados entre ellos y que no se pueden separar fácilmente, o partes de la misma estructura.

Como se usa en la presente memoria, frases como "una pluralidad de [elementos]" y "una serie de [elementos]" y similares, cuando se usan en la descripción detallada y las reivindicaciones, no incluyen necesariamente todos y cada uno de los elementos que un componente puede tener. El componente puede tener otros elementos que sean similares a la pluralidad de elementos. Por ejemplo, la frase "una pluralidad de celdas de cámara [que poseen/tienen una característica enumerada]" no significa necesariamente que todas y cada una de las celdas de cámara del componente tengan la característica enumerada. Es posible que otras celdas de cámara no incluyan la característica citada. En consecuencia, a menos que se indique explícitamente lo contrario (por ejemplo, "todas y cada una de las celdas de cámara [poseyendo/teniendo una característica enumerada]"), las realizaciones pueden incluir elementos similares que no tienen las características enumeradas.

La figura 1A es una ilustración esquemática de un sistema de ensayo 100 de acuerdo con una realización, y la figura 1B es una vista frontal o en planta esquemática de un portamuestras 102 que puede ser utilizado por el sistema de ensayo 100. El sistema de ensayo 100 incluye un chasis de sistema 104 que está configurado para contener una pluralidad de portamuestras 102 durante un protocolo de ensayo. Durante el protocolo de ensayo, las muestras biológicas o químicas dispuestas a lo largo de sustratos de muestra (no mostrados) pueden prepararse y/o analizarse haciendo fluir uno o más fluidos (por ejemplo, líquido o gas) a través de una cámara de reacción y a lo largo de la muestra biológica o química. A modo de ejemplo, el protocolo de ensayo puede incluir hibridación in situ (ISH), ISH fluorescente (FISH) o inmunohistoquímica (IHC). Debe entenderse, sin embargo, que el sistema de ensayo 100 puede llevar a cabo varios protocolos de ensayo. En la realización ilustrada, los líquidos se drenan a través de las cámaras de reacción utilizando únicamente la gravedad. Sin embargo, en otras realizaciones, tal como el sistema de ensayo 700 (que se muestra en la figura 27), un sistema neumático puede forzar los fluidos a través de las cámaras de reacción.

Con respecto a la figura 1B, cada uno de los portamuestras 102 incluye un bloque de control térmico 106 y una o más cámaras de celdas 108. Cada una de las cámaras de celdas 108 define una cámara de reacción 110 dentro de la cámara de celdas 108 o entre la cámara de celdas 108 y otro componente, tal como el bloque de control térmico 106 o un sustrato de muestra (no mostrado) sobre el que se monta la celda de cámara 108. La cámara de reacción 110 se extiende entre una entrada 112 y una salida 114. Opcionalmente, el portamuestras 102 puede incluir al menos uno de un módulo térmico 116 o un sensor de temperatura 118 asegurado al bloque de control térmico 106. El módulo térmico

116 puede controlar una temperatura que experimentan los sustratos de muestra dentro de las cámaras de reacción. El sensor de temperatura 118 puede detectar datos de temperatura que pueden usarse para controlar el módulo térmico 116. En otras realizaciones, el chasis de sistema 104 puede incluir al menos uno del sensor de temperatura 118 o el módulo térmico 116.

- 5 El sistema de ensayo 100 también puede incluir un sistema de control fluido 120 que es capaz de proporcionar fluidos a los portamuestras 102. El sistema de control fluido 120 puede tener un conjunto de almacenamiento 122, un subsistema de administración 124 y un depósito de residuos 126. El conjunto de almacenamiento 122 puede incluir una o más fuentes 128 de reactivos, soluciones de lavado, tampones y similares que son necesarios para llevar a cabo el protocolo de ensayo designado. En la realización ilustrada, el subsistema de administración 124 incluye un
- 10 brazo robótico 130 que tiene uno o más conductos 132 controlados neumáticamente (por ejemplo, jeringas). Los conductos 132 son capaces de extraer fluidos de las fuentes 128. El brazo robótico 130 está configurado para mover los fluidos extraídos desde el conjunto de almacenamiento 122 hasta los portamuestras 102, donde los fluidos se proporcionan a las entradas 112. En un ejemplo de realización, las entradas 112 tienen forma de canal. A medida que se proporcionan líquidos a las entradas 112, los líquidos pueden acumularse dentro de las entradas 112. En un ejemplo
- 15 de realización, las cámaras de reacción están configuradas para permitir que los líquidos fluyan a través de ellas basándose únicamente en la gravedad. En otras realizaciones, uno o más de los líquidos pueden bombearse activamente a través de las cámaras de reacción.

- El funcionamiento de los diferentes componentes del sistema de ensayo 100 puede controlarse mediante un sistema informático 140 que tiene un controlador de sistema 142. El controlador de sistema 142 puede incluir cualquier sistema
- 20 basado en procesador o microprocesador, incluidos los sistemas que usan microcontroladores, ordenadores con conjunto de instrucciones reducido (RISC), circuitos integrados de aplicación específica (ASIC), matriz de puertas programables en campo (FPGA), circuitos lógicos y cualquier otro circuito o procesador capaz de ejecutar las funciones descritas en la presente memoria. Las funciones pueden ejecutarse dentro de un período de tiempo comercialmente razonable. Los ejemplos anteriores son solo ilustrativos y, por lo tanto, no pretenden necesariamente limitar de ninguna manera la
- 25 definición y/o el significado del término controlador del sistema. En el ejemplo de realización, el controlador de sistema 142 ejecuta un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos para al menos obtener y analizar datos de detección. Los elementos de almacenamiento pueden estar en forma de fuentes de información o elementos de memoria física dentro del sistema de ensayo 100. Las realizaciones incluyen medios legibles por ordenador no transitorios que incluyen un conjunto de instrucciones para realizar o ejecutar uno o
- 30 más procesos establecidos en la presente memoria. Los medios legibles por ordenador no transitorios pueden incluir todos los medios legibles por ordenador, excepto las señales de propagación transitorias per se. Los medios legibles por ordenador no transitorios pueden incluir generalmente cualquier medio tangible legible por ordenador que incluye, por ejemplo, memoria persistente tal como discos magnéticos y/u ópticos, ROM y PROM y memoria volátil, tal como RAM. El medio legible por ordenador puede almacenar instrucciones para su ejecución por uno o más procesadores.

- 35 El conjunto de instrucciones puede incluir varios comandos que instruyen al sistema de ensayo 100 para realizar operaciones específicas, tales como los métodos y procesos para llevar a cabo un protocolo de ensayo. El conjunto de instrucciones puede tener la forma de un programa de software. Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "software" y "firmware" son intercambiables e incluyen cualquier programa de ordenador almacenado en la memoria para ser ejecutado por un ordenador, incluida la memoria RAM, la memoria ROM, la memoria EPROM, la
- 40 memoria EEPROM y la memoria RAM no volátil (NVRAM) memoria. Los tipos de memoria anteriores son solo ejemplos y, por lo tanto, no limitan los tipos de memoria utilizables para el almacenamiento de un programa informático.

- El controlador de sistema 142 puede estar conectado a los otros componentes o subsistemas del sistema de ensayo 100 a través de enlaces de comunicación (indicados por líneas discontinuas). El controlador de sistema 142 también puede estar conectado de forma comunicativa a sistemas o servidores fuera del sitio. Los enlaces de comunicación
- 45 pueden ser cableados o inalámbricos. El controlador de sistema 142 puede recibir entradas o comandos del usuario desde una interfaz de usuario del sistema informático 140. Tales dispositivos de entrada del usuario pueden incluir un teclado, un ratón, un panel de pantalla táctil y/o un sistema de reconocimiento de voz y similares. En realizaciones particulares, el controlador de sistema 142 está acoplado comunicativamente con los módulos térmicos 116 (figura 1A) y los sensores de temperatura 118 (figura 1A).

- 50 Las figuras 2 a 26 describen varias realizaciones, tales como portamuestras y bastidores del sistema. Aunque pueden describirse ciertas características con respecto a una realización particular, debe entenderse que esas características pueden incorporarse en otras realizaciones. Por ejemplo, el portamuestras 310 (que se muestra en la figura 7) incluye un cuerpo de cubierta extraíble 320. Aunque los portamuestras 670 (que se muestran en la figura 25) no se muestran con cuerpos de cubierta extraíbles, debe entenderse que los portamuestras 670 pueden modificarse para incluir
- 55 cuerpos de cubierta extraíbles. Como otro ejemplo, el bloque de control térmico 532 (que se muestra en la figura 18) tiene una superficie activa 542 (que se muestra en la figura 20) con características conformadas (por ejemplo, características moldeadas). Debe entenderse que otros bloques de control térmico pueden incluir características de forma similar o idéntica. Todavía como otro ejemplo, el bloque de control térmico 402 (mostrado en la figura 14) incluye canales 452 (mostrado en la figura 14) a través del mismo para transferir energía térmica. Debe entenderse que otros
- 60 bloques de control térmico pueden incluir dichos canales.

La figura 2 es una vista en despiece de un portamuestras 200 formado de acuerdo con una realización. El

portamuestras 200 puede reemplazar a los portamuestras 102 (figura 1) y configurarse para funcionar con el sistema de ensayo 100 (figura 1). El portamuestras 200 tiene una pluralidad de componentes del portamuestras, que incluyen un bloque de control térmico alargado 202, un espaciador de celdas opcional 204, una pluralidad de celdas de cámara 206 y un cuerpo de cubierta extraíble 208. Cada uno de los componentes del portamuestras está configurado para ser
 5 apilado entre ellos a lo largo de un eje Z. Por ejemplo, el espaciador de celdas 204 se puede colocar sobre el bloque de control térmico 202. En otras realizaciones, el portamuestras 200 puede no incluir un espaciador de celdas. En tales realizaciones, las características del espaciador de celdas pueden ser incorporadas por el bloque de control térmico 202 y/o las celdas de cámara 206.

Las celdas de cámara 206 se pueden colocar sobre el espaciador de celdas 204 y/o el bloque de control térmico 202
 10 para definir las cámaras de reacción correspondientes 212 (que se muestran en las figuras 3 y 6). El cuerpo de cubierta extraíble 208 se puede colocar sobre las celdas de cámara 206, el espaciador de la celda 204 y/o el bloque de control térmico 202. El cuerpo de cubierta extraíble 208 se puede asegurar al bloque de control térmico 202 para sujetar las celdas de cámara 206 en posiciones designadas entre el cuerpo de cubierta extraíble 208 y el bloque de control térmico 202. Cuando está completamente ensamblado, como se muestra en la figura 5, el portamuestras 200
 15 proporciona un dispositivo donde se pueden colocar múltiples sustratos de muestra 210 dentro de las cámaras de reacción correspondientes 212 (figuras 3 y 6) para experimentar una o más reacciones designadas.

Cada uno de los sustratos de muestra 210 tiene un cuerpo de sustrato 214 que tiene unas superficies opuestas de
 20 cuerpo primera y segunda 216, 218. Cuando el portamuestras 200 está completamente ensamblado, la primera superficie de cuerpo 216 puede definir una parte de la cámara de reacción 212 e incluir una muestra designada 220 sobre la misma. Como se usa en la presente memoria, el término "muestra" puede incluir una única muestra biológica o química (por ejemplo, tejido) o una pluralidad de muestras biológicas o químicas (por ejemplo, ácidos nucleicos). En un ejemplo de realización, el sustrato de muestra 210 incluye una micromatriz, tal como BeadChip Array disponible en Illumina Inc. Sin embargo, en otras realizaciones se puede usar una variedad de otras muestras biológicas o químicas.

El bloque de control térmico 202 tiene una superficie activa (o primera superficie de bloque) 222 y una superficie
 25 exterior (o segunda superficie de bloque) 224 que miran en direcciones opuestas a lo largo del eje Z. Se define un grosor 234 del bloque de control térmico 202 entre las superficies activa y exterior 222, 224. En algunas realizaciones, el grosor es inferior a 4,0 centímetros (cm). En realizaciones particulares, el grosor es inferior que o inferior a o igual que aproximadamente 3,0 cm, inferior que o inferior a o igual que aproximadamente 2,0 cm, inferior que o inferior a o igual que aproximadamente 1,5 cm, inferior que o inferior a o igual que aproximadamente 1,0 cm, o inferior que o inferior a o igual que aproximadamente 0,75 cm. El bloque de control térmico 202 también tiene bordes extremos
 30 primero y segundo 226, 228 en los que una longitud 230 del bloque de control térmico 202 se extiende entre ellos. El bloque de control térmico 202 también incluye un primer borde lateral 236 y un segundo borde lateral 238. Un ancho 240 del bloque de control térmico 202 puede definirse entre el primer y el segundo borde lateral 236, 238.

La superficie activa 222 incluye una serie de áreas de montaje 242 que se distribuyen a lo largo de la longitud 230 del
 35 bloque de control térmico 202. En la realización ilustrada, las áreas de montaje 242 se distribuyen uniformemente a lo largo de la longitud 230. En otras realizaciones, sin embargo, las áreas de montaje 242 pueden tener cualquier ubicación adecuada. Las áreas de montaje 242 representan áreas de la superficie activa 222 que recibirán uno de los sustratos de muestra 210 sobre ellas. Las áreas de montaje 242 pueden designarse o determinarse por las características físicas de la superficie activa 222 y/u otros componentes del portamuestras 200. En otras realizaciones,
 40 las áreas de montaje 242 no son fácilmente identificables. En tales realizaciones, las áreas de montaje solo pueden identificarse después de que las celdas de cámara 206 y/o los sustratos de muestra 210 se hayan colocado a lo largo de la superficie activa 222. Como se muestra, la superficie activa 222 incluye ocho áreas de montaje 242. Sin embargo, debe entenderse que las realizaciones alternativas pueden incluir un número diferente de áreas de montaje. En la realización ilustrada, cada área de montaje 242 puede incluir una parte de la superficie activa 222 que está configurada
 45 para interactuar con la segunda superficie de cuerpo 218 de cada uno de los sustratos de muestra 210.

Opcionalmente, el bloque de control térmico 202 puede incluir una pluralidad de rebajos aguas abajo 244 que se
 50 distribuyen a lo largo del primer borde lateral 236 del bloque de control térmico 202. Opcionalmente, el bloque de control térmico 202 puede incluir una pluralidad de rebajos aguas arriba 246 que se distribuyen a lo largo del segundo borde lateral 238 del bloque de control térmico 202. En algunas realizaciones, los rebajos aguas abajo y aguas arriba 244, 246 pueden formar, al menos en parte, lumbreras correspondientes para hacer fluir un líquido a través de la cámara de reacción 212. En algunas realizaciones, los rebajos aguas abajo y aguas arriba 244, 246 pueden facilitar el posicionamiento del sustrato de muestra 210 en las áreas de montaje designadas 242 a lo largo de la superficie activa 222.

Como se muestra, el bloque de control térmico 202 puede incluir una pluralidad de proyecciones de alineación 250,
 55 251 que se extienden alejándose de la superficie activa 222. Las proyecciones de alineación 250, 251 pueden ser cualquier característica física que sea capaz de acoplarse con otros componentes del portamuestras 200 para alinear los componentes con respecto al bloque de control térmico 202. Por ejemplo, las proyecciones de alineación 250, 251 pueden ser tornillos de fijación o características moldeadas del bloque de control térmico 202.

Las proyecciones de alineación 250 pueden configurarse para acoplarse con al menos uno de los espaciadores de
 60 celda 204, las celdas de cámara 206 y/o el cuerpo de cubierta extraíble 208 con el fin de alinear el componente

respectivo en relación con el bloque de control térmico 202. Como se muestra, cuatro proyecciones de alineación 250A, 250B, 250C, 250D designan o definen un área de montaje asociada 242 de manera que un sustrato de muestra 210 está configurado para colocarse entre las proyecciones de alineación 250A, 250D y entre las proyecciones de alineación 250B, 250C. Las proyecciones de alineación 250 pueden acoplarse con los bordes correspondientes del sustrato de muestra 210. Las proyecciones de alineación 251 están configuradas para acoplarse con el cuerpo de cubierta extraíble 208. El bloque de control térmico 202 también puede incluir proyecciones de alineación 253. Las proyecciones de alineación 253 pueden acoplarse con el espaciador de celdas 204 y, opcionalmente, los sustratos de muestra 210. Las proyecciones de alineación 250 pueden bloquear el movimiento de los sustratos de muestra 210 en cualquier dirección a lo largo del eje X, y las proyecciones de alineación 253 pueden evitar el movimiento de los sustratos de muestra 210 en una dirección a lo largo del eje Y. En tales realizaciones, las proyecciones de alineación 250, 253 pueden cooperar en la alineación de los sustratos de muestra correspondientes 210 antes de que las celdas de cámara 206 se coloquen sobre el bloque de control térmico 202 y/o el espaciador de celdas 204.

En la realización ilustrada, el bloque de control térmico 202 incluye una sección principal 252 y una extensión de cuerpo 254. La sección principal 252 incluye la pluralidad de áreas de montaje 242. En algunas realizaciones, la extensión de cuerpo 254 está configurada para acoplarse con un módulo térmico a lo largo la superficie activa 222 y/o la superficie exterior 224. En algunas realizaciones, la extensión de cuerpo 254 puede representar un asa que está configurada para ser sujeta, por ejemplo, por un técnico con el fin de colocar el portamuestras 200 dentro del sistema de ensayo. En la realización ilustrada, el bloque de control térmico 202 incluye solo una extensión de cuerpo. En otras realizaciones, el bloque de control térmico 202 puede incluir una extensión de cuerpo que se coloca en un extremo opuesto de la sección principal 252.

La figura 3 es una vista en perspectiva de un subconjunto portador 260 del portamuestras 200 (figura 2). El subconjunto portador 260 incluye el bloque de control térmico 202, el espaciador de celdas 204 y las celdas de cámara 206. El subconjunto portador 260 puede representar la parte del portamuestras 200 antes de que se monte el cuerpo de cubierta extraíble 208 en el subconjunto 260.

Como se muestra, el espaciador de celdas 204 se ha colocado a lo largo de la superficie activa 222 del bloque de control térmico 202. El espaciador de celdas 204 incluye aberturas 262, 264 que reciben proyecciones de alineación correspondientes 250, 253 del bloque de control térmico 202. Las proyecciones de alineación 250 y 253 pueden cooperar para ubicar el espaciador de celdas 204 en una posición designada a lo largo de la superficie activa 222. Después de que el espaciador de celdas 204 se haya colocado en el bloque de control térmico 202, las celdas de cámara individuales 206 se pueden colocar a lo largo de las áreas de montaje 242 de la superficie activa 222. Como se muestra, las celdas de cámara 206 se acoplan directamente con el espaciador de la celda 204 y se colocan sobre las áreas de montaje 242. El espaciador de la celda 204 puede funcionar para formar una sección de flujo de la cámara de reacción 212 entre la celda de cámara 206 y la primera superficie de cuerpo 216 del sustrato de muestra 210 (figura 2).

Las celdas de cámara 206 están dispuestas en posiciones designadas sobre las respectivas áreas de montaje 242. Las celdas de cámara 206 tienen lados de recepción respectivos o extremos 270 que miran en una dirección común 268 a lo largo del eje Y cuando se montan en el bloque de control térmico 202 en las posiciones designadas. Las cámaras de reacción 212 tienen lumbreras correspondientes 272 (en lo sucesivo denominadas entradas) en los respectivos lados de recepción 270 que se abren en la dirección común 268. Cada entrada 272 puede estar formada por la celda de cámara correspondiente 206 y/o el bloque de control térmico 202. En la realización ilustrada, cada entrada 272 está formada por la celda de cámara correspondiente 206 y los rebajos aguas arriba 246 del bloque de control térmico 202. Las entradas 272 están configuradas para recibir fluidos, tales como reactivos y soluciones de lavado, de un sistema de ensayo (no mostrado). Las cámaras de reacción 212 también tienen lumbreras correspondientes 274 (que se muestran en la figura 5 y en lo sucesivo se denominan salidas) en los respectivos lados o extremos de salida 276 de las celdas de cámara 206. Las salidas 274 están configuradas para permitir que el fluido salga de las correspondientes cámaras de reacción 212. Cada salida 274 puede estar formada por la celda de cámara correspondiente 206 y/o el bloque de control térmico 202. En la realización ilustrada, cada salida 274 está formada por la celda de cámara correspondiente 206 y los rebajos aguas abajo 244 del bloque de control térmico 202.

En la realización ilustrada de la figura 3, las celdas de cámara 206 se colocan individualmente dentro de regiones o espacios confinados 280. Cada región confinada 280 representa un espacio definido por las proyecciones de alineación correspondientes 250 y 253. Opcionalmente, la región confinada 280 tiene un tamaño relativo a la celda de cámara correspondiente 206 de tal manera que se permite que la celda de cámara 206 flote o se mueva en relación con las proyecciones de alineación 250, 253 que definen la región confinada correspondiente 280. En algunas realizaciones, las celdas de cámara 206 pueden colocarse simultáneamente dentro de las respectivas regiones confinadas 280. Dichas realizaciones se describen con mayor detalle a continuación.

La figura 4 es una vista en perspectiva aislada del cuerpo de cubierta extraíble 208. El cuerpo de cubierta extraíble 208 está configurado para fijarse al bloque de control térmico 202 (figura 2) con una pluralidad de celdas de cámara 206 (figura 2) entre ellas con el fin de sujetar las celdas de cámara 206 en las posiciones designadas. El cuerpo de cubierta extraíble 208 incluye una parte inferior 282 y un lado exterior 284. La parte inferior 282 está configurada para acoplarse o interactuar con las celdas de cámara 206. El cuerpo de cubierta extraíble 208 incluye una pluralidad de elementos de acoplamiento 286 que sobresalen de la parte inferior 282. Los elementos de acoplamiento 286 están configurados para acoplarse directamente con el bloque de control térmico 202. Los elementos de acoplamiento 286

pueden formar elementos de bisagra que, cuando se acoplan con el bloque de control térmico 202, permiten que el cuerpo de cubierta extraíble 208 gire entre las posiciones abierta y cerrada.

El lado inferior 282 forma un espacio receptor 290 que generalmente recibe la pluralidad de celdas de cámara 206 (figura 2). El cuerpo de cubierta extraíble 208 también incluye una pluralidad de elementos de presión 288. Los elementos de presión 288 se extienden hacia el espacio receptor 290. Los elementos de presión 288 están configurados para acoplarse con las celdas de cámara 206 y proporcionar una fuerza de presión que presiona las celdas de cámara 206 contra el espaciador de celdas 204 y/o el bloque de control térmico 202 (figura 2). En la realización ilustrada, los elementos de sollicitación 288 son dedos de resorte estampados y formados a partir de láminas de metal. Debe entenderse, sin embargo, que los elementos de sollicitación 288 pueden tener otras estructuras. Por ejemplo, los elementos de sollicitación 288 pueden ser dedos formados a partir del cuerpo de cubierta extraíble 208 o resortes helicoidales que se extienden desde la parte inferior 282 hacia el espacio receptor 290. El cuerpo de cubierta extraíble 208 puede incluir ventanas 292 que están configuradas para alinearse con las respectivas celdas de cámara 206. Las ventanas 292 pueden permitir que los elementos de sollicitación 288 se desvíen hacia las ventanas 292. En algunas realizaciones, las ventanas 292 también pueden permitir la inspección visual de las cámaras de reacción 212. Por ejemplo, las ventanas 292 pueden permitir que un detector de imágenes detecte luz señales emitidas desde la cámara de reacción 212.

La figura 5 es una vista en perspectiva del portamuestras 200 completamente ensamblado. Como se muestra, cada una de las celdas de cámara 206 se mantiene en una posición sustancialmente fija sobre el sustrato de muestra correspondiente 210 para definir entre ellas la cámara de reacción correspondiente 212. La figura 5 muestra las salidas 274 de las cámaras de reacción 212 a lo largo de los lados de salida correspondientes 276 (figura 3). Los elementos de sollicitación 288 se muestran en posiciones desviadas. En las posiciones desviadas, los elementos de sollicitación 288 proporcionan una fuerza de sollicitación 294 que presiona las celdas de cámara 206 contra el espaciador de celdas 204 y/o el bloque de control térmico 202.

El bloque de control térmico 202 se puede acoplar con el cuerpo de cubierta extraíble 208 usando una variedad de métodos. Por ejemplo, en la realización ilustrada, el portamuestras 200 incluye pasadores de bloqueo 296 que se insertan a través de los orificios pasantes 298 de los elementos de acoplamiento 286. Los pasadores de bloqueo 296 también pueden recibirse dentro de los orificios 299 (figura 2) del control térmico. bloque 202. En consecuencia, los pasadores de bloqueo 296 pueden sujetar el cuerpo de cubierta extraíble 208 en una posición fija con respecto al bloque de control térmico 202.

El cuerpo de cubierta extraíble 208 y el bloque de control térmico 202 pueden formar una estructura unitaria 295 que está configurada para colocarse dentro de un sistema de ensayo, tal como el sistema de ensayo 100. Cuando el portamuestras 200 está completamente ensamblado en la estructura unitaria 295, las celdas de cámara 206 y los sustratos de muestra 210 pueden tener posiciones sustancialmente fijas entre ellos y con otros componentes del portamuestras 200. Como tal, la estructura unitaria 295 puede permitir que un técnico sostenga y transporte el portamuestras 200 sin preocuparse de que las celdas de cámara 206 y/o los sustratos de muestra 210 puedan moverse inadvertidamente durante la transferencia. Por lo tanto, todas las celdas de cámara 206 dentro del portamuestras 200 pueden moverse y posicionarse simultáneamente para recibir líquidos del sistema de ensayo.

La figura 6 ilustra una sección transversal del portamuestras 200 y, en particular, una sección transversal que incluye una de las cámaras de reacción 212. La cámara de reacción 212 está formada entre una superficie de montaje interior 302 de la celda de cámara 206 y la primera superficie de cuerpo 216 del sustrato de muestra 210. La cámara de reacción 212 se extiende entre la entrada correspondiente 272 y la salida correspondiente 274. En la realización ilustrada, la entrada 272 tiene forma de canal para facilitar la recepción del líquido del sistema de ensayo.

Se define una altura 304 de la cámara de reacción 212 entre la superficie de montaje interior 302 y la primera superficie de cuerpo 216. La superficie de montaje interior 302 es plana en la realización ilustrada. En dichas realizaciones, la altura 304 de la cámara de reacción 212 está determinada por el grosor del espaciador de celdas 204 (figura 2). Sin embargo, en otras realizaciones, la superficie de montaje interior 302 puede tener forma para incluir un rebajo que se convierte, al menos en parte, en la cámara de reacción 212 cuando la celda de cámara 206 se monta sobre el área de montaje. Aún en otras realizaciones, el bloque de control térmico puede tener una forma que incluya un rebajo o una pista que se convierte, al menos en parte, en la cámara de reacción 212 cuando la celda de cámara 206 está montada sobre ella. Como tal, el espaciador de celdas 204 puede ser opcional.

Durante un protocolo de ensayo, se proporcionan líquidos a la entrada 272 y se les permite fluir a través de la cámara de reacción 212 hasta la salida 274. En algunas realizaciones, el flujo del líquido es impulsado por la gravedad. Sin embargo, en otras realizaciones, un sistema neumático puede impulsar un flujo de líquido a través de la cámara de reacción 212. En la realización ilustrada, la parte de la cámara de reacción 212, que tiene una altura uniforme 304, puede denominarse sección de flujo de la cámara de reacción 212. La sección de flujo se extiende entre la entrada 272 y la salida 274. Sin embargo, debe entenderse que no se requiere que la sección de flujo tenga dimensiones uniformes.

El flujo del líquido puede basarse, en parte, en las dimensiones de la sección de flujo. En algunas realizaciones, la altura 304 a lo largo de la sección de flujo es como máximo de 500 μm o 400 μm . En algunas realizaciones, la altura 304 a lo largo de la sección de flujo es como máximo de 300 μm o 200 μm . En algunas realizaciones, la altura 304 a

lo largo de la sección de flujo es como máximo de 150 μm o 100 μm . En determinadas realizaciones, la altura 304 es como máximo de 80 μm o como máximo de 70 μm . En realizaciones particulares, la altura 304 es como máximo de 60 μm o como máximo de 50 μm . Aún en realizaciones más particulares, la altura 304 es como máximo de 40 μm . Sin embargo, debe entenderse que las realizaciones no se limitan a los ejemplos proporcionados anteriormente y que la altura 304 puede ser superior a 500 μm .

También se muestra en la figura 6, la segunda superficie de cuerpo 218 del sustrato de muestra 210 está en contacto íntimo con la superficie activa 222 del bloque de control térmico 202 en el área de montaje correspondiente 242. Como se describe con mayor detalle a continuación, el control térmico el bloque 202 está configurado para permitir que la energía térmica se transfiera a través del mismo con el fin de proporcionar la energía térmica a la cámara de reacción 212 y eliminar la energía térmica de la cámara de reacción 212.

La figura 7 es una vista en despiece de un portamuestras 310 formado de acuerdo con una realización. El portamuestras 310 puede reemplazar a los portamuestras 102 (figura 1) y puede incluir componentes que son similares o idénticos a los componentes del portamuestras 200 (figura 2). Por ejemplo, el portamuestras 310 incluye un bloque de control térmico alargado 312, un espaciador de celdas opcional 314, una pluralidad de celdas de cámara 316, un conjunto de nido 318 que incluye las celdas de cámara 316 y un cuerpo de cubierta extraíble 320. Cada uno de los componentes del portamuestras están configurados para apilarse entre ellos a lo largo de un eje Z de manera similar a la descrita anteriormente con respecto al portamuestras 200.

El bloque de control térmico 312 tiene una superficie activa 322 y una superficie exterior 324 que miran en direcciones opuestas. El bloque de control térmico 312 incluye extremos de bloque primero y segundo 326, 328 en los que una longitud 330 del bloque de control térmico 312 se extiende entre ellos. La superficie activa 322 tiene una serie de áreas de montaje 332 que se distribuyen a lo largo de la longitud 330 del bloque de control térmico 312. Las celdas de cámara 316 están configuradas para estar dispuestas sobre las respectivas áreas de montaje 332.

El cuerpo de cubierta extraíble 320 está configurado para acoplarse con el bloque de control térmico 312 junto con las celdas de cámara 316 (o conjunto de nido 318) entre ellos. El bloque de control térmico 312 y las celdas de cámara 316 están conformados para formar entre ellos las correspondientes cámaras de reacción 334 (que se muestran en la figura 10). Las cámaras de reacción 334 pueden ser similares o idénticas a las cámaras de reacción 212 (figura 3). Por ejemplo, las cámaras de reacción 334 pueden tener entradas correspondientes (no mostradas) que se abren en una dirección común 338 a lo largo del eje Y hacia el exterior del portamuestras.

A diferencia del portamuestras 200 (figura 2), el portamuestras 310 incluye el conjunto de nido 318. El conjunto de nido 318 puede permitir posicionar simultáneamente las celdas de cámara 316 en las respectivas áreas de montaje 332 cuando el portamuestras 310 está ensamblado. Con este fin, el conjunto de nido 318 incluye un bastidor de nido 336 que está configurado para sostener las celdas de cámara 316. El bastidor de nido 336 puede sostener de forma flotante las celdas de cámara 316 de modo que las celdas de cámara 316 puedan moverse (por ejemplo, desplazarse) con respecto al bastidor de nido 336 cuando el conjunto de nido 318 está montado en el bloque de control térmico 312 y/o el espaciador de celdas 314. Por ejemplo, las celdas de cámara 316 pueden acoplarse con las proyecciones de alineación 340 del bloque de control térmico 312. Como el nido 318 se coloca sobre el bloque de control térmico 312 y/o el espaciador de celdas 314, las celdas de cámara 316 se pueden mover en relación con el bastidor de nido 336 y el bloque de control térmico 312 mediante las proyecciones de alineación 340.

El cuerpo de cubierta extraíble 320 puede ser similar al cuerpo de cubierta extraíble 208 (figura 2). Por ejemplo, el cuerpo de cubierta extraíble 320 se puede colocar sobre el conjunto de nido 318 y acoplarse con las celdas de cámara 316 para presionar las celdas de cámara 316 contra el espaciador de celdas 314 y/o el bloque de control térmico 312. El cuerpo de cubierta extraíble 320 puede ser asegurado al bloque de control térmico 312 para sostener las celdas de cámara 316 en las posiciones designadas entre el cuerpo de cubierta extraíble 320 y el bloque de control térmico 312. En la realización ilustrada, el cuerpo de cubierta extraíble 320 se puede asegurar al bloque de control térmico 312 utilizando pasadores de bloqueo 342.

La figura 8 es una vista en perspectiva del conjunto de nido 318. El bastidor de nido 336 tiene un lado interior 344 (que se muestra en la figura 8) y un lado exterior 346. El lado interior 344 y el lado exterior 346 miran en direcciones opuestas a lo largo del eje Z. El lado interior 344 está configurado para mirar hacia la superficie activa 322 (figura 7) cuando el conjunto de nido 318 está colocado sobre el bloque de control térmico 312 (figura 7). El bastidor de nido 336 puede tener forma de placa o bloque y definir una pluralidad de ventanas de celda 348 (mostrada en la figura 7). Cada una de las ventanas de celda 348 está alineada con una celda de cámara correspondiente 316. Las ventanas de celda 348 pueden permitir que el cuerpo de cubierta extraíble 320 (figura 7) se acople con las celdas de cámara 316.

El lado interior 344 puede incluir un espacio receptor 352 donde se ubican las celdas de cámara 316. El conjunto de nido 318 está configurado para contener cada una de las celdas de cámara 316 dentro de un espacio confinado 350 en relación con el bastidor de nido 336. Cada uno de los espacios confinados 350 representa un volumen de espacio tridimensional en el que puede ubicarse la celda de cámara 316. Los espacios confinados 350 pueden ser más grandes que el espacio ocupado por las celdas de cámara 316, de modo que cada una de las celdas de cámara 316 pueda desplazarse dentro del espacio confinado 350 correspondiente. En tales realizaciones, se puede permitir que las celdas de cámara 316 se alineen con el área de montaje 332 (figura 7) cuando el conjunto de nido 318 está acoplado

con el bloque de control térmico 312 (figura 7).

Opcionalmente, el conjunto de nido 318 puede incluir proyecciones de retención 354 que están configuradas para sujetar las celdas de cámara 316 dentro de los respectivos espacios confinados 350. En la realización ilustrada, las proyecciones de retención 354 son tornillos de fijación que tienen un extremo distal que está conformado para acoplarse con una superficie interior de montaje 356 de la celda de cámara 316. La superficie de montaje interior 356 de la celda de cámara 316 está configurada para interactuar con el sustrato de muestra 364 y/o el bloque de control térmico 312. Más específicamente, las proyecciones de retención 354 pueden incluir superficies de soporte 355 que miran hacia el lado interior 344 o la superficie interior 356 de una celda de cámara correspondiente 316. Las superficies de soporte 355 están configuradas para acoplarse con las celdas de cámara correspondientes 316 para evitar que las celdas de cámara 316 se caigan del bastidor de nido 336. Por ejemplo, cuando el lado interior 344 mira en una dirección a lo largo de la fuerza de la gravedad, las superficies de soporte 355 pueden acoplarse con las celdas de cámara 316 y sostener las celdas de cámara 316 dentro de los espacios confinados 350. Cada espacio confinado 350 puede definirse como el espacio que existe entre las proyecciones de retención opuestas 354 y las superficies del borde interior 360, 362 del lado interior 344 que se oponen entre ellas.

La figura 9 es una vista en perspectiva aislada del cuerpo de cubierta extraíble 320. El cuerpo de cubierta extraíble 320 está configurado para fijarse al bloque de control térmico 312 (figura 7) con el conjunto de nido 318 (figura 7). El cuerpo de cubierta extraíble 320 incluye una parte inferior 370 y un lado exterior 372. La parte inferior 370 está configurada para acoplarse o interactuar con el conjunto de nido 318. La parte inferior 370 puede formar un espacio receptor 376 que generalmente recibe la pluralidad de celdas de cámara 316 (figura 7). El espacio receptor 376 puede estar definido por paredes laterales 378, 380 que se extienden a lo largo del cuerpo de cubierta extraíble 320 y se oponen entre ellas con el espacio receptor 376 entre las mismas. En la realización ilustrada, las paredes laterales 378, 380 son partes del cuerpo de cubierta extraíble 320 que se doblan con respecto a una sección principal 382. Las paredes laterales 378, 380 se extienden alejándose de la sección principal 382. Sin embargo, las paredes laterales 378, 380 pueden formarse de otras maneras. Por ejemplo, las paredes laterales 378, 380 y la sección principal 382 pueden ser componentes discretos en otras realizaciones que se acoplan entre sí para formar el cuerpo de cubierta extraíble 320.

El cuerpo de cubierta extraíble 320 incluye una pluralidad de elementos de acoplamiento 374 que sobresalen de la parte inferior 370. En algunas realizaciones, la sección principal 382 puede incluir uno o más orificios de alineación 388 que tienen el tamaño y la forma para recibir las proyecciones de alineación correspondientes 341 (que se muestran en figura 7) del bloque de control térmico 312. Los elementos de acoplamiento 374 también pueden caracterizarse como brazos o patas de acoplamiento. Los elementos de acoplamiento 374 forman partes de las paredes laterales 378, 380. Los elementos de acoplamiento 374 están configurados para acoplarse directamente con el bloque de control térmico 312. Los elementos de acoplamiento 374 pueden extenderse una altura 384 alejándose de la sección principal 382. El espacio receptor 376 puede tener el tamaño y la forma necesarios para acomodar el bloque de control térmico 312 y el conjunto de nido 318.

También se muestra, el cuerpo de cubierta extraíble 320 también incluye una pluralidad de elementos de solitación 386. Los elementos de solitación 386 están acoplados y se extienden desde la sección principal 382 hacia el espacio receptor 376. Los elementos de solitación 386 están configurados para acoplarse con las celdas de cámara 316 (figura 7) y proporcionan una fuerza de solitación que presiona las celdas de cámara 316 contra el espaciador de celdas 314 (figura 7) y/o el bloque de control térmico 312 (figura 7). En un ejemplo de realización, cada una de las celdas de cámara 316 está configurada para acoplarse con dos elementos de solitación 386. En la realización ilustrada, los elementos de solitación 386 son dedos de resorte estampados y formados a partir de láminas de metal que luego se unen a la sección principal 382. Debe entenderse, sin embargo, que los elementos de solitación 386 pueden tener otras estructuras. Por ejemplo, en una realización alternativa, los dedos de resorte pueden estar estampados y formados a partir de la lámina de metal que forma la sección principal 382 y los elementos de acoplamiento 374.

La figura 10 es una vista en perspectiva del portamuestras 310 cuando está completamente ensamblado. Lo siguiente se describe con referencia a las figuras 7 y 10. Durante el proceso de ensamblaje, se proporciona el bloque de control térmico 312. Los sustratos de muestra 364 (figura 7) se colocan a lo largo de la superficie activa 322 en las áreas de montaje correspondientes 332 (figura 7). Las proyecciones de alineación 340 (figura 7) pueden facilitar el posicionamiento de los sustratos de muestra 364 sobre las áreas de montaje designadas 332. Para aquellas realizaciones que utilizan un espaciador de celdas, el espaciador de celdas 314 puede colocarse sobre la superficie activa 322 del bloque de control térmico 312 y, en algunas realizaciones, sobre partes de los sustratos de muestra 364. A medida que el espaciador de celdas 314 se coloca sobre el bloque de control térmico 312, las proyecciones de alineación 340, 341 (figura 7) pueden recibirse a través de los correspondientes orificios pasantes o aberturas 347, 349 (figura 7) del espaciador de celdas 314. Las proyecciones de alineación 340, 341 pueden facilitar la ubicación del espaciador de celdas 314 en una posición deseada en relación con el bloque de control térmico 312 y los sustratos de muestra 364.

El conjunto de nido 318 puede entonces colocarse sobre el espaciador de celdas 314 y/o el bloque de control térmico 312. Debido a que las celdas de cámara 316 (figura 7) están sujetas por el bastidor de nido 336, las celdas de cámara 316 (figura 7) son colocadas simultáneamente sobre los respectivos sustratos de muestra 364 cuando el conjunto de nido 318 está montado sobre el espaciador de celdas 314 y/o el bloque de control térmico 312. Como se describe en la presente memoria, se puede permitir que las celdas de cámara 316 se muevan dentro de los correspondientes espacios confinados 350 (figura 8) en relación con el bastidor de nido 336. A medida que se monta el conjunto de nido 318, las

proyecciones de alineación 341 pueden ser recibidas por los orificios de alineación correspondientes 349 (figura 7) del bastidor de nido 336 y acoplarse con el bastidor de nido 336 para ubicar el conjunto de nido en la posición deseada.

El cuerpo de cubierta extraíble 320 se puede colocar entonces sobre el conjunto de nido 318. A medida que el cuerpo de cubierta extraíble 320 se coloca sobre el conjunto de nido 318, los elementos de solicitud 386 (figura 9) pueden acoplarse con las celdas de cámara correspondientes 316 y presionar las celdas de cámara correspondientes 316 contra el espaciador de celdas 314 y/o el bloque de control térmico 312. El cuerpo de cubierta extraíble 320 puede luego asegurarse al bloque de control térmico 312 utilizando los pasadores de bloqueo 342. Por ejemplo, los elementos de acoplamiento 374 tienen orificios pasantes 390 que reciben los pasadores de bloqueo 342. Los pasadores de bloqueo 342 se insertan en los orificios correspondientes 345 (que se muestran en la figura 7) del bloque de control térmico 312. Cuando están completamente ensamblados como se muestra en la figura 10, el cuerpo de cubierta extraíble 320 y el bloque de control térmico 312 tienen posiciones fijas entre ellos para formar una estructura unitaria 390 que puede transportarse y colocarse, como una sola unidad, dentro de un sistema de ensayo. El portamuestras 310 puede tener una estructura similar a un sándwich con múltiples componentes del portamuestras apilados entre ellos.

Como se muestra en la figura 10, las cámaras de reacción 334 tienen salidas 392 que se abren a lo largo de un lado portador común 394. Las salidas 392 son coplanares. Las cámaras de reacción 334 también pueden tener entradas (no mostradas) que se abren a lo largo de un lado portador común 396. Las entradas también son coplanares. Cada uno de los lados portadores comunes 394, 396 puede formarse colectivamente a partir del bloque de control térmico 312, el bastidor de nido 336 y el cuerpo de cubierta extraíble 320. En particular, el lado portador 394 incluye la pared lateral 380 y el lado portador 396 incluye la pared lateral 378. Las paredes laterales 378, 380 tienen el tamaño y la forma para permitir el acceso a las entradas y salidas de las cámaras de reacción 334. En otras realizaciones, solo las entradas pueden ser accesibles para entregar los líquidos a las cámaras de reacción 334.

La figura 11 es una vista en perspectiva de un portamuestras 400 formado de acuerdo con una realización. El portamuestras 400 puede reemplazar a los portamuestras 102 (figura 1) y puede incluir componentes que son similares o idénticos a los componentes del portamuestras 200 (figura 2) o el portamuestras 310 (figura 7). Por ejemplo, el portamuestras 400 incluye un bloque de control térmico alargado 402, un espaciador de celdas opcional 404, una pluralidad de celdas de cámara 406, un conjunto de nido 408 que incluye las celdas de cámara 406 y un cuerpo de cubierta extraíble 410. Cada uno de los componentes portadores están configurados para apilarse entre ellos a lo largo de un eje Z de manera similar a la descrita anteriormente con respecto al portamuestras 200 y al portamuestras 310.

El bloque de control térmico 402 tiene una superficie activa 412 y una superficie exterior 414 que miran en direcciones opuestas. El bloque de control térmico 402 incluye extremos de bloque primero y segundo 416, 418 en los que una longitud 420 del bloque de control térmico 402 se extiende entre ellos. La superficie activa 412 tiene una serie de áreas de montaje 422 que se distribuyen a lo largo de la longitud 420 del bloque de control térmico 402. Las celdas de cámara 406 están configuradas para estar dispuestas sobre las respectivas áreas de montaje 422.

El cuerpo de cubierta extraíble 410 está configurado para acoplarse de forma giratoria con el bloque de control térmico 402. En la figura 11, el cuerpo de cubierta extraíble 410 se muestra en una posición abierta en relación con el resto (o el bloque de control térmico 402) del portamuestras 400. Cuando están en una posición cerrada, las celdas de cámara 406 o el conjunto de nido 408 pueden mantenerse entre el cuerpo de cubierta extraíble 410 y el bloque de control térmico 402. El bloque de control térmico 402 y las celdas de cámara 406 están conformadas para crear unas correspondientes cámaras de reacción 424 entre ellos. Las cámaras de reacción 424 pueden ser similares o idénticas a las cámaras de reacción descritas anteriormente. Por ejemplo, las cámaras de reacción 424 pueden tener entradas 440 y salidas correspondientes (no mostradas) que se abren en direcciones opuestas a lo largo del eje Y hacia el exterior del portamuestras 400.

El conjunto de nido 408 incluye un bastidor de nido 426 que está configurado para sostener las celdas de cámara 406. El bastidor de nido 426 puede sostener de forma flotante las celdas de cámara 406 de tal modo que las celdas de cámara 406 puedan moverse (por ejemplo, cambiar) en relación con el bastidor de nido 426 ya que el conjunto de nido 408 está montado en el bloque de control térmico 402 y/o el espaciador de celdas 404. Para este fin, el bastidor de nido 426 puede incluir un cuerpo de bastidor 430 y una guía de celda 432 que está acoplada con el cuerpo de bastidor 430. Opcionalmente, el cuerpo de bastidor 430 se puede estampar y formar a partir de chapa y la guía de celda 432 se puede moldear a partir de plástico. El cuerpo de bastidor 430 forma ventanas 434 que brindan acceso a las celdas de cámara 406. Por ejemplo, los elementos de solicitud (no mostrados) del cuerpo de cubierta extraíble 410 pueden acoplarse con las celdas de cámara 406 a través de las ventanas 434. La guía de celda 432 está configurada para contener las celdas de cámara 406 de manera que las celdas de cámara 406 se colocan entre la guía de celda 432 y el cuerpo de bastidor 430. Con este fin, la guía de celda 432 puede incluir un marco (no mostrado) que se coloca debajo del cuerpo de bastidor 430. Más específicamente, el marco puede incluir paredes laterales y proyecciones que tienen superficies de soporte (no mostradas) que forman, con el cuerpo de bastidor 430, espacios confinados para las celdas de cámara respectivas 406. Los espacios confinados pueden ser similares a los espacios confinados 350 (figura 8).

El cuerpo de cubierta extraíble 410 se puede colocar sobre el conjunto de nido 408 y acoplarse con las celdas de cámara 406 para presionar las celdas de cámara 406 contra el espaciador de celdas 404 y/o el bloque de control térmico 402. El cuerpo de cubierta extraíble 410 se puede asegurar al bloque de control térmico 402 usando un conjunto de pestillo 436 cuando el cuerpo de cubierta extraíble 410 está en la posición cerrada. El cuerpo de cubierta

extraíble 410 puede contener las celdas de cámara 406 en posiciones designadas entre el cuerpo de cubierta extraíble 410 y el bloque de control térmico 402 cuando está en la posición cerrada.

La figura 12 es una vista superior en perspectiva del portamuestras 400. Como se muestra, el bloque de control térmico 402 puede incluir una primera extensión de cuerpo 442 y una segunda extensión de cuerpo 444 que tienen unas respectivas longitudes de segmento 443, 445. El bloque de control térmico 402 puede tener una sección principal 446 que se extiende entre la primera y la segunda extensión de cuerpo 442, 444. La sección principal 446 puede incluir las áreas de montaje 422 (figura 11) y la interfaz con el conjunto de nido 408.

En la realización ilustrada, la longitud de segmento 443 es mayor que la longitud de segmento 445. La primera extensión de cuerpo 442 puede representar una parte del bloque de control térmico 402 que está configurado para acoplarse con un módulo térmico (no mostrado), como el módulo térmico módulo 510 que se muestra en la figura 17. Por ejemplo, el módulo térmico puede ser parte de un sistema de ensayo y puede interactuar con la superficie activa 412 a lo largo de la primera extensión de cuerpo 442 cuando el portamuestras 400 se carga en el sistema de ensayo. Alternativamente, el portamuestras 400 puede incluir el módulo térmico acoplado con la primera extensión de cuerpo 442. En tales realizaciones, el módulo térmico puede formar parte de la estructura unitaria del portamuestras 400.

La segunda extensión de cuerpo 444 puede tener el tamaño y la forma necesarios para acoplarse con una superficie de sensor de un sensor de temperatura (no mostrado), como el sensor de temperatura 514 que se muestra en la figura 17. Similar al módulo térmico, el sensor de temperatura puede ser parte de un ensayo y puede interactuar con la superficie activa 412 a lo largo de la segunda extensión de cuerpo 444 cuando el portamuestras 400 se carga en el sistema de ensayo. Alternativamente, el portamuestras 400 puede incluir el sensor de temperatura acoplado con la segunda extensión de cuerpo 444. En tales realizaciones, el sensor de temperatura puede formar parte de la estructura unitaria del portamuestras 400. El sensor de temperatura está configurado para determinar una temperatura del bloque de control térmico 402 que es controlado por el módulo térmico. Conociendo la temperatura del bloque de control térmico 402, se puede estimar o extrapolar la temperatura de las cámaras de reacción 424.

La figura 13 es una vista en perspectiva inferior del portamuestras 400 que tiene una placa base 450 colocada a lo largo de la parte inferior del bloque de control térmico 402, y la figura 14 es una vista en perspectiva inferior del portamuestras 400 con la placa base 450 retirada. La placa base 450 puede funcionar como una cubierta protectora que aísla los canales 452 (figura 14) del bloque de control térmico 402 del exterior del portamuestras 400. La placa base 450 puede comprender un material aislante, tal como espuma, que impide la transferencia de energía térmica al exterior.

Como se muestra en la figura 14, los canales 452 se extienden a través del bloque de control térmico 402 a lo largo de la longitud 420 del bloque de control térmico 402. Los canales 452 están configurados para acelerar la transferencia de energía térmica hacia o desde las áreas de montaje 422 (figura 11) y, en particular, las cámaras de reacción 424 (figura 11). Más específicamente, los canales 452 están configurados para acelerar la transferencia de energía térmica en relación con un bloque continuo de material (por ejemplo, un bloque térmico).

En la realización ilustrada, el bloque de control térmico 402 incluye siete (7) canales 452 que se distribuyen a lo ancho 454 del bloque de control térmico 402. En otras realizaciones, el bloque de control térmico 402 puede incluir menos canales 452 (por ejemplo, tal como uno, dos, tres, cuatro canales, etc.) o puede incluir más canales 452. En la realización ilustrada, los canales 452 se extienden sustancialmente a lo largo de toda la longitud 420. Los canales 452 pueden extenderse a través de las extensiones primera y segunda de cuerpo 442, 444 y la sección principal 446. En otras realizaciones, los canales 452 pueden extenderse menos que sustancialmente toda la longitud 420.

La figura 15 es una sección transversal del portamuestras 400. En la realización ilustrada, el bloque de control térmico 402 incluye tuberías de calor 460 que están dispuestas dentro de los canales correspondientes 452. Las tuberías de calor 460 pueden incluir un material que se utiliza para la conducción de calor. La placa base 450 sujeta las tuberías de calor 460 dentro de los canales 452. En algunas realizaciones, se puede depositar un adhesivo termoconductor (no mostrado) en los canales 452 para facilitar la fijación en ellos de las tuberías de calor 460. Las tuberías de calor 460 están configuradas para acelerar la transferencia de energía térmica a lo largo de la longitud 420 (figura 11) del bloque de control térmico 402. En realizaciones particulares, las tuberías de calor 460 están configuradas para absorber energía térmica (por ejemplo, calor) que se genera por un módulo térmico (no mostrado) a lo largo de la primera extensión de cuerpo 442 (figura 12) y transferir la energía térmica a la sección principal 446. La energía térmica puede luego transferirse a las áreas de montaje 422 (figura 11) y, en consecuencia, a las cámaras de reacción 424 (figura 11).

De manera similar, los canales 452 y los conductos de calor 460 pueden usarse para transferir energía térmica lejos de las cámaras de reacción 424. Por ejemplo, el módulo térmico puede incluir un aparato de enfriamiento, tal como un disipador de calor y/o un ventilador, que elimina la energía térmica de las primeras extensiones de cuerpo 442 hacia el exterior del portamuestras 400. A medida que la energía térmica en la primera extensión de cuerpo 442 se elimina hacia el exterior, la energía térmica dentro de las cámaras de reacción 424 puede absorberse y transferirse a través de los canales 452 y/o tuberías de calor 460 a la primera extensión de cuerpo 442 donde la energía térmica se transfiere al exterior.

En una realización alternativa, las aberturas para los canales 452 (o las tuberías de calor 460) que se muestran en la figura 15 pueden representar lumbreras para los canales 452 (o las tuberías de calor 460). Los canales 452 (o las

tuberías de calor 460) pueden estar configuradas para dirigir un fluido de trabajo dentro y fuera del bloque de control térmico 402. Por ejemplo, el bloque de control térmico 402 puede tener una lumbrera de entrada que recibe el líquido de trabajo de un suministro exterior, tal como el del sistema de ensayo, y una lumbrera de salida que permite que el líquido de trabajo salga del bloque de control térmico. El sistema de ensayo puede hacer circular el líquido de trabajo a través de los canales 452 y/o las tuberías de calor 460 para controlar la temperatura de las cámaras de reacción. Las lumbreras de entrada y salida pueden abrirse hacia el exterior del portamuestras y estar configuradas para acoplarse fluidamente con boquillas o tubos del sistema de ensayo. En tales realizaciones, el sistema de ensayo puede bombear el líquido de trabajo a través del bloque de control térmico 402. El sistema de ensayo puede controlar la temperatura del líquido de trabajo.

La figura 16 es una ilustración de la parte inferior de un bloque de control térmico 470 con la placa base retirada. Como se muestra, el bloque de control térmico 470 incluye canales 472 que se extienden por toda la longitud 474 del bloque de control térmico 470. Los canales 472 incluyen tuberías de calor 476 dispuestas en ellos. Las tuberías de calor 476 se extienden menos que la longitud 474 del bloque de control térmico 470.

La figura 17 es una vista en perspectiva de un portamuestras 500 formado de acuerdo con una realización. El portamuestras 500 puede ser casi idéntico al portamuestras 400 (figura 11). Por ejemplo, el portamuestras 500 incluye un bloque de control térmico alargado 502, un espaciador de celdas 504, una pluralidad de celdas de cámara 506 y un conjunto de nido 508 que incluye las celdas de cámara 506. El conjunto de nido 508 está montado sobre el bloque de control 502 en la figura 17. Aunque el portamuestras 500 no incluye un cuerpo de cubierta extraíble en la figura 17, el portamuestras 500 puede incluir un cuerpo de cubierta extraíble. Alternativamente, el conjunto de nido 508 también puede funcionar como un cuerpo de cubierta extraíble que mantiene las celdas de cámara 506 en las posiciones designadas.

El portamuestras 500 también incluye un módulo térmico 510 que está acoplado con el bloque de control térmico 502 en una primera extensión de cuerpo 512 y un sensor de temperatura 514 que está acoplado con el bloque de control térmico 502 en una segunda extensión de cuerpo 516. El módulo 510 y el sensor de temperatura 514 pueden formar parte de la estructura unitaria del portamuestras 500. Por ejemplo, el módulo térmico 510 y el sensor de temperatura 514 pueden acoplarse directamente y en posiciones fijas con respecto al bloque de control térmico 502.

Como se muestra, el módulo térmico 510 incluye un calentador 518 y un aparato de enfriamiento 524. En la realización ilustrada, el calentador 518 es un calentador plano que incluye una película 520 acoplada con el bloque de control térmico 502 y una hoja conductora 522 dispuesta dentro del película 520. La hoja conductora 522 puede generar energía térmica (es decir, calor) que luego es absorbida por el bloque de control térmico 502 y transferida a las áreas de montaje. En la realización ilustrada, el aparato de enfriamiento 524 comprende un ventilador. Aunque la realización ilustrada muestra un calentador plano y un ventilador como el calentador 518 y el aparato de enfriamiento 524, respectivamente, se contempla que se pueden implementar otros calentadores y aparatos de enfriamiento en otras realizaciones.

Las figuras 18 y 19 ilustran vistas en perspectiva de un portamuestras 530 formado de acuerdo con una realización. El portamuestras 530 puede ser similar a otros portamuestras expuestos en la presente memoria. Por ejemplo, el portamuestras 530 incluye un bloque de control térmico alargado 532, un espaciador de celdas 534, una pluralidad de celdas de cámara 536 y un conjunto de nido 538 que incluye las celdas de cámara 536. El conjunto de nido 538 está montado en el soporte bloque de control térmico 532 en la figura 18 y colocado lejos del bloque de control térmico 532 en la figura 19. Como se muestra en la figura 19, el portamuestras 530 incluye sustratos de muestra 539 que están colocados en las áreas de montaje respectivas 552 a lo largo de una superficie activa 542 del bloque de control térmico 532.

En la realización ilustrada, el conjunto de nido 538 funciona como un cuerpo de cubierta extraíble que mantiene las celdas de cámara 536 en las posiciones designadas. Por ejemplo, el conjunto de nido 538 puede asegurarse al bloque de control térmico 532 cuando el portamuestras 530 está completamente ensamblado. En realizaciones alternativas, se puede usar un cuerpo de cubierta extraíble separado para asegurar el conjunto de nido 538 al bloque de control térmico 532.

Como se muestra, el portamuestras 500 no incluye extensiones de cuerpo para acoplarse con un módulo térmico y/o un sensor de temperatura. En tales realizaciones, el módulo térmico y el sensor de temperatura pueden ser partes de un sistema de ensayo que se acopla con el bloque de control térmico 532 cuando el portamuestras 500 se carga en el sistema de ensayo. Alternativamente, el portamuestras 500 puede incluir el módulo térmico y/o el sensor de temperatura.

Las figuras 20 y 21 son vistas ampliadas de una parte del bloque de control térmico 532 con el espaciador de celdas 534 (figura 19) retirado. Como se muestra, las áreas de montaje 552 pueden estar definidas por la superficie activa 542. Más específicamente, la superficie activa 542 puede estar conformada (por ejemplo, moldeada, troquelada y similares) para incluir características de alineación 544. En la realización ilustrada, las características de alineación 544 son crestas o mesetas que forman paredes de características 546. Las paredes de características 546 definen pistas (o rebajos) 548 que están dimensionadas y conformadas para recibir los sustratos de muestra 539. Similar a los otros portamuestras descritos en la presente memoria, el bloque de control térmico 532 puede tener forma para incluir rebajos 550, 551 a lo largo de un borde del bloque de control térmico 532. Los rebajos 550, 551 pueden definir parcialmente, o estar ubicados cerca de, las entradas/salidas de las cámaras de reacción (no mostradas).

La figura 22 es una vista en despiece de un módulo térmico 560 formado de acuerdo con una realización que puede usarse con uno o más portamuestras y/o sistemas de análisis. En la realización ilustrada, el módulo térmico 560 incluye un esparcidor de calor 562, un calentador plano 564, un ventilador de enfriamiento 566 y un conducto de enfriamiento 568. El esparcidor de calor 562 puede ser similar a un bloque de control térmico y comprender una pieza continua de material que no tiene canales o, alternativamente, incluye canales que se extienden a través del mismo. El esparcidor de calor 562 está dimensionado y conformado para interconectarse con un bloque de control térmico (no mostrado) de un portamuestras o acoplarse con él. Para realizaciones en las que el módulo térmico es parte del portamuestras, el esparcidor de calor 562 se puede fijar al bloque de control térmico utilizando, por ejemplo, un adhesivo termoconductor. En realizaciones alternativas, el módulo térmico 560 no incluye un disipador de calor. En su lugar, el calentador plano 564 puede acoplarse directamente con el bloque de control térmico. Para realizaciones en las que el módulo térmico forma parte del sistema de ensayo, el esparcidor de calor 562 tiene una superficie de transferencia térmica 563 que está configurada para formar una interfaz separable con un portamuestras. La superficie de transferencia térmica 563 puede acoplarse íntimamente con el portamuestras para transferir energía térmica entre ellos.

El calentador plano 564 incluye una película 570 que está configurada para acoplarse con el esparcidor de calor 562 y una hoja conductora 572 dispuesta dentro de la película 570. En la realización ilustrada, la hoja conductora 572 incluye una o más pistas conductoras 576 que se extienden a lo largo de un camino tortuoso a través de la película 570. Los rastros conductores 576 están eléctricamente acoplados con los contactos eléctricos 580, 582 (por ejemplo, almohadillas de contacto) del calentador plano 564. Los contactos eléctricos 580, 582 pueden estar expuestos al exterior y están configurados para acoplarse con los contactos eléctricos correspondientes (no mostrados) de un sistema de ensayo. La hoja conductora 572 genera energía térmica (es decir, calor) que luego es absorbida por el esparcidor de calor 562 y transferida a un bloque de control térmico (no mostrado).

En la realización ilustrada, el ventilador de enfriamiento 566 y el conducto 568 forman un aparato de enfriamiento 584 que está configurado para absorber energía térmica y disipar la energía térmica en el exterior del portamuestras o el sistema de ensayo. Por ejemplo, cuando se le indica al módulo térmico 560 que enfríe el portamuestras (o elimine la energía térmica del portamuestras), el calentador plano 564 puede desactivarse y el ventilador de enfriamiento 566 puede activarse para generar un vacío y expulsar el aire de una superficie 565 del calentador plano 564. En tales realizaciones, la energía térmica dentro del portamuestras puede transferirse a través del esparcidor de calor 562 y del calentador plano desactivado 564 para eliminar la energía térmica del portamuestras.

En algunas realizaciones, el módulo térmico 560 puede incluir un circuito 595 para operar selectivamente el módulo térmico 560. El circuito 595 puede acoplarse operativamente con el ventilador de enfriamiento 566 y acoplarse operativamente con el calentador plano 564. Por ejemplo, el circuito 595 puede incluir un controlador (por ejemplo, procesador) y configurarse para (por ejemplo, programarse para) aumentar o disminuir la cantidad de energía térmica en función de la información del sensor de temperatura. En otras realizaciones, el circuito 595 está acoplado con una antena del módulo térmico 560 y recibe instrucciones de una fuente remota (por ejemplo, el sistema de ensayo) para subir o bajar selectivamente la temperatura dentro de las cámaras de reacción. Aún en otras realizaciones, el módulo térmico 560 solo opera en dos estados separados (por ejemplo, un estado activado y un estado desactivado). El estado activado puede ocurrir cuando se entrega energía eléctrica al módulo térmico 560. El estado desactivado puede ocurrir cuando no se entrega energía eléctrica al módulo térmico 560. La energía eléctrica se puede entregar a través de los contactos eléctricos 580, 582. Alternativamente, la energía eléctrica puede ser entregada de forma inalámbrica (por ejemplo, a través de bobinas conductoras).

Las figuras 23 y 24 son vistas en perspectiva de un chasis de sistema 600. El chasis de sistema 600 incluye un cuerpo de chasis 602, una pluralidad de módulos térmicos 604 (figura 23) y una pluralidad de sensores de temperatura 606 (figura 23). En la figura 23, el cuerpo de chasis 602 se muestra en línea de trazos para que los módulos térmicos 604 y los sensores de temperatura 606 puedan verse más claramente.

Con respecto a la figura 23, el cuerpo de chasis 602 tiene una longitud (o primera dimensión) 610, un ancho (o segunda dimensión) 612 y una altura (o tercera dimensión) 614. El cuerpo de chasis 602 incluye un primer extremo o cara de chasis 616 y un segundo extremo o cara 618 de chasis opuesto. El cuerpo de chasis 602 también tiene un lado de carga 620 que se extiende entre el primer y el segundo extremo de chasis 616, 618. En la realización ilustrada, el lado de carga 620 forma una parte superior del cuerpo de chasis 602. El cuerpo de chasis 602 también incluye lados opuestos del cuerpo 622, 624. Los extremos primero y segundo de chasis 616, 618 se extienden entre los lados de cuerpo 622, 624.

El cuerpo de chasis 602 está configurado para recibir portamuestras, tales como los portamuestras descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el cuerpo de chasis 602 puede incluir una pluralidad de ranuras portadoras alargadas 630 que se extienden entre los lados del cuerpo 622, 624. Las ranuras portadoras 630 pueden abrirse a lo largo del lado de carga 620 de modo que los portamuestras estén configurados para insertarse en ranuras portadoras 630 a través del lado de carga 620. Las ranuras portadoras 630 pueden tener un tamaño y una forma relativos a los portamuestras de modo que los portamuestras se mantengan en posiciones sustancialmente fijas durante un protocolo de ensayo.

En la realización ilustrada, cada una de las ranuras portadoras 630 incluye una primera región de ranura 632 y una segunda región de ranura 634. Como se muestra, las regiones de ranuras primera y segunda 632, 634 están separadas por un espacio de ranura 636. Colectivamente, los espacios de ranura 636 forman un espacio abierto 638

del cuerpo de chasis 602. El espacio de ranura 636 está configurado para recibir una sección principal del portamuestras (por ejemplo, la parte que incluye las celdas de cámara) y las regiones de ranuras primera y segunda 632, 634 están configuradas para recibir las respectivas partes extremas del portamuestras.

Como se muestra en la figura 23, los sensores de temperatura 606 están configurados para interactuar operativamente con los portamuestras correspondientes dentro de las primeras regiones de ranuras 632. Más específicamente, los sensores de temperatura 606 pueden acoplarse con el cuerpo de chasis 602 y colocarse de tal manera que una superficie de sensor 640 se acopla con el portamuestras cuando el portamuestras se coloca dentro de la primera región de ranura 632. El sensor de temperatura 606 puede comunicarse con un controlador (no mostrado) del sistema de ensayo de forma inalámbrica o a través de vías conductoras (no mostradas).

También mostrados en la figura 23, los módulos térmicos 604 están configurados para interactuar operativamente con los portamuestras correspondientes dentro de las segundas regiones de ranuras 634. Por ejemplo, el cuerpo de chasis 602 puede formar una cavidad que está configurada para recibir el módulo térmico 604. Los módulos térmicos 604 se colocan de tal manera que una superficie de transferencia térmica se acopla con el portamuestras cuando el portamuestras se coloca dentro de la ranura correspondiente del portamuestras 630. El módulo térmico 604 puede comunicarse con un controlador (no mostrado) del sistema de ensayo de forma inalámbrica o a través de caminos conductores (no mostrados). Como se muestra en la figura 24, el cuerpo de chasis 602 puede incluir rejillas de ventilación 662 que están en comunicación de flujo con los ventiladores de enfriamiento correspondientes 660 (figura 23) de los módulos térmicos 604. El aire puede salir de las rejillas de ventilación 662 hacia el exterior del chasis de sistema 600.

En la realización ilustrada, el chasis de sistema 600 incluye una pluralidad de sensores de temperatura 606 y una pluralidad de módulos térmicos 604. Los sensores de temperatura 606 y los módulos térmicos 604 pueden estar en una relación de uno a uno de modo que cada sensor de temperatura 606 está alineado o asociado con solo un único módulo térmico respectivo 604 y viceversa. En otras realizaciones, sin embargo, dos o más sensores de temperatura 606 pueden estar alineados o asociados con un solo módulo térmico 604. En otras realizaciones, dos o más módulos térmicos 604 pueden estar asociados con un solo sensor de temperatura 606. Aún en otras realizaciones, el chasis de sistema 600 no incluye al menos uno del sensor de temperatura 606 o el módulo térmico 604. En tales realizaciones, el portamuestras puede incluir el sensor de temperatura y/o el módulo térmico. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el sistema de ensayo, incluido el portamuestras, puede no utilizar un sensor de temperatura y/o un módulo térmico.

Como se muestra, cada sensor de temperatura 606 está separado del módulo térmico asociado por una distancia operativa 658. La distancia operativa 658 está dimensionada para permitir que existan múltiples cámaras de reacción del portamuestras correspondiente entre el módulo térmico 604 y el sensor de temperatura 606. Más específicamente, la energía térmica está configurada para transferirse desde el módulo térmico 604 al sensor de temperatura asociado 606 a través del portamuestras y, en consecuencia, cerca de las cámaras de reacción.

En algunas realizaciones, las ranuras portadoras 630 pueden tener el tamaño y la forma en relación con los portamuestras para sujetar los portamuestras en las orientaciones designadas. Por ejemplo, el lado de carga 620 coincide con un plano de carga 650. Las ranuras portadoras 630 están configuradas para sostener los portamuestras en un ángulo no ortogonal 652 con respecto al plano de carga 650. El ángulo no ortogonal 652 puede basarse en un flujo deseado de los líquidos a través de las celdas de cámara. El ángulo no ortogonal 652 puede estar, por ejemplo, entre 60° y 85°.

En la realización ilustrada, el cuerpo de chasis 602 incluye un depósito 654 que está colocado debajo del espacio abierto 638. El depósito 654 está configurado para recibir líquidos que salen de los portamuestras o, más específicamente, que salen de las celdas de cámara de los portamuestras. El depósito 654 puede estar en comunicación de flujo con una salida (no mostrada) que está en comunicación de flujo con un depósito de residuos (no mostrado). El depósito 654 también se muestra en la figura 24.

La figura 25 es una vista en perspectiva del chasis de sistema 600 que tiene los portamuestras 670 colocados dentro de las correspondientes ranuras de portamuestras 630. Como se muestra, cada uno de los portamuestras 670 tiene una pluralidad de entradas 672 que son sustancialmente coplanares con las entradas 672 de los otros portamuestras 670. Durante un protocolo de ensayo, un brazo robótico (no mostrado) de un sistema de ensayo (no mostrado) puede administrar líquidos a cada una de las entradas 672. Se puede permitir que los líquidos drenen a través de las cámaras de reacción correspondientes y se depositen en el depósito 654. Los sensores de temperatura 606 y los módulos térmicos 604 pueden comunicarse con un controlador (no mostrado) del sistema de ensayo. El controlador puede dar instrucciones a los módulos térmicos 604 u otros componentes del sistema de ensayo (por ejemplo, el brazo robótico) para operar de acuerdo con ciertas instrucciones que se basan en la temperatura detectada por los sensores de temperatura. La temperatura detectada por los sensores de temperatura puede ser indicativa de la temperatura experimentada dentro de las cámaras de reacción.

En algunas realizaciones, el chasis de sistema 600 puede incluir una fuente de alimentación 680 (que se muestra en la figura 24) que está configurada para proporcionar energía eléctrica al portamuestras 670. Por ejemplo, la fuente de alimentación 680 puede incluir contactos eléctricos que están expuestos a las ranuras portadoras 630 y están configurados para acoplarse con los contactos correspondientes del portamuestras 670. Más específicamente, el módulo térmico 604 puede incluir contactos eléctricos que están expuestos al exterior del portamuestras 670. Los

contactos eléctricos del módulo térmico 604 pueden acoplarse con los contactos eléctricos 680 del chasis de sistema 600. La corriente recibida a través de los contactos eléctricos puede proporcionar la energía eléctrica para activar el módulo térmico 604 y proporcionar la energía térmica a las cámaras de reacción.

En otras realizaciones, la fuente de alimentación 680 puede ser una bobina conductora que está configurada para generar un campo magnético con el fin de inducir energía eléctrica en una bobina correspondiente del módulo térmico 604. Como tal, los módulos térmicos 604 pueden alimentarse a través de transferencia de energía inalámbrica (tecnología WPT). En tales realizaciones, el chasis de sistema 600 y los portamuestras 670 pueden no tener superficies eléctricas que estén expuestas al entorno circundante.

La figura 26 es una ilustración de un subconjunto portador 680 que incluye un bloque de control térmico 682 y un módulo térmico 684. Como se muestra, el módulo térmico 684 incluye un aparato de enfriamiento 686 que tiene un ventilador de enfriamiento 688 y un disipador de calor 690. El disipador de calor 690 está acoplado directamente con un calentador plano 692 del módulo térmico 684 que, a su vez, está acoplado térmicamente con el bloque de control térmico 682. El calentador plano 692 puede acoplarse térmicamente con el bloque de control térmico 682 a través de un esparcador de calor 694. Alternativamente, el calentador plano 692 puede acoplarse directamente con el bloque de control térmico 682 a través de un adhesivo conductor.

La figura 27 es una vista en despiece de un sistema de ensayo 700 formado de acuerdo con una realización. El sistema de ensayo 700 puede incluir componentes que son similares a los componentes del sistema de ensayo 100 y/o los portamuestras descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el sistema de ensayo 700 incluye un bloque de control térmico 702 que tiene una superficie activa 704. La superficie activa 704 incluye una serie de áreas de montaje 706 distribuidas a lo largo de la misma. Cada una de las áreas de montaje 706 está configurada para tener un sustrato de muestra 708 correspondiente posicionado sobre ella. En algunas realizaciones, las áreas de montaje 706 están determinadas por características definidas físicamente de la superficie activa 704 y/o por elementos físicos que están asegurados al bloque de control térmico 702. En otras realizaciones, la superficie activa 704 es una superficie plana que está vacía de elementos físicos que definen las áreas de montaje 706. El bloque de control térmico 702 se puede colocar en un escenario o plataforma 703 del sistema de ensayo 700. En la realización ilustrada, el escenario 703 forma parte de un sistema de alojamiento 705 que encierra múltiples componentes (por ejemplo, componentes térmicos, eléctricos, fluidicos) del sistema de ensayo 700.

El sistema de ensayo 700 también incluye un subconjunto de sistema 710 que está configurado para apilarse sobre la superficie activa 704 con el fin de formar cámaras de reacción (no mostradas) a lo largo de los sustratos de muestra 708. Por ejemplo, en la realización ilustrada, el subconjunto de sistema 710 incluye un espaciador de celdas 712, una pluralidad de celdas de cámara 714, una placa de ramal 716 y un cuerpo de cubierta extraíble 718. Sin embargo, las realizaciones alternativas pueden tener un número y/o disposición de componentes diferentes. Por ejemplo, la placa de ramal 716 y el cuerpo de cubierta extraíble 718 pueden combinarse en un solo componente que tenga las características operativas de la placa de ramal 716 y el cuerpo de cubierta extraíble 718 descritos en la presente memoria. Como otro ejemplo, el espaciador de celdas 712 no puede usarse en otras realizaciones.

Cada una de las celdas de cámara 714 está configurada para estar dispuesta sobre un área de montaje respectiva 706 de la serie de áreas de montaje 706 con el sustrato de muestra correspondiente 708 entre el área de montaje respectiva 706 y la celda de cámara respectiva 714. La placa de ramal 716 y/o el cuerpo de cubierta extraíble 718 están configurados para acoplarse con el bloque de control térmico 702 junto con las celdas de cámara 714 entre ellos. El bloque de control térmico 702 y las celdas de cámara 714 están configurados para formar las cámaras de reacción correspondientes entre las celdas de cámara 714 y los sustratos de muestra 708. En la realización ilustrada, el espaciador de celdas 712 puede habilitar un espacio entre la celda de cámara 714 y el respectivo sustrato de muestra 708. El hueco puede formar una parte de la cámara de reacción.

El sistema de ensayo 700 también incluye una red fluidica 724 que incluye al menos una línea de entrada 726 (por ejemplo, un tubo flexible) y al menos una línea de salida 728 que están configuradas para estar en comunicación de flujo con las cámaras de reacción. Cada línea de entrada 726 está configurada para recibir un fluido (por ejemplo, líquido o gas) desde una fuente 729 y proporcionar el fluido a la cámara de reacción correspondiente. Cada línea de salida 728 está configurada para recibir el fluido de la cámara de reacción correspondiente y proporcionar el fluido, por ejemplo, a un depósito de desechos. En la realización ilustrada, la red fluidica 724 incluye una pluralidad de líneas de entrada 726 y una pluralidad de líneas de salida 728. Cada línea de entrada 726 está configurada para estar en comunicación de flujo con solo una única cámara de reacción, y cada línea de salida 728 está configurada para estar en comunicación de flujo con una sola cámara de reacción. Debe entenderse, sin embargo, que dos o más líneas de entrada 726 pueden estar en comunicación de flujo con una sola cámara de reacción y/o dos o más líneas de salida 728 pueden estar en comunicación de flujo con una sola cámara de reacción. En otras realizaciones, una sola línea de entrada 726 puede estar en comunicación de flujo con múltiples cámaras de reacción y/o una sola línea de salida 728 puede estar en comunicación de flujo con múltiples cámaras de reacción.

El sistema de ensayo 700 también puede incluir un sistema informático (generalmente denominado 730), que puede ser similar o idéntico al sistema informático 140 (figura 1A). Por ejemplo, el sistema informático 730 puede tener un controlador del sistema (no mostrado), que puede ser similar o idéntico al controlador de sistema 142 (figura 1A), y puede controlar el funcionamiento de diferentes componentes del sistema de ensayo 700. En particular, el controlador

del sistema puede controlar el funcionamiento de uno o más calentadores (no mostrados) que están en comunicación térmica con el bloque de control térmico 702 para controlar la temperatura experimentada dentro de las cámaras de reacción. El controlador del sistema también puede controlar una o más bombas (no mostradas) para administrar los fluidos a las cámaras de reacción. Los protocolos ejemplares que puede realizar el sistema de ensayo 700 incluyen ISH, FISH e IHC.

La figura 28 es una vista en perspectiva del bloque de control térmico 702 y el subconjunto de sistema 710 cuando el sistema de ensayo 700 (figura 1) está operativo. Como se muestra, el sistema de ensayo 700 también puede incluir un mecanismo de abrazadera 720 para asegurar el subconjunto de sistema al bloque de control térmico 702. En la realización ilustrada, el mecanismo de abrazadera 720 incluye un par de pestillos 722 que están acoplados con extremos opuestos del cuerpo de cubierta extraíble 718. Los pestillos 722 están configurados para acoplarse con los ganchos 719 que están asegurados al bloque de control térmico 702. Los pestillos 722 pueden sujetar los ganchos 719 para presionar el subconjunto de sistema 710 o el cuerpo de cubierta extraíble 718 contra el bloque de control térmico 702 junto con las celdas de cámara 714 (figura 27) entre ellos. Como se muestra, el cuerpo de cubierta extraíble 718 incluye pasadizos 732 que reciben las líneas de entrada 726 de la red fluidica 724.

En la realización ilustrada, el mecanismo de abrazadera 720 mueve el cuerpo de cubierta extraíble 718, lo que hace que el cuerpo de cubierta extraíble 718 se acople y presione la placa de ramal 716 (figura 27) hacia el bloque de control térmico 702. La placa de ramal 716 se acopla y presiona las celdas de cámara 714 contra el bloque de control térmico 702 y/o el espaciador de celdas 712. Como tal, el subconjunto de sistema 710 puede sellar eficazmente las cámaras de reacción e impedir las fugas de las cámaras de reacción. El subconjunto de sistema ejemplar 710 que se muestra en la figura 28, sin embargo, es solo una realización. En realizaciones alternativas, el cuerpo de cubierta extraíble 218 puede ser o incluir la placa de ramal 716 de modo que el mecanismo de abrazadera 720 se acople directamente con la placa de ramal 716.

La figura 29 es una vista despiezada de al menos una parte del subconjunto de sistema 710 en relación con el bloque de control térmico 702. Como se muestra, la superficie activa 704 del bloque de control térmico 702 puede estar conformada para incluir características de alineación 740. Las características de alineación 740 pueden ser crestas que forman una pista o rebajo 742 que recibe un sustrato de muestra correspondiente 708. Cada pista 742 puede incluir un área de montaje correspondiente 706 de la superficie activa 704. La pista 742 puede tener una forma relativa al sustrato de muestra 708 para formar un ajuste ceñido con el sustrato de muestra 708. Además de las características de alineación 740, una pluralidad de proyecciones de alineación 744 (por ejemplo, postes) se pueden asegurar y proyectar desde la superficie activa 704. Las proyecciones de alineación 744 pueden facilitar la ubicación de los sustratos de muestra 708 en las áreas de montaje 706. Las proyecciones de alineación 744 también pueden facilitar la alineación del espaciador de celdas 712, las celdas de cámara 714 y, opcionalmente, la placa del ramal 716 con respecto a los otros componentes.

Como se muestra en la figura 29, cada una de las celdas de cámara 714 tiene un primer y un segundo extremo de celda 746, 748 y bordes laterales opuestos 750, 752. Los bordes laterales 750, 752 pueden formar características de alineación 754 (por ejemplo, rebajos) que están configurados para encajar las proyecciones de alineación 744. Cada una de las celdas de cámara 714 puede incluir canales 756 que se extienden entre los lados anchos opuestos de la celda de cámara 714. En la realización ilustrada, una pluralidad de los canales 756 está ubicada cerca del primer extremo de celda 746 y una pluralidad de los canales 756 están ubicados cerca del segundo extremo de celda 748. Los canales 756 están configurados para alinearse con los canales 758 de la placa de ramal 716, que están en comunicación de flujo con las líneas de entrada 726 correspondientes o las líneas de salida correspondientes 728. Cuando los canales 756 están alineados con los canales correspondientes 758, las líneas de entrada 726 y las líneas de salida 728 pueden tener acceso fluidico a las cámaras de reacción. Aunque los canales 758 parecen estar en el lado superior de la placa de ramal 716 en la figura 29, los canales 758 están ubicados a lo largo del lado inferior, que interactúa con las celdas de cámara 714.

Para preparar y/o analizar los sustratos de muestra 708, los sustratos de muestra 708 pueden colocarse en las áreas de montaje designadas 706. El espaciador de celdas 712 puede luego colocarse sobre la superficie activa 704 y los sustratos de muestra 708 de manera que los sustratos de muestra 708 están alineados con las ventanas 760 del espaciador de celdas 712. Las celdas de cámara 714 se pueden colocar sobre las áreas de montaje 706 y las celdas de cámara 714. Cada cámara de reacción puede estar definida por el sustrato de muestra correspondiente 708, el espaciador de celdas 712 y la celda de cámara correspondiente 714. Los canales 756 pueden proporcionar acceso fluidico a las cámaras de reacción.

En algunas realizaciones, diversos componentes del sistema de ensayo 700 pueden combinarse para formar un portamuestras como se describió anteriormente. Por ejemplo, el bloque de control térmico 702 puede separarse del alojamiento de sistema 705 y configurarse para ensamblarse, con el subconjunto de sistema 710, para formar un portamuestras que tiene una estructura unitaria. En este ejemplo, el portamuestras se puede montar en el alojamiento de sistema 705 y las líneas de entrada y salida se pueden acoplar de forma fluida con las lumbreras apropiadas para recibir y desechar líquidos, respectivamente. En otro ejemplo, las líneas de entrada y salida pueden estar separadas del portamuestras. Después de montar el portamuestras en el alojamiento de sistema 705, las líneas de entrada y salida pueden acoplarse fluidamente a las lumbreras del portamuestras.

También se describen en la presente memoria dispositivos fluidicos, conjuntos portadores, sistemas de análisis y componentes de los mismos que se utilizan para realizar reacciones designadas. También se describen métodos de fabricación o uso de dispositivos fluidicos, conjuntos portadores y sistemas de ensayo. En opciones particulares, los conjuntos portadores contienen sustratos de muestra que tienen superficies en las que se disponen una o más muestras biológicas o químicas. Los conjuntos portadores sostienen los sustratos de muestra a medida que uno o más fluidos (por ejemplo, líquidos o gases) fluyen a lo largo de las superficies de los sustratos de muestra. Las realizaciones pueden aumentar el rendimiento para preparar un sustrato de muestra, pueden disminuir la cantidad de tiempo que se usa para preparar el sustrato de muestra y/o pueden ser más fáciles de usar que los aparatos, sistemas y métodos conocidos.

Como se usa en la presente memoria, una "cámara de reacción" incluye un espacio o vacío donde se puede ubicar una muestra y los fluidos pueden fluir a través del mismo para llevar a cabo las reacciones designadas. Las cámaras de reacción normalmente incluyen al menos dos lumbreras. En realizaciones particulares, las cámaras de reacción incluyen al menos una entrada y al menos una salida. En las realizaciones ilustradas, cada cámara de reacción incluye una sola entrada y una sola salida. En otras realizaciones, sin embargo, la cámara de reacción puede incluir una única entrada con múltiples salidas. Alternativamente, la cámara de reacción puede incluir múltiples entradas con una única salida. Sin embargo, en realizaciones alternativas, una cámara de reacción puede tener una sola lumbrera a través de la cual entra y sale el fluido. En algunas realizaciones, la cámara de reacción es un canal de flujo simple que tiene dimensiones uniformes por todas partes. Por ejemplo, una cámara de reacción se puede definir entre dos superficies planas que se extienden paralelas entre ellas. En otras realizaciones, las dimensiones pueden variar. Por ejemplo, la cámara de reacción puede estar definida por una superficie plana y otra superficie que tiene pocillos, hoyos o surcos.

Como se usa en la presente memoria, el término "protocolo de ensayo" incluye una secuencia de operaciones para realizar reacciones designadas, detectar reacciones designadas y/o analizar reacciones designadas. Las operaciones de un protocolo de ensayo pueden incluir operaciones fluidicas, operaciones de control térmico, operaciones de detección y/u operaciones mecánicas. Una operación fluidica incluye controlar el flujo de fluido (por ejemplo, líquido o gas) a través del conjunto portador o el sistema de ensayo. Por ejemplo, una operación fluidica puede incluir controlar una bomba para inducir el flujo de la muestra biológica o un componente de reacción hacia una cámara de reacción. Una operación de control térmico puede incluir el control de la temperatura de una parte designada del conjunto portador o sistema de ensayo. A modo de ejemplo, una operación de control térmico puede incluir subir o bajar la temperatura de la cámara de reacción para realizar o facilitar ciertas reacciones. Una operación de detección puede incluir controlar la activación de un detector o supervisar la actividad del detector para detectar propiedades, cualidades o características predeterminadas de la muestra. Como ejemplo, la operación de detección puede incluir capturar imágenes de un área designada que incluye la muestra biológica para detectar emisiones fluorescentes del área designada. La operación de detección puede incluir controlar una fuente de luz para iluminar la muestra biológica. Una operación mecánica puede incluir el control de un movimiento o posición de un componente designado. Por ejemplo, una operación mecánica puede incluir controlar un motor para mover un brazo robótico de un sistema de ensayo. En algunos casos, puede tener lugar una combinación de diferentes operaciones al mismo tiempo.

Los ejemplos de protocolos que pueden llevarse a cabo utilizando la invención incluyen ensayos basados en matriz múltiple. En algunos protocolos de ensayo basados en matrices multiplex, las poblaciones de diferentes moléculas de sonda se inmovilizan en la superficie de un sustrato. Las sondas pueden diferenciarse en función de la dirección de cada sonda en la superficie de sustrato. Por ejemplo, cada población de moléculas de sonda puede tener una ubicación conocida (por ejemplo, coordenadas en una cuadrícula) en la superficie de sustrato. Las moléculas de sonda se exponen a los analitos diana en condiciones controladas de modo que se produzca un cambio detectable en una o más direcciones debido a una interacción específica entre un analito diana y la sonda. Los analitos diana pueden incluir, o exponerse posteriormente a, uno o más marcadores fluorescentes que se unen selectivamente a los analitos diana. A continuación, los analitos diana pueden analizarse excitando los marcadores fluorescentes y detectando las emisiones de luz de los mismos. Un analito diana que se une a una sonda específica se puede identificar en función del reclutamiento de la marca fluorescente en la dirección de la sonda. Las direcciones en la matriz se pueden determinar mediante un sistema de ensayo para identificar qué poblaciones reaccionaron con los analitos. Al conocer la estructura química de las moléculas de sonda que reaccionaron con los analitos, se pueden determinar las propiedades del analito.

Como se usa en la presente memoria, el término "muestra" incluye cualquier sustancia que se pueda modificar (por ejemplo, a través de una reacción controlada) u observar en una cámara de reacción, tales como las descritas en la presente memoria. En realizaciones particulares, las muestras pueden incluir sustancias biológicas o químicas de interés. Como se usa en la presente memoria, el término "muestra biológica o química" o "sustancias biológicas o químicas" puede incluir una variedad de muestras biológicas o muestras químicas que son adecuadas para ser observadas (por ejemplo, imágenes) o examinadas. Por ejemplo, las muestras biológicas o químicas incluyen biomoléculas, nucleósidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, proteínas, enzimas, polipéptidos, anticuerpos, antígenos, ligandos, receptores, polisacáridos, carbohidratos, polifosfatos, nanoporos, orgánulos, capas lipídicas, células, lisados celulares, tejidos, órganos, organismos, fluidos corporales. Los términos "muestra biológica o química" pueden incluir compuestos químicos biológicamente activos, tales como análogos o miméticos de las especies antes mencionadas. El término "muestra biológica", como se usa en la presente memoria, puede incluir muestras tales como lisados celulares, células intactas, organismos, órganos, tejidos y fluidos corporales. Los "fluidos corporales" pueden incluir, entre otros, sangre, sangre seca, sangre coagulada, suero, plasma, saliva, líquido

cefalorraquídeo, líquido pleural, lágrimas, líquido del conducto lactal, linfa, esputo, orina, líquido amniótico y semen. Una muestra puede incluir un fluido corporal que es "acelular". Un "fluido corporal acelular" incluye menos de aproximadamente 1% (p/p) de material celular completo. El plasma o el suero son ejemplos de fluidos corporales acelulares. Una muestra puede incluir un espécimen de origen natural o sintético (es decir, una muestra celular hecha para ser acelular). En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de origen humano o no humano. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de un paciente humano. En algunas realizaciones, la muestra biológica puede ser de un ser humano recién nacido.

En realizaciones particulares, las muestras se pueden unir a una o más superficies de un sustrato o estructura de soporte. Por ejemplo, los sustratos de cara abierta (como algunos micromatrices y chips) tienen sustancias químicas o biológicas inmovilizadas en una superficie exterior del sustrato de cara abierta. Las sustancias biológicas o químicas pueden inmovilizarse en las superficies de los sustratos de muestra dispuestos dentro de las cámaras de reacción. Los sustratos de muestra pueden incluir uno o más portaobjetos, sustratos de cara abierta, chips planos (como los que se usan en micromatrices) o micropartículas. En los casos en que el sustrato óptico incluya una pluralidad de micropartículas que soportan las sustancias biológicas o químicas, las micropartículas pueden estar sujetas por otro sustrato óptico, tal como un portaobjetos, una serie de hoyos o una placa ranurada.

En realizaciones particulares, los sustratos de muestra incluyen una micromatriz. Una micromatriz puede incluir una población de diferentes moléculas de sonda que se inmovilizan en la superficie de un sustrato de manera que las diferentes moléculas de sonda se pueden diferenciar entre ellas según la ubicación relativa. Una micromatriz puede incluir diferentes moléculas de sonda, o poblaciones de moléculas de sonda, cada una de las cuales está ubicada en una ubicación direccionable diferente en un sustrato. Alternativamente, una micromatriz puede incluir sustratos ópticos separados, tales como perlas, cada una con una molécula de sonda diferente, o una población de moléculas de sonda, que se pueden identificar de acuerdo con las ubicaciones de los sustratos ópticos en una superficie a la que se unen los sustratos o según la ubicación de los sustratos en un líquido. Los ejemplos de conjuntos en los que se ubican sustratos separados en una superficie incluyen, sin limitación, un conjunto BeadChip disponible en Illumina Inc. (San Diego, California) u otros que incluyen perlas en pocillos como los descritos en las patentes norteamericanas N.ºs 6,266,459, 6,355,431, 6,770,441, 6,859,570, y 7,622,294; y Publicación PCT N.º WO 00/63437. Otras matrices que tienen partículas en una superficie incluyen las establecidas en los documentos US 2005/0227252; WO 05/033681; y WO 04/024328.

Puede usarse cualquiera de una variedad de micromatrices conocidas en la técnica. Una micromatriz típica contiene sitios de reacción, a veces denominados características, cada uno de los cuales tiene una población de sondas. La población de sondas en cada sitio de reacción es típicamente homogénea y tiene una sola especie de sonda, pero en algunas realizaciones, las poblaciones pueden ser heterogéneas. Los sitios de reacción o las características de una matriz suelen ser discretos y están separados por espacios entre ellos. El tamaño de los sitios de sonda y/o el espacio entre los sitios de reacción puede variar de manera que las matrices pueden ser de alta densidad, densidad media o densidad más baja. Las matrices de alta densidad se caracterizan por tener sitios de reacción separados por menos de aproximadamente 15 μm . Las matrices de densidad media tienen sitios de reacción separados entre 15 y 30 μm , mientras que las matrices de baja densidad tienen sitios de reacción separados por más de 30 μm . Una matriz útil en la invención puede tener sitios de reacción que estén separados por menos de 100 μm , 50 μm , 10 μm , 5 μm , 1 μm o 0,5 μm . Se puede usar un aparato o método de una realización de la invención para generar imágenes de una matriz a una resolución suficiente para distinguir sitios en las densidades o intervalos de densidad anteriores.

Otros ejemplos de micromatrices disponibles en el mercado que se pueden usar incluyen, por ejemplo, una micromatriz Affymetrix® GeneChip® u otra micromatriz sintetizada de acuerdo con técnicas a veces denominadas VLSIPS. (Síntesis de polímeros inmovilizados a gran escala) como se describe, por ejemplo, en las patentes norteamericanas N.ºs 5,324,633; 5,744,305; 5,451,683; 5,482,867; 5,491,074; 5,624,711; 5,795,716; 5,831,070; 5,856,101; 5,858,659; 5,874,219; 5,968,740; 5,974,164; 5,981,185; 5,981,956; 6,025,601; 6,033,860; 6,090,555; 6,136,269; 6,022,963; 6,083,697; 6,291,183; 6,309,831; 6,416,949; 6,428,752 y 6,482,591. También se puede usar una micromatriz de puntos en un método de acuerdo con una realización de la invención. Un ejemplo de micromatriz manchada es una Matriz CodeLinkMR disponible en Amersham Biosciences. Otra micromatriz que es útil es una que se fabrica utilizando métodos de impresión de inyección de tinta como Tecnología SurePrintMR disponible en Agilent Technologies. Cualquiera de varios ensayos puede usarse para identificar o caracterizar dianas usando una micromatriz como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de patente norteamericana N.ºs 2003/0108867; 2003/0108900; 2003/0170684; 2003/0207295; o 2005/0181394.

En algunas realizaciones, las realizaciones descritas en la presente memoria pueden usarse para secuenciar ácidos nucleicos. Por ejemplo, son particularmente aplicables los protocolos de secuenciación por síntesis (SBS). En SBS, se usa una pluralidad de nucleótidos modificados marcados con fluorescencia para secuenciar grupos densos de ADN amplificado (posiblemente millones de grupos) presentes en la superficie de un sustrato (por ejemplo, una superficie que define al menos parcialmente un canal). Las células de cámara pueden contener muestras de ácido nucleico para la secuenciación donde las células de cámara se colocan dentro de los soportes de células de cámara apropiados. Las muestras para la secuenciación pueden adoptar la forma de moléculas de ácido nucleico individuales que se separan entre ellas para que puedan resolverse individualmente, poblaciones amplificadas de moléculas de ácido nucleico en forma de grupos u otras características, o perlas que se unen a una o más moléculas de ácido nucleico. Los ácidos nucleicos se pueden preparar de modo que comprendan un cebador oligonucleotídico adyacente a una secuencia diana desconocida. Para iniciar el primer ciclo de secuenciación de SBS, uno o más nucleótidos marcados

de forma diferente y ADN polimerasa, etc., pueden fluir hacia el interior/a través de la celda de cámara mediante un subsistema de flujo de fluido (no mostrado). Se puede agregar un solo tipo de nucleótido a la vez, o los nucleótidos utilizados en el procedimiento de secuenciación se pueden diseñar especialmente para que posean una propiedad de terminación reversible, lo que permite que cada ciclo de la reacción de secuenciación ocurra simultáneamente en presencia de varios tipos de nucleótidos marcados (por ejemplo, A, C, T, G). Los nucleótidos pueden incluir restos de marca detectables tales como fluoróforos. Cuando los cuatro nucleótidos se mezclan, la polimerasa puede seleccionar la base correcta a incorporar y cada secuencia se extiende por una sola base. Los nucleótidos no incorporados se pueden lavar haciendo fluir una solución de lavado a través de la celda de cámara. Uno o más láseres pueden excitar los ácidos nucleicos e inducir la fluorescencia. La fluorescencia emitida por los ácidos nucleicos se basa en los fluoróforos de la base incorporada, y diferentes fluoróforos pueden emitir diferentes longitudes de onda de luz de emisión. Se puede agregar un reactivo de desbloqueo a la celda de cámara para eliminar los grupos terminadores reversibles de las hebras de ADN que se extendieron y detectaron. A continuación, el reactivo de desbloqueo se puede lavar haciendo fluir una solución de lavado a través de la celda de cámara. La célula de la cámara está entonces lista para un ciclo adicional de secuenciación que comienza con la introducción de un nucleótido marcado como se estableció anteriormente. Los pasos fluidicos y de detección se pueden repetir varias veces para completar un experimento de secuenciación. Ejemplos de métodos de secuenciación se describen, por ejemplo, en Bentley y otros, Nature 456: 53-59 (2008), WO 04/018497; patente norteamericana N.º 7,057,026; WO 91/06678; WO 07/123,744; patente norteamericana N.º 7,329,492; patente norteamericana N.º 7,211,414; patente norteamericana N.º 7,315,019; patente norteamericana N.º 7,405,281, y US 2008/0108082.

En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes o durante la secuenciación. Por ejemplo, la amplificación se puede llevar a cabo usando amplificación de puente. Los métodos útiles de amplificación de puente se describen, por ejemplo, en la patente norteamericana N.º 5,641,658; publicación de patente norteamericana N.º 2002/0055100; patente norteamericana N.º 7,115,400; publicación de patente norteamericana N.º 2004/0096853; publicación de patente norteamericana N.º 2004/0002090; publicación de patente norteamericana N.º 2007/0128624; y publicación de patente norteamericana N.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos en una superficie es la amplificación por círculo rodante (RCA), por ejemplo, como se describe en Lizardi y otros, Nat. Genet. 19:225-232 (1998) y US 2007/0099208 A1. También se puede usar PCR en emulsión en perlas, por ejemplo como se describe en Dressman y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 100:8817-8822 (2003).

Como se usa en la presente memoria, frases como "una pluralidad de [elementos]" y "una serie de [elementos]" y similares, cuando se usan en la descripción detallada y las reivindicaciones, no incluyen necesariamente todos y cada uno de los elementos que un componente puede tener. El componente puede tener otros elementos que sean similares a la pluralidad de elementos. Por ejemplo, la frase "una pluralidad de cámaras de reacción [que poseen/que tienen una característica mencionada]" no significa necesariamente que todas y cada una de las cámaras de reacción del componente tengan la característica mencionada. Otras cámaras de reacción pueden no incluir la característica citada. En consecuencia, a menos que se indique explícitamente lo contrario (por ejemplo, "todas y cada una de las cámaras de reacción [que poseen/que tienen una característica enumerada]"), las realizaciones pueden incluir elementos similares que no tienen las características enumeradas.

La figura 30 es una ilustración esquemática de un sistema de ensayo 1100 de acuerdo con una realización. El sistema de ensayo 1100 incluye una etapa de sistema 1104 que está configurada para contener una pluralidad de conjuntos portadores 1102 durante un protocolo de ensayo. Durante el protocolo de ensayo, las muestras biológicas o químicas dispuestas a lo largo de sustratos de muestra (no mostrados) pueden prepararse y/o analizarse haciendo fluir uno o más fluidos (por ejemplo, líquido o gas) a través de cámaras de reacción y a lo largo de la muestra biológica o química. A modo de ejemplo, el protocolo de ensayo puede incluir uno o más pasos para realizar hibridación in situ (ISH), ISH fluorescente (FISH) o inmunohistoquímica (IHC). Debe entenderse, sin embargo, que el sistema de ensayo 1100 puede realizar varios protocolos de ensayo. En algunas realizaciones, los líquidos son forzados (por ejemplo, bombeados) a través de canales de flujo a los sustratos de muestra. En otras realizaciones, sin embargo, se puede permitir que los líquidos fluyan sobre los sustratos de muestra a través de la acción capilar.

El sistema de ensayo 1100 también puede incluir un sistema de control de fluidos 1120 que es capaz de proporcionar fluidos a los conjuntos portadores 1102. El sistema de control de fluidos 1120 puede tener un conjunto de almacenamiento 1122 y un subsistema de entrega 1124 y un depósito de desechos opcional 1126. El conjunto de almacenamiento 1122 puede incluir una o más fuentes 1128 de reactivos, soluciones de lavado, tampones y similares que son necesarios para llevar a cabo el protocolo de ensayo designado. En la realización ilustrada, el subsistema de entrega 1124 incluye un brazo robótico 1130 que tiene uno o más conductos 1132 controlados neumáticamente (por ejemplo, jeringas). Los conductos 1132 pueden extraer fluidos de las fuentes 1128. El brazo robótico 1130 está configurado para mover los fluidos extraídos del conjunto de almacenamiento 1122 hacia los conjuntos de transporte 1102, donde los fluidos se proporcionan a las lumbreras o pasadizos del conjunto portador 1102.

El funcionamiento de los diferentes componentes del sistema de ensayo 1100 puede controlarse mediante un sistema informático 1140 que tenga un controlador de sistema 1142. El controlador de sistema 1142 puede ser un sistema basado en un procesador que tenga una o más unidades de procesamiento. Como se usa en la presente memoria, una "unidad de procesamiento" incluye un circuito de procesamiento configurado para realizar una o más tareas, funciones o pasos, como los descritos en la presente memoria. Por ejemplo, la unidad de procesamiento puede ser un dispositivo basado en lógica que realiza operaciones basadas en instrucciones almacenadas en un medio tangible

y no transitorio legible por ordenador, tal como una memoria. Cabe señalar que la "unidad de procesamiento", como se usa en la presente memoria, no pretende limitarse necesariamente a un solo procesador o un solo dispositivo basado en lógica. Por ejemplo, la unidad de procesamiento puede incluir un solo procesador (por ejemplo, que tenga uno o más núcleos), múltiples procesadores discretos, uno o más circuitos integrados de aplicación específica (ASIC) y/o una o más matrices de puertas programables en campo (FPGA). En algunas realizaciones, la unidad de procesamiento es un dispositivo estándar que está programado o instruido apropiadamente para realizar operaciones, tales como los algoritmos descritos en la presente memoria.

La unidad de procesamiento también puede ser un dispositivo cableado (por ejemplo, un circuito electrónico) que realiza las operaciones en base a una lógica cableada que está configurada para realizar los algoritmos descritos en la presente memoria. En consecuencia, la unidad de procesamiento puede incluir uno o más ASIC y/o FPGA. Alternativamente o además de lo anterior, la unidad de procesamiento puede incluir o puede estar asociada con una memoria tangible y no transitoria que tiene almacenadas instrucciones configuradas para dirigir la unidad de procesamiento con el fin de realizar los algoritmos descritos en la presente memoria. Las instrucciones o algoritmos pueden ejecutarse dentro de un período de tiempo comercialmente razonable. En el ejemplo de realización, el controlador de sistema 1142 ejecuta un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos para al menos obtener y analizar datos de detección. Los elementos de almacenamiento pueden estar en forma de fuentes de información o elementos de memoria física dentro del sistema de ensayo 1100. Las realizaciones incluyen medios legibles por ordenador no transitorios que incluyen un conjunto de instrucciones para realizar o ejecutar uno o más procesos establecidos en la presente memoria. Los medios legibles por ordenador no transitorios pueden incluir todos los medios legibles por ordenador, excepto las señales de propagación transitorias per se. Los medios legibles por ordenador no transitorios pueden incluir generalmente cualquier medio tangible legible por ordenador que incluye, por ejemplo, memoria persistente tal como discos magnéticos y/u ópticos, ROM y PROM y memoria volátil tal como RAM. El medio legible por ordenador puede almacenar instrucciones para su ejecución por uno o más procesadores.

El controlador de sistema 1142 puede estar conectado a los otros componentes o subsistemas del sistema de ensayo 1100 a través de enlaces de comunicación (indicados por líneas discontinuas). El controlador de sistema 1142 también se puede conectar de forma comunicativa a sistemas o servidores fuera del sitio. Los enlaces de comunicación pueden ser cableados o inalámbricos. El controlador de sistema 1142 puede recibir entradas o comandos del usuario desde una interfaz de usuario del sistema informático 1140. Tales dispositivos de entrada del usuario pueden incluir un teclado, un ratón, un panel de pantalla táctil y/o un sistema de reconocimiento de voz y similares.

La figura 31 es una vista en despiece ordenado de un conjunto portador 1150 formado de acuerdo con una realización. El conjunto portador 1150 incluye una pluralidad de secciones o capas discretas. Por ejemplo, el conjunto portador 1150 incluye una base portadora 1152 que está configurada para contener un sustrato de muestra 1154 durante un protocolo de ensayo. El protocolo de ensayo puede usarse junto con las realizaciones descritas e ilustradas en las figuras 1-29. El sustrato de muestra 1154 puede tener una o más muestras biológicas dispuestas a lo largo de una superficie de sustrato 1155.

El conjunto portador 1150 también incluye un dispositivo fluídico 1156. El dispositivo fluídico 1156 incluye una pluralidad de canales que están configurados para hacer converger el fluido desde una región de entrada de fluido 1170 (indicada por una línea discontinua) a una región de reacción más densa 1172 (indicada por una línea discontinua) a lo largo de la superficie de sustrato 1155. Para ello, el dispositivo fluídico 1156 puede incluir una capa de entrada 1158 y una capa de cámara 1160. La capa de unión 1158 puede ser, por ejemplo, de silicona. Opcionalmente, el dispositivo fluídico 1156 puede incluir una capa de cubierta 1162 y/o una capa de unión 1164. La capa de unión 1164 está configurada para colocarse entre la capa de cámara 1160 y la capa de entrada 1158. La capa de cubierta 1162 está configurada para colocarse a lo largo un lado superior de la capa de entrada 1158. En algunas realizaciones, la capa de cubierta 1162 y la capa de unión 1164 están configuradas para encerrar canales de lados abiertos del dispositivo fluídico 1156 y proporcionar orificios pasantes o puntos de acceso para que fluya a su través el fluido. Sin embargo, debe entenderse que la capa de cubierta 1162 y la capa de unión 1164 son opcionales. Por ejemplo, en otras realizaciones, la capa de entrada 1158 tiene canales cerrados de manera que no se requieren la capa de cubierta 1162 y/o la capa de unión 1164.

Opcionalmente, el dispositivo fluídico 1156 incluye una capa de guía 1166 que se coloca sobre la capa de entrada 1158 o la capa de cubierta opcional 1162. La capa de guía 1166 puede incluir una pluralidad de pasadizos de guía (no mostrados) que dirigen las puntas de las jeringas hacia las lumbreras de recepción (no mostradas) de la capa de entrada 1158. En otras realizaciones, sin embargo, el dispositivo fluídico 1156 no incluye la capa de guía 1166. En tales realizaciones, la capa de entrada 1158 puede estar conformada para incluir los pasadizos de guía. Alternativamente, puede que no sea necesario dirigir las puntas durante una operación de carga.

Los componentes del dispositivo fluídico 1156 están apilados a lo largo de un eje Z. Para facilitar la fijación de los componentes entre ellos, se puede disponer adhesivo a lo largo de las interfaces de secciones o capas adyacentes. Cuando está completamente construido, el dispositivo fluídico 1156 proporciona canales de flujo (no mostrados) que tienen caminos de flujo tridimensionales que hacen converger el fluido sobre la superficie de sustrato 1155. Más específicamente, los canales de flujo pueden extenderse una profundidad a lo largo del eje Z y pueden extenderse a distancia lateral a lo largo del eje X y/o el eje Y.

En algunas realizaciones, los canales de flujo incluyen segmentos aguas abajo (o de ventilación). A medida que el fluido fluye hacia y dentro de las cámaras de reacción a lo largo de la superficie de sustrato 1155, los gases pueden desplazarse a través de los segmentos de salida, que también pueden denominarse canales aguas abajo. En algunas realizaciones, también se permite que el líquido fluya hacia los canales aguas abajo para garantizar que el líquido

5

haya llenado completamente las cámaras de reacción. En algunas realizaciones, el fluido puede extraerse activamente a través de los canales aguas abajo para eliminar el fluido de las cámaras de reacción.

La figura 31 ilustra un dispositivo fluido 1156 que tiene capas o secciones separadas. Sin embargo, en otras realizaciones, una sola capa o sección puede incluir las características de la capa de entrada 1158, la capa de cámara 1160, la capa de cubierta 1162, la capa de unión 1164 y/o la capa de guía 1166. Por ejemplo, la capa o sección única

10

puede moldearse por inyección o imprimirse en 3D para incluir los canales y los rebajos de lados abiertos descritos en la presente memoria.

Los canales pueden tener dimensiones de sección transversal relativamente pequeñas. Por ejemplo, los canales (por ejemplo, canales aguas arriba) pueden tener un área de sección transversal inferior a 1 mm^2 durante al menos la mayor parte de la longitud del canal o menos de $0,5 \text{ mm}^2$ para la mayor parte de una longitud del canal. La anchura de los canales puede ser de aproximadamente $1000 \text{ }\mu\text{m}$ o menos y la altura de los canales puede ser de aproximadamente $1000 \text{ }\mu\text{m}$ o menos. En algunas realizaciones, el ancho y/o la altura pueden ser menores que o iguales a $750 \text{ }\mu\text{m}$ o, más específicamente, menores que o iguales a $500 \text{ }\mu\text{m}$. Aún en realizaciones más particulares, el ancho y/o la altura pueden ser menores que o iguales a $350 \text{ }\mu\text{m}$ o, más específicamente, menores que o iguales a $250 \text{ }\mu\text{m}$. En algunas realizaciones, el volumen total del canal es inferior que o igual a $50 \text{ }\mu\text{L}$, $40 \text{ }\mu\text{L}$ o $30 \text{ }\mu\text{L}$. En

15

20

realizaciones más particulares, el volumen total del canal puede ser menor que o igual a $25 \text{ }\mu\text{L}$, $20 \text{ }\mu\text{L}$ o $15 \text{ }\mu\text{L}$. Sin embargo, debe entenderse que las realizaciones pueden incluir dimensiones de canal que son mayores que las descritas anteriormente.

La figura 32A es una vista en planta de un ejemplo de sustrato de muestra 1200 que puede usarse con una o más realizaciones. La figura 32B ilustra una parte ampliada del sustrato de muestra 1200. Las muestras biológicas o químicas pueden inmovilizarse en una superficie de sustrato de muestra. La muestra puede incluir una única muestra biológica o química (por ejemplo, tejido) o una pluralidad de muestras biológicas o químicas (por ejemplo, ácidos nucleicos). En un ejemplo de realización, los sustratos de muestra incluyen micromatrices, como las que se encuentran en una matriz BeadChip disponible en Illumina Inc.

25

Aunque a continuación se describe con mayor detalle un sustrato de muestra particular, debe entenderse que las realizaciones pueden usarse para preparar y/o analizar una variedad de sustratos de muestra. Por ejemplo, los sustratos de muestra pueden incluir uno o más portaobjetos, sustratos de cara abierta, chips planos (como los que se usan en micromatrices) o micropartículas. El sustrato de muestra 1200 se caracteriza como un sustrato de cara abierta porque la superficie tiene uno o más restos biológicos o químicos expuestos para permitir que los fluidos fluyan a lo largo de la misma. Se contempla, sin embargo, que se pueden usar otros tipos de sustratos. Por ejemplo, en los casos en que el sustrato de la muestra incluye una pluralidad de micropartículas que soportan las sustancias biológicas o químicas, las micropartículas pueden estar sujetas por otro sustrato óptico, tal como un portaobjetos, una serie de hoyos o una placa ranurada.

30

35

Como se muestra en la figura 32A, el sustrato de muestra 1200 tiene un lado activo 1202 que incluye una superficie de sustrato 1204. En la realización ilustrada, el sustrato de muestra 1200 incluye una matriz de sitios 1206 de sitios de reacción 1208 que se colocan a lo largo de la superficie de sustrato 1204. Cada sitio de reacción 1208 puede incluir, por ejemplo, una o más micromatrices que tienen una disposición ordenada de características, tales como perlas. Cada característica tiene una dirección designada (entre las características de la micromatriz) y una sustancia química designada (por ejemplo, ácido nucleico). Una tabla o base de datos puede correlacionar cada dirección con una sustancia química correspondiente. Como se muestra, los sitios de reacción 1208 están dispuestos en filas 1209 y columnas 1211. En particular, la matriz incluye cuatro (4) columnas 1211 y veinticuatro (24) filas 1209. Debe entenderse, sin embargo, que la matriz de sitios 1206 puede tener cualquier disposición predeterminada o designada. Como se indica mediante una línea discontinua, la matriz de sitios 1206 define un área de montaje 1215 que se extiende alrededor de un perímetro de la matriz de sitios 1206.

40

45

El sustrato de muestra 1200 tiene un ancho 1210 y una longitud 1212. En la realización ilustrada, el sustrato de muestra 1200 es rectangular. Sin embargo, el sustrato de muestra 1200 puede tener otras formas. Por ejemplo, el sustrato de muestra 1200 (o secciones del mismo) puede ser circular, semicircular, cuadrado, pentagonal, hexagonal, etc. La forma puede ser convexa o cóncava y puede incluir bordes lineales o curvos. La forma puede ser determinada por la aplicación. En algunas realizaciones, el sustrato de muestra 1200 tiene un cuerpo plano tal que el sustrato de muestra 1200 tiene un grosor sustancialmente uniforme. En otras realizaciones, sin embargo, el sustrato de muestra 1200 puede tener uno o más salientes o plataformas.

50

55

La figura 32B ilustra con mayor detalle un ejemplo de sitio de reacción 1208. El sitio de reacción 1208 incluye unos microconjuntos primero y segundo 1214, 1216. En la realización ilustrada, cada uno de los microconjuntos primero y segundo 1214, 1216 tiene una longitud 1218 y un ancho 1220. Como se muestra, la longitud 1218 es de aproximadamente $4,25 \text{ mm}$ y la anchura es de aproximadamente $1,0 \text{ mm}$. Debe entenderse, sin embargo, que cada sitio de reacción 1208 y/o unas micromatrices 1214, 1216 pueden ser más pequeños o más grandes. Las

60

micromatrices primera y segunda 1214, 1216 están colocadas una al lado de la otra de manera que las micromatrices primera y segunda 1214, 1216 comparten un borde o borde común 1222. En algunas realizaciones, el borde 1222 representa un espacio pequeño o nominal que separa las micromatrices primera y segunda 1214, 1216. Por ejemplo, la distancia que separa las micromatrices primera y segunda 1214, 1216 puede ser de aproximadamente 0,03 mm.

5 En algunas realizaciones, las micromatrices primera y segunda 1214, 1216 están configuradas para exponerse simultáneamente a un fluido (por ejemplo, una solución que contiene un reactivo o una muestra).

Como se muestra, cada sitio de reacción 1208 está colocado junto a otros sitios de reacción 1208. Por ejemplo, el sitio de reacción 1208A está ubicado a una distancia de separación 1224 de un sitio de reacción 1208B y a una distancia de separación 1226 de un sitio de reacción 1208C. Las partes de la superficie de sustrato 1204 que se extienden entre

10 los sitios de reacción 1208 pueden configurarse para interactuar con un cuerpo de ramal. En algunas realizaciones, las distancias de separación 1224, 1226 son iguales. Por ejemplo, las distancias de separación pueden ser de aproximadamente 1,0 mm. En otras realizaciones, sin embargo, las distancias de separación 1224, 1226 no son iguales y/o son menores o mayores que 1,0 mm. Aún en otras realizaciones, los sitios de reacción discretos 1208 no tienen ninguna distancia de separación entre ellos.

La figura 33 es una vista superior despiezada de un dispositivo fluido 1250 en relación con el sustrato de muestra 1200, y la figura 34 es una vista en perspectiva desde abajo del dispositivo fluido 1250 en relación con el sustrato de muestra 1200. En algunas realizaciones, el dispositivo fluido 1250 también puede ser conocido como un cuerpo de ramal o un conjunto de ramal. Como referencia, el dispositivo fluido 1250 está orientado con respecto a los ejes X, Y y Z mutuamente perpendiculares. En algunas realizaciones, el eje Z puede extenderse sustancialmente paralelo

15 a la gravedad. En otras realizaciones, sin embargo, el dispositivo fluido 1250 puede tener cualquier orientación relativa a la gravedad.

En la realización ilustrada, el dispositivo fluido 1250 incluye una pila de capas de cuerpo discretas 1252, 1253 y 1254, que incluyen una capa de entrada 1252, una capa de unión o intermedia 1253 y una capa de cámara 1254. Cada una de las capas de cuerpo 1252-1254 incluye un lado exterior y un lado interior. Los lados exteriores miran

20 hacia fuera del sustrato de muestra 1200 o la base portadora 1372 (que se muestra en la figura 44) y los lados interiores miran hacia el sustrato de muestra 1200 o la base portadora. Más específicamente, la capa de entrada 1252 incluye los lados exterior e interior 1256, 1258, la capa de unión 1253 incluye los lados exterior e interior 1260, 1262 y la capa de cámara 1254 incluye los lados exterior e interior 1264, 1266. El lado exterior 1256 también puede ser denominado como el lado de cuerpo primero o exterior del dispositivo fluido 1250, y el lado interior 1266 puede denominarse el

25 lado de cuerpo segundo o interior del dispositivo fluido 1250.

Cada una de las capas de cuerpo 1252-1254 incluye aberturas o pasadizos para dirigir el fluido. Como se discutió anteriormente, aunque lo que sigue describe capas específicas que tienen funciones designadas, debe entenderse que estas funciones, en otras realizaciones, pueden ser realizadas por otras capas y/o dos o más de las capas pueden combinarse de manera que las funciones correspondientes son realizadas por una sola capa.

Como se muestra en la figura 33, la capa de entrada 1252 incluye una matriz de lumbreras 1268 de lumbreras de recepción 1270 que están dispuestas a lo largo del lado exterior 1256. Las lumbreras de recepción 1270 son aberturas que se abren hacia el lado exterior 1256. En algunas realizaciones, las lumbreras de recepción 1270 se forman dentro de las proyecciones o plataformas 1272. Las proyecciones 1272 pueden tener el tamaño y la forma para interconectarse con una capa de guía 1400 o acoplarse con ella (que se muestra en la figura 46). Por ejemplo, las proyecciones 1272 pueden formar un acoplamiento por fricción con las superficies de la capa de guía 1400. Debe entenderse que, en otras realizaciones, la capa de entrada 1252 no incluye proyecciones. Por ejemplo, las lumbreras de recepción 1270 pueden estar al ras o incluso con las áreas circundantes del lado exterior 1256 o pueden formarse dentro de los huecos del lado exterior 1256.

35

40

También se muestra en la figura 33 que la capa de entrada 1252 incluye aberturas de ventilación 1274. Cuando el dispositivo fluido 1250 está completamente construido, cada una de las aberturas de ventilación 1274 está en comunicación de flujo con una lumbrera de recepción 1270. Como se muestra, las aberturas de ventilación 1274 están al ras o incluso con el lado exterior 1256, pero debe entenderse que las aberturas de ventilación 1274 pueden abrirse a proyecciones correspondientes (similares a las proyecciones 1272) o rebajos correspondientes en la capa de entrada 1252. En un ejemplo de realización, las aberturas de ventilación 1274 y las lumbreras de recepción 1270 tienen una

45 relación de uno a uno, de modo que cada abertura de ventilación 1274 está en comunicación de flujo con una sola lumbrera de recepción 1270 y cada lumbrera de recepción 1270 está en comunicación de flujo con una sola abertura de ventilación 1274. Sin embargo, se contempla que las lumbreras de recepción 1270 y las aberturas de ventilación 1274 pueden estar en comunicación de flujo con más de una abertura o lumbrera correspondiente en otras realizaciones.

50

Volviendo a la figura 34, la capa de entrada 1252 incluye una pluralidad de segmentos de canal 1276 que están dispuestos a lo largo del lado interior 1258. Los segmentos de canal 1276 están en comunicación de flujo con las respectivas lumbreras de recepción 1270 (figura 33). En la realización ilustrada, los segmentos de canal 1276 son canales de lados abiertos, de modo que los canales están abiertos en una longitud de los canales a lo largo del lado interior 1258. Los segmentos de canal 1276 están configurados para ser cubiertos por el lado exterior 1260 (figura 33) cuando se construye el dispositivo fluido 1250. En otras realizaciones, sin embargo, los segmentos de canal 1276 pueden no tener los lados abiertos. En cambio, los segmentos de canal 1276 pueden extenderse parcial o totalmente

55

60

dentro de un espesor de la capa de entrada 1252.

Cada uno de los segmentos de canal 1276 tiene una longitud correspondiente 1278. La longitud 1278 puede basarse en la ubicación de la lumbrera de recepción correspondiente 1270 con el que el segmento de canal 1276 está en comunicación de flujo. También mostrada en la figura 34, la capa de entrada 1252 incluye lumbreras de ventilación 1280 dispuestas a lo largo del lado interior 1258. Las lumbreras de ventilación 1280 están en comunicación de flujo con las correspondientes aberturas de ventilación 1274 (figura 33). En la realización ilustrada, las lumbreras de ventilación 1280 y las correspondientes aberturas de ventilación 1274 forman orificios pasantes 1282 de la capa de entrada 1252. Cada orificio pasante 1282 se extiende directamente a través del espesor de la capa de entrada 1252 sustancialmente paralelo al eje Z. Como se muestra, las lumbreras de ventilación 1280 generalmente están ubicadas a lo largo de una región central 1284 que se extiende paralela al eje Y.

Como se muestra en las figuras 33 y 34, la capa de unión 1253 incluye orificios pasantes 1286 que se extienden directamente a través de la capa de unión 1253 entre los lados exterior e interior 1260, 1262. Como se describe en la presente memoria, cada uno de los orificios pasantes 1286 está configurado para alinearse con un segmento de canal correspondiente 1276 o una lumbrera de ventilación 1280. Si el orificio pasante 1286 se alinea con la lumbrera de ventilación 1280, entonces los orificios pasantes 1282, 1286 forman colectivamente un canal de ventilación (o un canal aguas abajo). La capa de cámara 1254 incluye pasadizos de reacción 1290 que se extienden a través de todo el espesor de la capa de cámara 1254. Como se describió anteriormente, los pasadizos de reacción 1290 forman cámaras de reacción 1360 (que se muestran en la figura 41) cuando la capa de cámara 1254 se intercala entre la capa de unión 1253 y el sustrato de muestra 1200. Los pasadizos de reacción 1290 están formados por una red 1292 que tiene una pluralidad de enlaces interconectados 1294, 1295. Cada uno de los pasadizos de reacción 1290 está configurado para alinearse con dos de los orificios pasantes 1286 cuando el dispositivo fluido 1250 está totalmente construido. Cuando se construye, cada uno de los pasadizos de reacción 1290 forma una cámara de reacción 1360 que está definida por los enlaces correspondientes 1294, 1295, el lado interior 1262 de la capa de unión 1253 y la superficie de sustrato 1204 (figura 33) del sustrato de muestra 1200. Cada uno de los pasadizos de reacción 1290 está configurado para alinearse con un sitio de reacción designado 1208 (figura 33) del sustrato de muestra 1200.

La figura 35 es una vista en planta del lado exterior 1256 de la capa de entrada 1252 e ilustra con mayor detalle la matriz de lumbreras 1268. Como se muestra, la matriz de lumbreras 1268 define una región de reacción 1302. La región de reacción 1302 está designada por las lumbreras de recepción más exteriores 1270. En la figura 35, la región de reacción 1302 está designada por una línea discontinua que se extiende a través de cada uno de las lumbreras de recepción 1270 que definen un perímetro de la matriz de lumbreras 1268. Como se muestra, el perímetro es lineal a lo largo del eje Y, pero en forma de onda a lo largo del eje X. En otras realizaciones, sin embargo, la matriz de lumbreras 1268 puede tener otro perímetro. Por ejemplo, el perímetro puede ser rectangular o cualquier otra forma poligonal. El perímetro también puede ser circular o tener partes curvas.

En la realización ilustrada, la matriz de lumbreras 1268 incluye una serie de doce (12) columnas de lumbreras 1304. Cada columna de lumbreras 1304 incluye ocho (8) lumbreras de recepción 1270 que se distribuyen a lo largo del eje Y. Las lumbreras de recepción 1270 están colocadas dentro de cada columna para recibir una punta de pipeta correspondiente (no mostrada), tales como las puntas de pipeta 1426 (mostradas en la figura 48). Más específicamente, una variedad de sistemas de pipeteo múltiple tienen disposiciones designadas de puntas de pipeta. En algunos casos, el estándar puede ser establecido por convención o por una o más industrias. Por lo general, las puntas de pipeta se distribuyen uniformemente a lo largo de una línea. Por ejemplo, en la realización ilustrada, la distancia de separación 1306 entre lumbreras de recepción adyacentes 1270 en cada columna 1304 es de aproximadamente 9,0 mm. Debe entenderse, sin embargo, que la distancia de separación 1306 puede ser diferente en otras realizaciones. En algunas realizaciones, las lumbreras de recepción 1270 no están distribuidas uniformemente de modo que una o más lumbreras de recepción 1270 estén más cerca de otras lumbreras de recepción en la misma columna.

En la realización ilustrada, cada columna 1304 tiene la misma longitud de columna 1308 de modo que el mismo sistema de pipeteo múltiple puede cargar fluido en cada una de las columnas 1304. Sin embargo, como se muestra, las columnas 1304 tienen ubicaciones diferentes a lo largo del eje Y. Por ejemplo, la columna 1304A está más cerca de un borde 1310 de la capa de entrada 1352 que cualquiera de las columnas 1304B, 1304C. Sin embargo, después de la columna 1304C, las columnas 1304 repiten las posiciones de modo que cada columna 1304 tiene una de tres posiciones diferentes a lo largo del eje Y.

Como se describió anteriormente con respecto a la figura 32A, el sustrato de muestra 1200 tiene una matriz de sitios 1206 que incluye veinticuatro filas 1209 y cuatro columnas 1211 para un total de noventa y seis (96) sitios de reacción 1208. La matriz de lumbreras 1268 también incluye 96 lumbreras de recepción 1270. Sin embargo, la matriz de lumbreras 1268 tiene una configuración diferente a la matriz de sitios 1206, de modo que una pluralidad de columnas 1304 se corresponde con una sola columna 1211. Por ejemplo, en la realización ilustrada, las columnas 1304A, 1304B, 1304C se corresponden con una sola columna 1211 de la matriz de sitios 1206. Debido a las diferentes configuraciones de la matriz de lumbreras 1268 y la matriz de sitios 1270, el dispositivo fluido 1250 forma una pluralidad de canales para administrar fluidos desde las puntas de pipeta a los sitios de reacción 1208 (figura 32A). En realizaciones particulares, una pluralidad de canales también permite ventilar gas (por ejemplo, aire) y/o los fluidos suministrados desde las puntas de pipeta.

La figura 36 ilustra una sección transversal de la capa de entrada 1252 que muestra una sola lumbrera de recepción 1270 y la correspondiente proyección 1272. La lumbrera de recepción 1270 se define entre la primera y la segunda abertura 1318, 1320. La proyección 1272 tiene una forma circular. Como tal, la figura 36 ilustra un diámetro exterior 1312 de la proyección 1272. El diámetro exterior 1312 puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 mm a aproximadamente 3,0 mm. Debe entenderse, sin embargo, que la proyección 1272 puede tener una forma diferente. La proyección 1272 también tiene un diámetro interior 1314. El diámetro interior 1314 está definido por la capa de entrada 1252 entre la primera y la segunda abertura 1318, 1320. En algunas realizaciones, el diámetro interior 1314 en la primera abertura 1318 es diferente para diferentes lumbreras de recepción 1270. Por ejemplo, el diámetro interior 1314 puede ser de 0,80 mm en las primeras aberturas 1318 para las lumbreras de recepción 1270 que forman la columna 1304A (figura 35), 0,70 mm en las primeras aberturas 1318 para las lumbreras de recepción 1270 que forman la columna 1304B (figura 35), y 0,60 mm en las primeras aberturas 1318 para las lumbreras de recepción 1270 que forman la columna 1304C (figura 35). En otras realizaciones, sin embargo, los diámetros interiores 1314 en las primeras aberturas 1318 son sustancialmente iguales. También se muestra que la proyección 1272 tiene una altura 1316 desde una porción de base del lado exterior 1256. La altura 1316 puede ser, por ejemplo, de alrededor de 0,75 mm a alrededor de 1,25 mm.

La figura 37 es una vista en planta del lado interior 1258 de la capa de entrada 1252. Como se muestra, cada uno de los segmentos de canal 1276 tiene una longitud de camino que se extiende desde un extremo de canal 1322 hasta un extremo de canal opuesto 1324. El extremo de canal 1322 puede ser denominado extremo de entrada y se corresponde con la segunda abertura 1320 (figura 36) de una respectiva lumbrera de recepción 1270 (figura 33). El extremo de canal 1324 puede denominarse extremo de salida y está configurado para colocarse sobre uno de los orificios pasantes 1286 (figura 34) de la capa de unión 1253.

La figura 38 ilustra una serie 1330 de segmentos de canal 1276A-1276F que están rodeados por la línea discontinua en la figura 37. La serie 1330 (o un conjunto simétrico) puede repetirse a lo largo del lado interior 1248. Cada uno de los extremos del canal 1322 y los extremos del canal 1324 se indica en la figura 38. Como se muestra, cada uno de los segmentos de canal 1276B-1276F en la serie 1330 tiene un extremo de canal correspondiente 1322 que está fuera de la región central 1284 y se extiende hacia la región central 1284. La región central 1284 se extiende entre las dos columnas exteriores de las lumbreras de ventilación 1280. Solo una de las columnas exteriores de las lumbreras de ventilación 1280 se muestra en la figura 38. Los segmentos de canal 1276B se extienden hacia la región central 1284, y el segmento de canal 1276A está completamente dispuesto dentro de la región central 1284.

Los segmentos de canal 1276 están configurados para posicionar los respectivos extremos de canal 1324 en ubicaciones designadas para que los segmentos de canal 1276 se alineen y se acoplen fluidamente con los correspondientes orificios pasantes 1286 (figura 33). Como se muestra, la mayoría de cada una de las longitudes de camino de los segmentos de canal 1276A-1276F se extiende lateralmente a lo largo del eje X. Sin embargo, los segmentos de canal 1276A-1276F se extienden parcialmente a lo largo del eje Y. El segmento de canal 1276D es esencialmente lineal, pero los segmentos de canal 1276A, 1276B y 1276D-1276F no son lineales a lo largo del camino. Aunque las figuras 37 y 38 ilustran segmentos de canales con configuraciones particulares, debe entenderse que pueden usarse otras configuraciones. En algunas realizaciones, los segmentos de canal 1276 no forman series repetitivas, sino que tienen configuraciones predeterminadas basadas en la aplicación de la capa de entrada 1252.

Como se muestra, cada uno de los extremos del canal 1324 de los segmentos del canal 1276A-1276C tiene una posición relativa con respecto a una lumbrera de ventilación asociada 1280. A modo de ejemplo, el extremo de canal 1324' tiene una posición designada (indicada por la línea discontinua 1326) con respecto a una lumbrera de ventilación asociada 1280'. Cada lumbrera de ventilación 1280 tiene la misma posición designada 1326 en relación con otro extremo de canal asociado 1324. Como se describe a continuación, las posiciones de los extremos de canal asociados 1324 y las lumbreras de ventilación 1280 están configuradas para proporcionar un flujo deseado a través de una cámara de reacción 1360 correspondiente (figura 41)) que se acopla de manera fluida con los extremos del canal asociado 1324 y las lumbreras de ventilación 1280.

La figura 39 es una vista en planta ampliada de una parte de la capa de cámara 1254. En algunas realizaciones, el lado interior 1266 de la capa de cámara 1254 tiene un adhesivo aplicado. Por ejemplo, la capa de cámara 1254 se puede moldear a partir de una película, tal como una película de poliéster (por ejemplo, tereftalato de polietileno orientado biaxialmente (boPET)). La película se puede estampar para proporcionar los pasadizos de reacción 1290. La película puede tener un adhesivo aplicado a uno o ambos lados antes del estampado. Como tal, los enlaces 1294, 1295 de la red 1292 pueden tener un adhesivo sobre ellos.

En la realización ilustrada, los pasadizos de reacción 1290 tienen una primera dimensión 1332 y una segunda dimensión 1334. La primera dimensión 1332 puede ser de entre, por ejemplo, 2,50 mm a 3,00 mm, y la segunda dimensión 1334 puede ser de entre, por ejemplo, 4,25 mm. mm y 5,25 mm. Los pasadizos de reacción adyacentes 1290 están separados por los enlaces correspondientes 1294, 1295. En la realización ilustrada, cada uno de los enlaces 1294, 1295 tiene el mismo ancho, de modo que los pasadizos de reacción adyacentes 1290 están separados por una distancia común 1336. En un ejemplo de realización, los pasadizos de reacción 1290 tienen tamaños idénticos. En otras realizaciones, sin embargo, los pasadizos de reacción 1290 pueden tener cualquier tamaño dependiendo de la aplicación.

La figura 40 es una vista en despiece de un conjunto preformado 1340 que incluye la capa de unión 1253, la capa de

cámara 1254 y una capa de respaldo 1342. En algunas realizaciones, la capa de respaldo 1342 no se usa con el dispositivo fluídico 1250 (figura 33). En cambio, la capa de respaldo 1342 se puede usar para la fabricación y el transporte de la capa de unión 1253 y la capa de cámara 1254. Por ejemplo, la capa de unión 1253 puede incluir un adhesivo a lo largo del lado exterior 1260 para acoplarse con la capa de entrada 1252. La capa de respaldo 1342 se puede usar para mantener la calidad y la eficacia de este adhesivo a lo largo del lado exterior 1260. Cuando la capa de unión 1253 se estampa para proporcionar los orificios pasantes 1286 (figura 34), la capa de respaldo 1342 se puede asegurar al lado exterior 1260 de manera que se formen orificios pasantes 1348 a su través. Como se muestra, la capa de unión 1253 y la capa de respaldo 1342 pueden tener pestañas respectivas 1344, 1346. Las pestañas 1344, 1346 pueden facilitar el agarre de las capas de unión y de respaldo 1253, 1342 para que las dos capas puedan separarse entre ellas.

La figura 41 es una sección transversal del dispositivo fluídico 1250 cuando las capas de cuerpo 1252-1254 están apiladas con respecto al sustrato de muestra 1200. Cuando se apilan juntas, las capas de cuerpo 1252-1254 forman un cuerpo de ramal 1350 que tiene unos lados de cuerpo primero y segundo 1352, 1354 que miran en direcciones opuestas. El primer lado de cuerpo 1352 corresponde al lado exterior 1256 de la capa de entrada 1252 y el segundo lado de cuerpo 1354 corresponde al lado interior 1266 de la capa de cámara 1254. El segundo lado de cuerpo 1354 también puede incluir partes del lado interior 1262 de la capa de unión 1253.

El primer lado de cuerpo 1352 incluye el conjunto de lumbreras 1268 de las lumbreras de recepción 1270. El segundo lado de cuerpo 1354 tiene un conjunto de cámaras 1356 de rebajos de lados abiertos 1358. Los rebajos de lados abiertos 1358 están definidos por los enlaces correspondientes 1294, 1295 y el lado interior 1262 de la capa de unión 1253. Los huecos de lados abiertos 1358 están cerrados para formar cámaras de reacción 1360 cuando el dispositivo fluídico 1250 está completamente construido y montado sobre el sustrato de muestra 1200 como se muestra en la figura 41. Cada hueco de lados abiertos 1358 (o la cámara de reacción 1360) se coloca para alinearse con un sitio de reacción correspondiente 1208 de modo que el sitio de reacción 1208 quede expuesto a la cámara de reacción 1360.

Los segmentos de canal 1276 se extienden a través del cuerpo de ramal 1350 o, más específicamente, la capa de entrada 1252. Debido a la posición de la sección transversal en la figura 41, solo se muestra una pequeña porción de un segmento de canal 1276. Cada uno de los segmentos de canal 1276 acopla de manera fluida una lumbrera de recepción correspondiente 1270 con un correspondiente rebajo de lado abierto 1358 (o cámara de reacción 1360).

Como se muestra, los orificios pasantes 1286 de la capa de unión 1253 pueden alinearse con las correspondientes lumbreras de ventilación 1280 que se extienden a través de la capa de entrada 1252 para formar los correspondientes canales de ventilación 1362. Los canales de ventilación 1362 se extienden a través del cuerpo de ramal 1350. Cada uno de los canales de ventilación 1362 acopla de forma fluida un correspondiente rebajo de lado abierto 1358 (o cámara de reacción 1360) con una abertura de ventilación correspondiente 1274 o, más específicamente, con un exterior del cuerpo de ramal 1350.

En consecuencia, el cuerpo de ramal 1350 incluye segmentos de canal 1276 que permiten cargar fluidos en las cámaras de reacción 1360 y canales de ventilación 1362 correspondientes que permiten que el gas se desplace de las cámaras de reacción 1360. En algunos casos, los fluidos que llenan las cámaras de reacción 1360 pueden llenar al menos parcialmente los canales de ventilación 1362.

La figura 42 ilustra las lumbreras de recepción 1270, los segmentos de canal 1276, las cámaras de reacción 1360 y los canales de ventilación 1362 del cuerpo de ramal 1350 (o dispositivo fluídico 1250). Como se describió anteriormente, la matriz de lumbreras 1268 forma una región de reacción 1302 a lo largo del primer lado de cuerpo 1352. Las cámaras de reacción 1360 forman una región de administración de fluido 1364. La región de administración de fluido 1364 está definida por una línea discontinua que se extiende a lo largo de un perímetro de las cámaras de reacción exteriores 1360. La región de administración de fluido 1364 tiene una longitud 1366 y una anchura 1368 y puede ser sustancialmente igual al área de montaje 1215 (figura 32A). Como se ilustra en la figura 42, la región de reacción 1302 es mayor que la región de administración de fluido 1364. En algunas realizaciones, la región de administración de fluido 1364 es menor que o igual al 75% de la región de reacción 1302. En ciertas realizaciones, la región de administración de fluido 1364 es menor que o igual al 60% de la región de reacción 1302. En realizaciones particulares, la región de administración de fluido 1364 es menor que o igual al 50% de la región de reacción 1302 o es menor que o igual al 45% de la región de reacción 1302. En realizaciones particulares, la región de administración de fluido 1364 es menor que o igual al 40% de la región de reacción 1302 o es menor que o igual al 35% de la región de reacción 1302.

La figura 43 es una vista en planta ampliada de una parte del cuerpo de ramal 1350 (o dispositivo fluídico 1250). Como se muestra, cada una de las cámaras de reacción 1360 está alineada con un extremo de canal correspondiente 1324 (o un orificio pasante correspondiente 1286 (figura 34) de la capa de unión 1253 (figura 34)) y una abertura de ventilación 1274 (o un orificio pasante correspondiente 1286 de la capa de unión 1253). El extremo de canal 1324 y la abertura de ventilación 1274 que están asociados con cada cámara de reacción 1360 están posicionados de tal manera que el flujo de líquido es generalmente en diagonal a través del sitio de reacción 1208. Más específicamente, como lo indican las flechas, el fluido está configurado para entrar en una esquina de la cámara de reacción 1360 y fluir a través del sitio de reacción 1208 hasta una esquina opuesta en la que el fluido puede salir de la cámara de reacción 1360. Tales realizaciones pueden proporcionar una exposición más uniforme del fluido a través del sitio de reacción 1208. Sin embargo, las posiciones del extremo de canal 1324 y la abertura de ventilación 1274 pueden basarse en la

forma de la cámara de reacción 1360. En consecuencia, el extremo de canal 1324 y la abertura de ventilación 1274 pueden tener ubicaciones diferentes en otras realizaciones.

Las figuras 44 a 46 ilustran diferentes etapas para construir un conjunto portador 1370 (figura 46). La figura 44 es una vista en perspectiva de una base portadora 1372 del conjunto portador 1370. La base portadora 1372 está configurada para soportar un cuerpo de ramal 1350 (figura 45) durante un protocolo de ensayo. Por ejemplo, la base portadora 1372 se puede colocar en relación con un sistema de ensayo, como el sistema de ensayo 1100 (figura 30). La base portadora 1372 incluye una superficie de soporte 1374 que define una región de nido 1376. La región de nido 1376 está configurada para recibir el sustrato de muestra 1200 (figura 32A). La región de nido 1376 está definida por los bordes de base opuestos 1378, 1379 que están configurados para alinear el sustrato de muestra 1200.

La figura 45 ilustra el cuerpo de ramal 1350 montado sobre la superficie de soporte 1376. El sustrato de muestra 1200 se coloca dentro de la región de nido 1376 y partes de la capa de entrada 1252 y la capa de unión 1253 (figura 33) despejan la región de nido 1376 y se extienden hacia áreas exteriores de la superficie de soporte 1374. La figura 45 también proporciona una buena ilustración de cómo el cuerpo de ramal 1350 puede hacer converger fluidos desde la región de reacción grande 1302 hasta la región de administración de fluido más pequeña 1364 dentro de un grosor o altura relativamente pequeños.

La figura 46 es una vista en perspectiva del conjunto portador 1370 completamente ensamblado. Como se muestra, la base portadora 1372 también está configurada para soportar una capa de guía 1400. La capa de guía 1400 incluye una pluralidad de pasadizos de guía 1412 que se alinean con las correspondientes lumbreras de recepción 1270 (figura 45) del cuerpo de ramal 1350. Los pasadizos de guía 1412 forman una matriz de pasadizos 1413 que tiene un patrón o disposición similar a la matriz de lumbreras 1268 (figura 45).

La figura 47 es una vista transversal ampliada de la capa de guía 1400 montada sobre el cuerpo de ramal 1350. La capa de guía 1400 está configurada para dirigir una punta de un dispositivo fluídico (no mostrado) hacia una lumbrera de recepción correspondiente 1270. La punta puede ser, por ejemplo, parte de un sistema de pipeteo. La capa de guía 1400 incluye un cuerpo guía 1402 que tiene un lado exterior 1404, un lado interior opuesto 1406 y una pluralidad de pasadizos de guía 1412 que se extienden a través del cuerpo de guía 1402 entre los lados exterior e interior 1404, 1406. Como se muestra, el lado interior 1406 tiene forma para incluir una pluralidad de cavidades de alineación 1408. Cada cavidad de alineación 1408 está definida por una superficie interior de un saliente 1410 a lo largo del lado interior 1406. La cavidad de alineación 1408 está dimensionada y formada para recibir una proyección correspondiente 1272 de la capa de entrada 1252. La cavidad de alineación 1408 también está alineada con un pasadizo de guía correspondiente 1412.

El paso de guía 1412 está definido por una superficie de paso correspondiente 1414 que tiene una forma tal que los pasadizos de guía 1412 son cónicos o en forma de embudo. Por ejemplo, el paso de guía 1412 que se muestra en la figura 47 tiene una abertura exterior 1416 que tiene un primer diámetro 1418 y una abertura interior 1420 que tiene un segundo diámetro 1422. El segundo diámetro 1422 es sustancialmente más pequeño que el primer diámetro 1418. El paso de guía 1412 mantiene el segundo diámetro 1422 para una profundidad 1424. El paso de guía 1412 está alineado con la lumbrera de recepción 1270.

Si una punta está desalineada cuando la punta se acerca a la lumbrera de recepción 1270, la superficie de paso 1414 está configurada para desviar la punta hacia la abertura interior 1420. Cuando la punta ingresa en la abertura 1420, la punta puede alinearse sustancialmente con la lumbrera de recepción 1270. Como tal, la lumbrera de recepción 1270 puede recibir la punta.

La figura 48 es una sección transversal de la capa de guía 1400 montada sobre el cuerpo de ramal 1350. Cada uno de los pasadizos de guía 1412 que se muestran en la figura 48 ha recibido una punta 1426 de una jeringa correspondiente 1427 que se extiende a través de la abertura 1420 y hacia las lumbreras de recepción 1270. Las lumbreras de recepción 1270 están definidas por las superficies interiores correspondientes 1428. Como se muestra, cada una de las puntas 1426 está acoplada de manera sellada con la superficie interior correspondiente 1428 de tal manera que se evita o se impide que el fluido salga entre la punta y la superficie interior 1428. Como así, las jeringas 1427 pueden controlar activamente el flujo de fluido hacia la lumbrera de recepción 1427 y el canal de flujo correspondiente. Más específicamente, las jeringas 1427 pueden bombear fluido al canal de flujo y/o extraer fluido del canal de flujo.

La figura 49 es una vista en perspectiva desde arriba de una capa de entrada 1500 formada de acuerdo con una realización, y la figura 50 es una vista en perspectiva desde abajo de la capa de entrada 1500. La capa de entrada 1500 puede ser similar a la capa de entrada 1252 (figura 33) y puede estar configurado para ser parte de un dispositivo fluídico 1556 (figura 52). Por ejemplo, como se muestra en la figura 49, la capa de entrada 1500 incluye una matriz de lumbreras 1502 de lumbreras de recepción 1504 que están dispuestas a lo largo de un lado exterior 1506 de la capa de entrada 1500. Las lumbreras de recepción 1504 son aberturas que se abren hacia el lado exterior 1506. Las lumbreras de recepción 1504 están formadas dentro de las proyecciones o plataformas 1508, aunque se contempla que, en otras realizaciones, las lumbreras de recepción 1504 puedan estar al ras o incluso con las áreas circundantes del lado exterior 1506.

La capa de entrada 1500 también incluye aberturas de ventilación 1510. Cuando el dispositivo fluídico 1556 (figura

52) está completamente construido, cada una de las aberturas de ventilación 1510 está en comunicación de flujo con una lumbrera de recepción 1504. Como se muestra, las aberturas de ventilación 1510 están niveladas o a ras con el lado exterior 1506, pero debe entenderse que las aberturas de ventilación 1510 pueden abrirse a proyecciones correspondientes o rebajos correspondientes en la capa de entrada 1500. En comparación con las aberturas de ventilación 1274 (figura 33), las aberturas de ventilación 1510 están más dispersas a lo largo del lado exterior 1506.

Con respecto a la figura 50, la capa de entrada 1500 incluye una pluralidad de segmentos de canal 1512 que están dispuestos a lo largo de un lado interior 1507. En la realización ilustrada, los segmentos de canal 1512 son canales de lados abiertos de modo que los canales están abiertos por una longitud de los canales a lo largo del lado interior 1507. En algunas realizaciones, los segmentos de canal 1512 están configurados para estar cubiertos por un lado exterior (no mostrado) de una capa de unión (no mostrada).

Los segmentos de canal 1512 incluyen segmentos aguas arriba 1514, que también pueden denominarse segmentos de entrada, y segmentos de ventilación 1516, que también pueden denominarse segmentos de salida. Los segmentos aguas arriba 1514 están configurados para acoplar fluidamente las lumbreras de recepción 1504 (figura 49) con las cámaras de reacción 1520 (mostradas en la figura 51). Los segmentos de ventilación 1516 están configurados para acoplar fluidamente las cámaras de reacción 1520 con las aberturas de ventilación 1510 (figura 49). Cada uno de los segmentos aguas arriba 1514 tiene una longitud correspondiente 1515 que se extiende entre los extremos opuestos del canal, y cada uno de los segmentos de ventilación 1516 tiene una longitud correspondiente 1517 que se extiende entre los extremos opuestos del canal. Como se muestra, las longitudes 1515 pueden variar según la ubicación del segmento aguas arriba 1514, y las longitudes 1517 pueden variar según la ubicación del segmento de ventilación 1516.

La figura 51 es una vista en planta de una parte de un cuerpo de ramal 1530 e ilustra los canales de flujo 1524 de un cuerpo de ramal 1526 que incluye la capa de entrada 1500 y una capa de cámara 1528. La capa de unión del cuerpo de ramal 1526 no se muestra, pero puede ser similar a la capa de unión 1253 (figura 33). Cada canal de flujo 1524 incluye una respectiva lumbrera de recepción 1504, un respectivo segmento aguas arriba 1514, una respectiva cámara de reacción 1520, un respectivo segmento de ventilación 1516 y una respectiva lumbrera de ventilación 1510 que están en comunicación de flujo entre ellos. A modo de ejemplo, se muestra un canal de flujo 1524A e incluye una lumbrera de recepción respectiva 1504A, un segmento aguas arriba respectivo 1514A, una cámara de reacción respectiva 1520A, un segmento de ventilación respectivo 1516A y una lumbrera de ventilación respectiva 1510A que están en comunicación de flujo entre ellos. Como otro ejemplo, se muestra un canal de flujo 1524B e incluye una respectiva lumbrera receptora 1504B, un respectivo segmento aguas arriba 1514B, una respectiva cámara de reacción 1520B, un respectivo segmento de ventilación 1516B y una respectiva lumbrera de ventilación 1510B que están en comunicación de flujo entre ellas.

Como se muestra en la figura 51, los segmentos aguas arriba 1514A, 1514B tienen diferentes longitudes y los segmentos de ventilación 1516A, 1516B tienen diferentes longitudes. En un ejemplo de realización, los canales de flujo 1524 están configurados de manera que cada canal de flujo 1524 tiene un volumen total (por ejemplo, un espacio capaz de recibir un fluido) que es sustancialmente común con otros volúmenes totales. Como se usa en la presente memoria, un "volumen sustancialmente común" incluye los diferentes volúmenes de los canales de flujo 1524 que están dentro del 20% de un volumen designado. Por ejemplo, los canales de flujo pueden configurarse para tener un volumen total de 20 μL (+/- 20%). Como tal, uno o más de los canales de flujo 1524 pueden tener un volumen total de 16 μL , uno o más de ellos pueden tener un volumen total de 24 μL y otros canales de flujo 1524 pueden tener un volumen total de entre 16 μL y 24 μL . En tales realizaciones, los canales de flujo 1524 tienen un volumen sustancialmente común. En ciertas realizaciones, los volúmenes totales de los canales de flujo 1524 pueden estar dentro del 15% de un volumen designado o dentro del 10% de un volumen designado. En determinadas realizaciones, el volumen total puede ser inferior que o igual a 100 μL , inferior que o igual a 80 μL , inferior que o igual a 60 μL o inferior que o igual a 50 μL . En realizaciones más particulares, el volumen total puede ser inferior que o igual a 40 μL , inferior que o igual a 30 μL , inferior que o igual a 20 μL , inferior que o igual a 15 μL , o inferior que o igual a 10 μL .

Los volúmenes totales pueden ser sustancialmente iguales dirigiendo los segmentos aguas arriba y/o de ventilación 1514, 1516 a lo largo de caminos predeterminados. Por ejemplo, muchos de los segmentos aguas arriba y/o de ventilación 1514, 1516 tienen recorridos no lineales. Muchos de los segmentos aguas arriba y/o de ventilación 1514, 1516 tienen caminos que se enrollan sobre sí mismos. Por ejemplo, el segmento aguas arriba 1514C se enrolla sobre sí mismo.

La figura 52 es una vista despiezada de un conjunto de soporte 1550 que incluye una base portadora 1552 y una capa de guía 1554. La base portadora 1552 puede ser similar a la base portadora 1372 (figura 44), y la capa de guía 1554 puede ser similar a la capa de guía 1400 (figura 46). Sin embargo, la base portadora 1552 y la capa de guía 1554 están configuradas para interactuar con dos dispositivos fluídicos 1556. Cada dispositivo fluídico 1556 incluye un cuerpo de ramal 1558 que tiene la capa de entrada 1500. Como se muestra, la capa de guía 1554 incluye dos conjuntos de pasadizos guía 1560 para alinearse con las lumbreras de recepción 1504 de la capa de entrada 1500.

Alternativamente o además de tener un volumen sustancialmente común, los canales de flujo 1524 pueden configurarse para dispersar las aberturas de ventilación 1510. Las realizaciones que tienen aberturas de ventilación dispersas 1510 pueden reducir la probabilidad de contaminación cruzada de líquidos que forman un bolo a lo largo del lado exterior 1506. Como se muestra en la figura 51, las aberturas de ventilación adyacentes 1510 pueden estar separadas por una distancia de separación 1532. La distancia de separación 1532 puede configurarse para reducir la

probabilidad de contaminación cruzada de líquidos que forman un bolo en las aberturas de ventilación correspondientes 1510. Compárese la distancia de separación 1532 con una distancia de separación 1390 en la figura 41 que separa las aberturas de ventilación 1274. La distancia de separación 1510 entre aberturas de ventilación adyacentes 1510 puede ser, por ejemplo, de al menos 3,0 mm, al menos 4,0 mm o al menos 4,5 mm. La distancia de separación 1390 puede ser de aproximadamente 1,0 mm.

Las figuras 53 a 55 ilustran una vista diferente de una capa de entrada 1600 formada de acuerdo con una realización. La figura 53 es una vista en perspectiva superior de la capa de entrada 1600, la figura 54 es una vista en perspectiva inferior de la capa de entrada 1600 y la figura 55 es una vista en sección transversal de una parte de la capa de entrada 1600. La capa de entrada 1600 puede ser similar a las otras capas de entrada descritas en la presente memoria y puede configurarse para ser parte de un dispositivo fluídico (no mostrado). Por ejemplo, como se muestra en la figura 53, la capa de entrada 1600 incluye una matriz de lumbreras 1602 de lumbreras de recepción 1604 que están dispuestas a lo largo de un lado exterior 1606 de la capa de entrada 1600. Sin embargo, a diferencia de otras capas de entrada, el lado exterior 1606 también incluye una pluralidad de segmentos de ventilación 1610 de lados abiertos. Cada segmento de ventilación 1610 se extiende entre extremos de canales opuestos.

Como se muestra en la figura 54, un lado interior 1607 de la capa de entrada 1600 puede incluir segmentos aguas arriba 1612 y lumbreras de ventilación 1614. Cada segmento aguas arriba 1612 se extiende entre extremos de canales opuestos. Como se describe en la presente memoria, los segmentos aguas arriba 1612 pueden estar cubiertos por una capa de unión (no mostrada) para encerrar los segmentos del canal. La capa de unión puede incluir orificios pasantes que se alinean con los extremos del canal de los segmentos aguas arriba 1612 y se alinean con las lumbreras de ventilación 1614.

La figura 55 ilustra los segmentos aguas arriba 1612 y los segmentos de ventilación 1610 a lo largo de los lados interior y exterior 1607, 1606, respectivamente. El lado exterior 1606 de la capa de entrada 1600 se puede cubrir con una capa de cubierta (no mostrada), tal como la capa de cubierta 1162 (figura 30). La capa de cubierta 1162 puede incluir orificios pasantes que se alinean con los extremos del canal de los segmentos de ventilación 1610. Los orificios pasantes de la capa de cubierta 1162 pueden constituir orificios de ventilación del dispositivo fluídico (no mostrado).

La figura 56 es una vista en despiece de un dispositivo fluídico 1650 formado de acuerdo con una realización. El dispositivo fluídico 1650 incluye una capa de cubierta 1652, una capa de entrada 1654, una capa de unión 1656 y una capa de cámara 1658. La capa de cubierta 1652 incluye aberturas de proyección 1660 que están configuradas para recibir proyecciones 1662 de la capa de entrada 1654. La capa de cubierta 1652 también incluye orificios pasantes 1664 que funcionan como lumbreras de ventilación cuando el dispositivo fluídico está completamente construido. Como se muestra, la capa de entrada 1652 incluye lumbreras de recepción 1670 que están dispuestas dentro de las proyecciones 1662. La capa de entrada 1652 también incluye segmentos de ventilación de lado abierto 1672 a lo largo de un lado exterior 1674 de la capa de entrada 1654. La capa de cubierta 1652 está configurada para encerrar los segmentos de ventilación 1672 cuando la capa de cubierta 1652 está montada sobre el lado exterior 1674. Las figuras 57 y 58 son vistas en planta del lado exterior 1674 y un lado interior 1675, respectivamente, de la capa de entrada 1654. Como se muestra, la capa de entrada 1654 incluye segmentos aguas arriba 1680 a lo largo del lado interior 1675 que convergen hacia una región central 1682 de la capa de entrada 1654.

Las figuras 59 y 60 ilustran una vista explosionada superior y una vista explosionada inferior, respectivamente, de un dispositivo fluídico 1700. El dispositivo fluídico 1700 puede ser similar a los otros dispositivos fluídicos descritos en la presente memoria. El dispositivo fluídico 1700 incluye una capa de guía 1702, una capa de entrada 1704, una capa de unión 1706 y una capa de cámara 1708. En la realización ilustrada, la capa de guía 1702 incluye pasadizos de guía 1710, lumbreras de recepción 1712 que están dispuestas dentro de los pasadizos de guía 1710 y lumbreras de ventilación 1714. La capa de entrada 1704 incluye pasadizos de recepción 1716 que se alinean con las lumbreras de recepción 1712 y orificios pasantes 1718 que se alinean con las lumbreras de ventilación 1714. La capa de entrada 1704 también incluye segmentos aguas arriba 1720 que se extienden a lo largo de un lado interior 1722 de la capa de entrada 1704. La capa de unión 1706 incluye orificios pasantes 1724 que se alinean con los correspondientes pasadizos de reacción 1726 de la capa de cámara 1708. Al igual que los otros dispositivos fluídicos, el dispositivo fluídico 1700 está configurado para hacer converger fluidos hacia un sustrato de muestra (no mostrado).

Las figuras 61-64 ilustran diferentes vistas de un dispositivo fluídico 1800. El dispositivo fluídico 1800 incluye una capa de guía 1802, una capa de sellado 1804 (figura 63) y una capa de canal 1806 (figura 64) que se apilan entre sí para formar un dispositivo fluídico. La figura 61 ilustra una vista en planta del dispositivo fluídico 1800 y, en particular, la capa de guía 1802. La figura 62 ilustra una vista lateral de la capa de guía 1802. La capa de guía 1802 incluye un lado exterior 1820 y un lado interior opuesto 1822.

Como se muestra, la capa de guía 1802 incluye pasadizos de guía 1810 que se extienden entre los lados exterior e interior 1820, 1822. Los pasadizos de guía 1810 son similares a los pasadizos de guía 1412 (figura 46). Por ejemplo, los pasadizos de guía 1810 están definidos por superficies de pasadizo 1812 que están configuradas para desviar las puntas hacia una abertura interior 1814. Sin embargo, las superficies de pasadizo 1812 tienen una forma tal que los pasadizos de guía 1810 forman una red o matriz en la que al menos algunos de los pasadizos de guía 1810 tienen aberturas sustancialmente hexagonales 1816. Las aberturas hexagonales 1816 permiten que los pasadizos de guía 1810 tengan una mayor densidad.

Como se muestra, los pasadizos de guía 1810 forman seis columnas de pasadizo 1820. Cada columna de pasadizo 1820 incluye dieciséis pasadizos de guía 1810. En un ejemplo de realización, un sistema de pipeteo múltiple está configurado para hacer avanzar las puntas en cada uno de los pasadizos de guía 1810 (indicado por A), cargar fluido en los pasadizos de guía 1810 (o los canales de flujo correspondientes) y luego hacer avanzar las puntas en los pasadizos de guía restantes 1810 (indicados por B) de la columna de pasadizo 1820.

La figura 63 es una vista en planta de un lado exterior 1830 de la capa de sellado 1804. La capa de sellado 1804 está configurada para unir la capa de guía 1802 (figura 61) a la capa de canal 1806 (figura 64). La capa de sellado 1804 incluye una matriz de lumbreras 1832 de lumbreras de recepción 1834. Las lumbreras de recepción 1834 están configuradas para alinearse con las aberturas 1814 (figura 61) de la capa de guía 1802. La capa de sellado 1804 también incluye ranuras 1836. Las ranuras 1836 permiten que el gas salga de las cámaras de reacción como se describe a continuación.

La figura 64 es una vista en planta del dispositivo fluídico 1800 y, en particular, un lado interior 1840 de la capa de canal 1806. El lado interior 1840 está configurado para interactuar con un sustrato de muestra (no mostrado). La capa de canal 1806 incluye canales de reacción 1842 que se alinean con las lumbreras de recepción 1834. Los canales de reacción 1842 están configurados para recibir fluido a través de las lumbreras de recepción 1834 y confinan el fluido en un sitio de reacción designado (no mostrado) a lo largo del sustrato de muestra. Como tal, la capa de canal 1806 define cámaras de reacción (no mostradas) dentro de los canales de reacción 1842 a lo largo de los sitios de reacción.

La figura 65 ilustra una sección transversal lateral de una parte de un dispositivo fluídico formado 1900. El dispositivo fluídico 1900 puede incluir características/elementos similares o idénticos a los dispositivos fluídicos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el dispositivo fluídico 1900 incluye un cuerpo de ramal 1902 que tiene unos lados de cuerpo primero y segundo 1904, 1906 que miran en direcciones opuestas. El segundo lado de cuerpo 1906 está montado en un sustrato de muestra 1905, que puede ser similar o idéntico a los otros sustratos de muestra descritos en la presente memoria. El cuerpo de ramal 1902 también incluye un borde de cuerpo 1907 que se extiende entre los lados primero y segundo de cuerpo 1904, 1906 y los une. El borde de cuerpo 1907 también puede denominarse como lado de cuerpo vertical y los lados de cuerpo primero y segundo 1904, 1906 pueden denominarse lados horizontales de cuerpo. Aunque no se muestra, el cuerpo de ramal 1902 puede incluir otros bordes de cuerpo que unen los lados de cuerpo primero y segundo 1904, 1906.

El borde de cuerpo 1907 tiene lumbreras de recepción 1908. Aunque la figura 65 ilustra solo tres lumbreras de recepción, debe entenderse que el dispositivo fluídico 1900 puede incluir más lumbreras de recepción 1908. Las lumbreras de recepción 1908 pueden formar una serie de lumbreras. En algunas realizaciones, la matriz de lumbreras puede extenderse solo a lo largo del borde de cuerpo 1907. Sin embargo, en otras realizaciones, la matriz de lumbreras puede extenderse a lo largo de otros bordes de cuerpo (no mostrados), el primer lado de cuerpo 1904 y/o el segundo lado de cuerpo 1906. Para que el segundo lado de cuerpo 1906 incluya lumbreras de recepción 1908, al menos una parte del segundo lado de cuerpo 1906 puede limpiar el sustrato de muestra 1905 y quedar expuesta para recibir fluido.

El segundo lado de cuerpo 1906 puede tener un rebajo de lado abierto 1910 que forma una cámara de reacción 1912 cuando el dispositivo fluídico 1900 está montado sobre el sustrato de muestra 1905. De forma similar a otras realizaciones, el dispositivo fluídico 1900 puede tener una pluralidad de rebajos de lado abierto 1910 que forman una pluralidad de cámaras de reacción 1912. Las cámaras de reacción 1912 pueden formar un conjunto de cámaras. El conjunto de cámaras puede tener un área o perímetro que sea menor que un área o perímetro del conjunto de lumbreras. También se muestra que el cuerpo de ramal 1902 puede incluir aberturas de ventilación 1914 que se abren al exterior del cuerpo de ramal 1902. Las aberturas de ventilación 1914 pueden estar a lo largo del primer lado de cuerpo 1904 y/o a lo largo del borde de cuerpo 1907.

El cuerpo de ramal 1902 también incluye canales aguas arriba 1920 y canales de ventilación 1922 que se extienden cada uno a través del cuerpo de ramal 1902. Cada uno de los canales aguas arriba 1920 acopla fluidamente una lumbrera de recepción correspondiente 1908 con una cámara de reacción correspondiente 1912. En la figura 65, dos de los canales aguas arriba 1920 entran o salen de la página. Cada uno de los canales de ventilación 1922 acopla de manera fluida una cámara de reacción correspondiente 1912 con una abertura de ventilación correspondiente 1914.

REIVINDICACIONES

1. Un portamuestras (102) que comprende:

5 un bloque de control térmico alargado (106) que tiene una superficie activa y una superficie exterior que miran en direcciones opuestas, incluyendo el bloque de control térmico extremos de bloque primero y segundo en los que una longitud del bloque de control térmico se extiende entre ellos, teniendo la superficie activa una serie de áreas de montaje que se distribuyen a lo largo del bloque de control térmico, en el que dichas áreas de montaje son para montar sustratos de muestra;

celdas de cámara (108) configuradas para ser dispuestas sobre áreas de montaje respectivas de la serie de áreas de montaje y, por lo tanto, sobre dichos sustratos de muestra; y

10 un cuerpo de cubierta extraíble (320) configurado para ser acoplado con el bloque de control térmico junto con las celdas de cámara entre ellos, estando conformados el bloque de control térmico y las celdas de cámara para formar entre ellos cámaras de reacción correspondientes (110), estando el cuerpo de cubierta extraíble y el bloque de control térmico en posiciones fijas entre ellos para formar una estructura unitaria que está configurada para colocarse dentro de un sistema de ensayo, en el que las cámaras de reacción tienen entradas correspondientes (112) que se abren en una dirección común hacia el exterior del portamuestras;

caracterizado por que las celdas de cámara son separables o extraíbles del bloque de control térmico y el cuerpo de cubierta extraíble.

2. El portamuestras de la reivindicación 1, en el que

(i) las entradas (112) están definidas al menos parcialmente por las celdas de cámara (108); o

20 (ii) las cámaras de reacción (110) tienen salidas correspondientes (114); en el que opcionalmente las salidas se abren en una dirección común que es opuesta a la dirección común hacia la que se abren las entradas (112), en el que el líquido está configurado para fluir entre la entrada y la salida de cada cámara de reacción; o

(iii) la estructura unitaria tiene sustancialmente forma de bloque, estando conformados los extremos del bloque para insertarlos en las ranuras del sistema de ensayo; o

25 (iv) las entradas (112) son coplanares; o

(v) las entradas tienen forma de artesa; o

(vi) las cámaras de reacción incluyen secciones de flujo que tienen al menos una dimensión de sección transversal que es como máximo de 150 μm .

30 3. El portamuestras (102) de la reivindicación 1, en el que el bloque de control térmico (106) incluye un canal que se extiende a través del mismo, colocándose el canal cerca de las áreas de montaje para transferir energía térmica hacia y/o desde las áreas de montaje.

4. El portamuestras (102, 400, 500) de la reivindicación 3, en el que

(i) el bloque de control térmico (402) incluye una pluralidad de los canales (452); o

35 (ii) el canal (452) está configurado para transportar un fluido de trabajo a través del mismo, transfiriendo el fluido de trabajo energía térmica hacia y/o desde las áreas de montaje (422), opcionalmente en el que el fluido de trabajo en el canal está configurado para absorber energía térmica de una superficie operativa del bloque de control térmico y transferir la energía térmica a las áreas de montaje, en el que la superficie operativa está ubicada a lo largo de la superficie exterior (414) o ubicada a lo largo de la superficie activa (412) y tiene una posición longitudinal alejada de las áreas de montaje; o

40 (iii) el portamuestras (500) comprende además un módulo térmico (510) asegurado al bloque de control térmico (502), teniendo el módulo térmico un calentador (518) y un ventilador (566), estando el calentador y el ventilador en comunicación térmica con el bloque de control térmico; o

45 (iv) el bloque de control térmico (502) incluye una tubería de calor (460) dispuesta en el canal (452), estando configurada la tubería de calor para acelerar la transferencia de energía térmica a lo largo del bloque de control térmico, comprendiendo opcionalmente además un módulo térmico fijado al bloque de control térmico (402), teniendo el módulo térmico un calentador y un ventilador, estando el calentador y el ventilador en comunicación térmica con el bloque de control térmico y configurados para administrar energía térmica a la tubería de calor y/o o absorber energía térmica de la tubería de calor; o

50 (v) el portamuestras comprende además una extensión de cuerpo (442), teniendo la extensión de cuerpo una parte de la superficie activa o la superficie exterior, extendiéndose la tubería de calor (460) a través de la

extensión de cuerpo; o

(vi) el canal se extiende entre las lumbreras de trabajo primera y segunda que se abren al exterior del bloque de control térmico.

5. El portamuestras de la reivindicación 1, que comprende además

- 5 (i) un calentador (518) que está asegurado al bloque de control térmico (502) y colocado a lo largo del bloque de control térmico de manera que el calentador esté al menos opuesto a las áreas de montaje; o
- (ii) un calentador plano (564), incluyendo el calentador plano una película (520) que está acoplada con el bloque de control térmico y una hoja conductora que genera calor; o
- 10 (iii) un contacto eléctrico (580) que está expuesto al exterior del bloque de control térmico, estando configurado el contacto eléctrico para transferir energía al módulo térmico; o
- (iv) una bobina conductora (680) que está configurada para ser inducida para transferencia de energía inalámbrica; o
- 15 (v) un módulo térmico que está acoplado con el bloque de control térmico e incluye un calentador (518), un ventilador de enfriamiento (524) y una unidad de procesamiento, incluyendo la unidad de procesamiento un circuito que está configurado para controlar la operación del calentador y el ventilador de enfriamiento; o
- 20 (vi) un espaciador de celdas común (504) que está configurado para colocarse entre cada una de las celdas de cámara y la superficie activa del bloque de control térmico, habilitando el espaciador de celdas espacios entre las celdas de cámara y la superficie activa o los sustratos que forman las cámaras de reacción; en el que opcionalmente (a) el espaciador de celdas (504) forma una red que tiene una pluralidad de puentes y aberturas de sustrato, alineándose las aberturas de sustrato con las áreas de montaje a lo largo de la superficie activa cuando el espaciador de celdas se coloca sobre el bloque de control térmico; o (b) el espaciador de celdas (504) incluye una pluralidad de orificios pasantes y el bloque de control térmico (702) incluye una pluralidad de proyecciones de alineación (744), estando configurados los orificios pasantes para recibir las proyecciones de alineación con el fin de posicionar el espaciador de celdas (712) con respecto al bloque de control térmico.

- 25 6. El portamuestras de la reivindicación 1, que comprende además un conjunto de nido (318) que incluye un bastidor de nido (336) y la pluralidad de celdas de cámara (316), estando configurado el bastidor de nido para sujetar las celdas de cámara, estando configurado el conjunto de nido para acoplarse con el bloque de control térmico (312) de manera que las celdas de cámara (316) se mantengan entre el bastidor de nido y el bloque de control térmico (312);

opcionalmente, en el que

- 30 (i) el conjunto de nido (318) está conformado para sostener cada una de las celdas de cámara dentro de un espacio confinado en relación con el bastidor de nido, en el que se permite que las celdas de cámara se desplacen dentro del espacio confinado para permitir que las celdas de cámara se alineen con las áreas de montaje cuando el conjunto de nido está acoplado con el bloque de control térmico; o
- 35 (ii) el bastidor de nido (336) tiene un lado interior (344) y un lado exterior (346), estando configurado el lado interior para mirar hacia la superficie activa (322), teniendo el bastidor de nido proyecciones (354) que sobresalen del lado interior, incluyendo las proyecciones superficies de soporte (355) que miran hacia el lado interior, estando configuradas las superficies de soporte para acoplarse con las celdas de cámara con el fin de evitar que las celdas de cámara se caigan del bastidor de nido (336); o
- 40 (iii) las celdas de cámara tienen superficies de montaje interiores (302) que miran hacia el bloque de control térmico cuando el conjunto de nido está acoplado con el mismo, siendo las superficies de montaje sustancialmente coplanares.

7. El portamuestras de la reivindicación 1, en el que

- 45 (i) el cuerpo de cubierta extraíble (208) tiene una parte inferior (282) que mira hacia la superficie activa del bloque de control térmico, incluyendo el cuerpo de cubierta extraíble una pluralidad de elementos de solitación a lo largo de la parte inferior, acoplándose los elementos de solitación con las celdas de cámara (206) cuando el cuerpo de cubierta extraíble está acoplado con el bloque de control térmico; o
- (ii) el cuerpo de cubierta extraíble tiene extremos de cubierta primero y segundo en los que una longitud del cuerpo de cubierta se extiende entre los extremos de cubierta primero y segundo, al menos uno de los extremos de cubierta tiene un cuerpo de bisagra, estando configurado el cuerpo de bisagra para acoplarse rotativamente con el bloque de control térmico de tal manera que se permite que el cuerpo de cubierta (208) gire entre las posiciones abierta y cerrada.
- 50

8. Un chasis de sistema (600) que comprende:

un cuerpo de chasis (602) que tiene un lado de carga (620) y una pluralidad de ranuras portadoras alargadas (630) que se abren a lo largo del lado de carga, estando configuradas las ranuras portadoras para recibir los portamuestras correspondientes insertados a través del lado de carga, en el que los portamuestras son portamuestras según la reivindicación 1, comprendiendo al menos una ranura de portamuestras un portamuestras según la reivindicación 1;

módulos térmicos (604) acoplados con el cuerpo de chasis, cada uno de los módulos térmicos tiene una superficie de transferencia térmica que está expuesta a lo largo de una ranura portadora correspondiente (630) de la pluralidad de ranuras portadoras, comprendiendo cada uno de los módulos térmicos un calentador que está en comunicación térmica con la superficie de transferencia térmica; y

sensores de temperatura (606) que tienen superficies de sensor que están expuestas a las correspondientes ranuras portadoras de la pluralidad de ranuras portadoras, en el que cada uno de los sensores de temperatura está configurado para detectar datos que se basan en una temperatura del portamuestras dentro de la correspondiente ranura portadora.

9. Un sistema de ensayo (1100) que comprende:

un chasis de sistema (600) según la reivindicación 8;

un sistema de control fluídico (1120) que incluye un brazo robótico (1130) que tiene una pluralidad de jeringas (1132) para administrar líquidos a los portamuestras; y

un controlador (1142) configurado para controlar el funcionamiento de los módulos térmicos y el brazo robótico de acuerdo con un protocolo predeterminado que incluye la administración de reactivos a las celdas de cámara de cada portamuestras usando el brazo robótico (1124) y para el control de la temperatura de las celdas de cámara usando los módulos térmicos y sensores de temperatura.

10. El chasis de sistema según la reivindicación 8 o el sistema de ensayo de la reivindicación 9, en el que

(i) el cuerpo de chasis (602) incluye un depósito (654) en la parte inferior de las ranuras portadoras, estando configurado el depósito para recibir líquido que sale de los portamuestras; o

(ii) cada sensor de temperatura (606) está alineado con al menos uno de los módulos térmicos (604); o

(iii) cada módulo térmico (604) está alineado con al menos uno de los sensores de temperatura (606); o

(iv) el sensor de temperatura (606), expuesto a una ranura portadora correspondiente, está separado del módulo térmico expuesto a lo largo de la ranura portadora correspondiente por una distancia operativa (658), estando dimensionada la distancia operativa para permitir que existan múltiples cámaras de reacción del portamuestras correspondiente entre el módulo térmico (604) y el sensor de temperatura (606); o

(v) cada una de las ranuras portadoras (630) incluye una primera región de ranuras (632) y una segunda región de ranuras (634) que están configuradas para recibir partes extremas respectivas del portamuestras correspondiente, estando expuesto el sensor de temperatura (606) a la primera región de ranuras, estando expuesto el módulo térmico a la segunda región de ranuras; opcionalmente, en el que las regiones de ranuras primera y segunda de cada ranura del soporte están separadas por un espacio de ranura (636), estando configurado el portamuestras para estar dispuesto dentro de las regiones de ranuras primera y segunda y el espacio de ranura; o

(vi) el lado de carga (620) coincide con un plano de carga (650), estando las ranuras portadoras (630) inclinadas con respecto al plano de carga para formar un ángulo no ortogonal (652) con respecto al plano de carga (650); o

(vii) cada uno de los módulos térmicos incluye un aparato de enfriamiento (686), estando configurado el aparato de enfriamiento para absorber energía térmica del portamuestras y transferir la energía térmica lejos del portamuestras; opcionalmente, en el que el aparato de enfriamiento es un ventilador (688), incluyendo el cuerpo de chasis al menos un respiradero que está en comunicación de flujo con los ventiladores.

11. El sistema de ensayo de la reivindicación 9, en el que el protocolo incluye al menos uno de hibridación in situ (ISH), ISH fluorescente (FISH) e inmunohistoquímica (IHC).

12. El sistema de ensayo de la reivindicación 9, que comprende además una pluralidad de portamuestras (102), siendo cada uno de los portamuestras un portamuestras según la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

13. Un método para ensamblar un portamuestras (102, 310), en el que el portamuestras es un portamuestras según la reivindicación 1, comprendiendo el método:

- 5 proporcionar un bloque de control térmico alargado (312) que tiene una superficie activa (322) y una superficie exterior (324) que miran en direcciones opuestas, incluyendo el bloque de control térmico los extremos de bloque primero y segundo (326, 328) en los que una longitud del bloque de control térmico (312) se extiende entre ellos, teniendo la superficie activa una serie de áreas de montaje que se distribuyen a lo largo del bloque de control térmico;
- posicionar sustratos de muestra sobre áreas de montaje respectivas (332) de la serie de áreas de montaje;
- colocar celdas de cámara (316) sobre sustratos de muestra respectivos; y
- 10 acoplar un cuerpo de cubierta extraíble con el bloque de control térmico junto con las celdas de cámara entre ellos, en el que dichas celdas de cámara son separables o extraíbles del bloque de control térmico y el cuerpo de cubierta extraíble, estando conformados el bloque de control térmico (312) y las celdas de cámara (316) para formar entre ellos cámaras de reacción correspondientes, estando el cuerpo de cubierta extraíble y el bloque de control térmico (312) en posiciones fijas entre ellos para formar una estructura unitaria que está configurada para colocarse dentro de un sistema de ensayo, en el que las cámaras de reacción (334) tienen entradas correspondientes que se abren en una dirección común (338) hacia el exterior del portamuestras.
- 15 14. El método de la reivindicación 13, en el que
- (i) las cámaras de reacción tienen salidas correspondientes (334); opcionalmente, en el que las salidas se abren en una dirección común que es opuesta a la dirección común hacia la que se abren las entradas, en el que el líquido está configurado para fluir entre la entrada y la salida de cada cámara de reacción; o
- (ii) el método comprende además
- 20 asegurar un módulo térmico al bloque de control térmico, teniendo el módulo térmico un calentador (518) y un aparato de enfriamiento (524), estando el calentador y el aparato de enfriamiento en comunicación térmica con el bloque de control térmico; o
- 25 (iii) el bloque de control térmico (402) incluye un canal que se extiende a través del mismo y una tubería de calor (460) dispuesta en el canal (452), estando configurada la tubería de calor para acelerar la transferencia de energía térmica a lo largo del bloque de control térmico (402), comprendiendo opcionalmente además el método asegurar un módulo térmico al bloque de control térmico, teniendo el módulo térmico un calentador y un aparato de enfriamiento, estando el calentador y el aparato de enfriamiento en comunicación térmica con el bloque de control térmico y configurados para administrar energía térmica a la tubería de calor y/o absorber energía térmica de la tubería de calor.
- 30 15. El método de la reivindicación 13, que comprende además:
- colocar un espaciador de celdas común (314) sobre la superficie activa del bloque de control térmico, habilitando el espaciador de celdas espacios entre las celdas de cámara (316) y la superficie activa o entre las celdas de cámara y los sustratos de muestra.
16. El método de la reivindicación 15, en el que
- 35 (i) el espaciador de celdas (314) forma una red que tiene una pluralidad de puentes y aberturas de sustrato, alineándose las aberturas de sustrato con los sustratos de muestra a lo largo de la superficie activa cuando el espaciador de celdas se coloca sobre el bloque de control térmico; o
- (ii) el espaciador de celdas (314) incluye una pluralidad de orificios pasantes y el bloque de control térmico incluye una pluralidad de proyecciones de alineación, estando configurados los orificios pasantes (347, 349) para recibir las proyecciones de alineación para posicionar el espaciador de celdas en relación con el bloque de control
- 40 térmico; opcionalmente, en el que el conjunto de nido (318) está conformado para sostener cada una de las celdas de cámara (316) dentro de un espacio confinado correspondiente (350) en relación con el bastidor de nido (336), en el que se permite que las celdas de cámara se desplacen dentro del espacio confinado con el fin de facilitar que las celdas de cámara (316) se alineen con las áreas de montaje cuando el conjunto de nido esté
- 45 acoplado con el bloque de control térmico.
17. El método de la reivindicación 13, en el que posicionar las celdas de cámara incluye colocar un conjunto de nido (318) sobre el bloque de control térmico, incluyendo el conjunto de nido un bastidor de nido (336) y la pluralidad de celdas de cámara (316), acoplándose el bastidor de nido con el bloque de control térmico y sosteniendo las celdas de cámara entre ellos;
- 50 opcionalmente en el que el bastidor de nido (336) tiene un lado interior (344) y un lado exterior (346), estando configurado el lado interior para mirar hacia la superficie activa (322), teniendo el bastidor de nido proyecciones que sobresalen del lado interior, incluyendo las proyecciones superficies de soporte (355) que miran hacia el lado interior, estando configuradas las superficies de soporte para acoplarse con las celdas de cámara con el fin de evitar que las celdas de cámara se caigan del bastidor de nido (336).

18. El método de la reivindicación 13, en el que los sustratos de muestra incluyen un cuerpo de sustrato que tiene una muestra biológica o química inmovilizada en una superficie del cuerpo de sustrato, estando configurada la muestra biológica o química para al menos uno de hibridación in situ (ISH), fluorescencia ISH (FISH) e inmunohistoquímica (IHC).

5 19. Un sistema de ensayo según la reivindicación 9,

en el que cada una de las áreas de montaje (332) de la superficie activa está configurada para tener un sustrato de muestra correspondiente (364) colocado sobre ella con el sustrato de muestra correspondiente (364) entre el área de montaje (322) y la celda de cámara (316), estando conformados el bloque de control térmico (312) y las celdas de cámara (316) para formar cámaras de reacción correspondientes (334) entre las celdas de cámara y los sustratos de muestra; y

comprendiendo además el sistema de ensayo una red fluidica (724) que comprende al menos una línea de entrada (726) y al menos una línea de salida (728) que están configuradas para estar en comunicación de flujo con las cámaras de reacción.

20. El sistema de ensayo de la reivindicación 19, en el que

(i) dicho sistema comprende además un mecanismo de sujeción (720) que presiona el cuerpo de cubierta extraíble (718) hacia las celdas de cámara (714) para presionar las celdas de cámara contra el bloque de control térmico e impedir así la fuga de las cámaras de reacción; o

(ii) el sistema incluye además una placa de ramal (716) que está colocada entre las celdas de cámara (714) y el cuerpo de cubierta extraíble (718), presionando el cuerpo de cubierta extraíble la placa de ramal contra las celdas de cámara; opcionalmente, en el que la al menos una línea de entrada está acoplada con al menos una de la pluralidad de celdas de cámara o la placa de ramal; opcionalmente, en el que al menos una línea de entrada está directamente acoplada con la placa de ramal; opcionalmente, en el que la al menos una línea de entrada está acoplada directamente con la placa de ramal y la placa de ramal incluye una pluralidad de canales que están en comunicación de flujo con al menos una línea de entrada y cada una de las celdas de cámara incluye al menos un canal, alineándose los canales de la placa de ramal con los canales de las celdas de cámara para proporcionar acceso fluidico a las cámaras de reacción.

21. El sistema de ensayo de la reivindicación 19, en el que

(i) el sistema incluye una placa de ramal (716) y el cuerpo de cubierta extraíble (718), estando configurada la placa de ramal para colocarse sobre el bloque de control térmico con las celdas de cámara entre ellas y acoplar cada una de las celdas de cámara, estando configurado el cuerpo de cubierta extraíble para colocarse sobre el bloque de control térmico (702) con la placa de ramal entre ellos y presionar la placa de ramal contra las celdas de cámara, presionando así las celdas de cámara contra el bloque de control térmico; o

(ii) cada una de las áreas de montaje (706) está definida por al menos una de las características de alineación del bloque de control térmico o elementos de alineación que están asegurados al bloque de control térmico, estando configurados los sustratos de muestra para acoplarse con las características de alineación y/o los elementos de alineación; o

(iii) la al menos una línea de entrada (726) comprende una pluralidad de tubos de entrada; o

(iv) el sistema de ensayo está configurado para bombear líquidos a través de las cámaras de reacción de acuerdo con un protocolo predeterminado, siendo el protocolo al menos uno de hibridación in situ (ISH), ISH fluorescente (FISH) e inmunohistoquímica (IHC) .

22. El sistema de ensayo de la reivindicación 19, que comprende además un conjunto de ramal que incluye al menos una línea de entrada (726) y una placa de ramal (716), estando acoplada la placa de ramal con la al menos una línea de entrada (726) y configurada para ser colocada entre el cuerpo de cubierta extraíble y las celdas de cámara;

opcionalmente en el que la placa de ramal incluye una pluralidad de canales que están en comunicación de flujo con al menos una línea de entrada (726) y cada una de las celdas de cámara incluye al menos un canal (756), alineándose los canales de la placa de ramal con los canales de las celdas de cámara para proporcionar acceso fluidico a las cámaras de reacción;

opcionalmente, en el que el sistema de ensayo comprende además un mecanismo de sujeción que presiona el cuerpo de cubierta extraíble contra la placa de ramal (716), presionando así la placa de ramal contra las celdas de cámara.

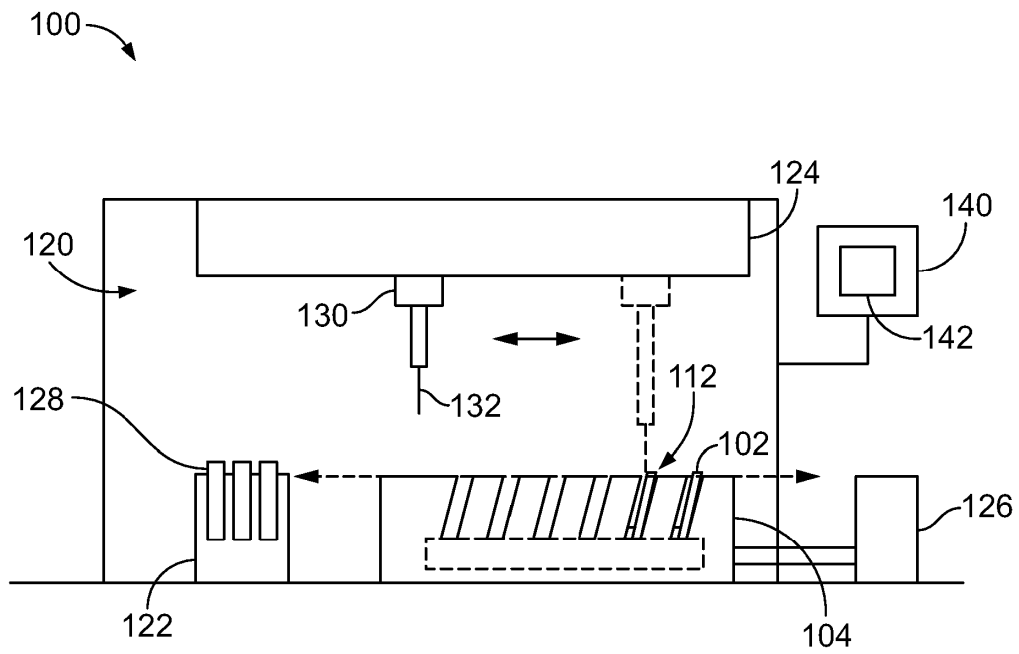


FIG. 1A

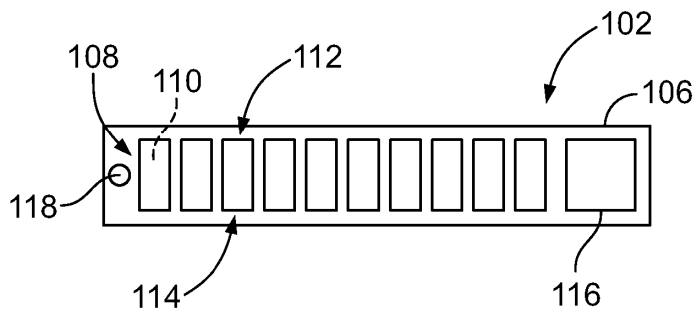
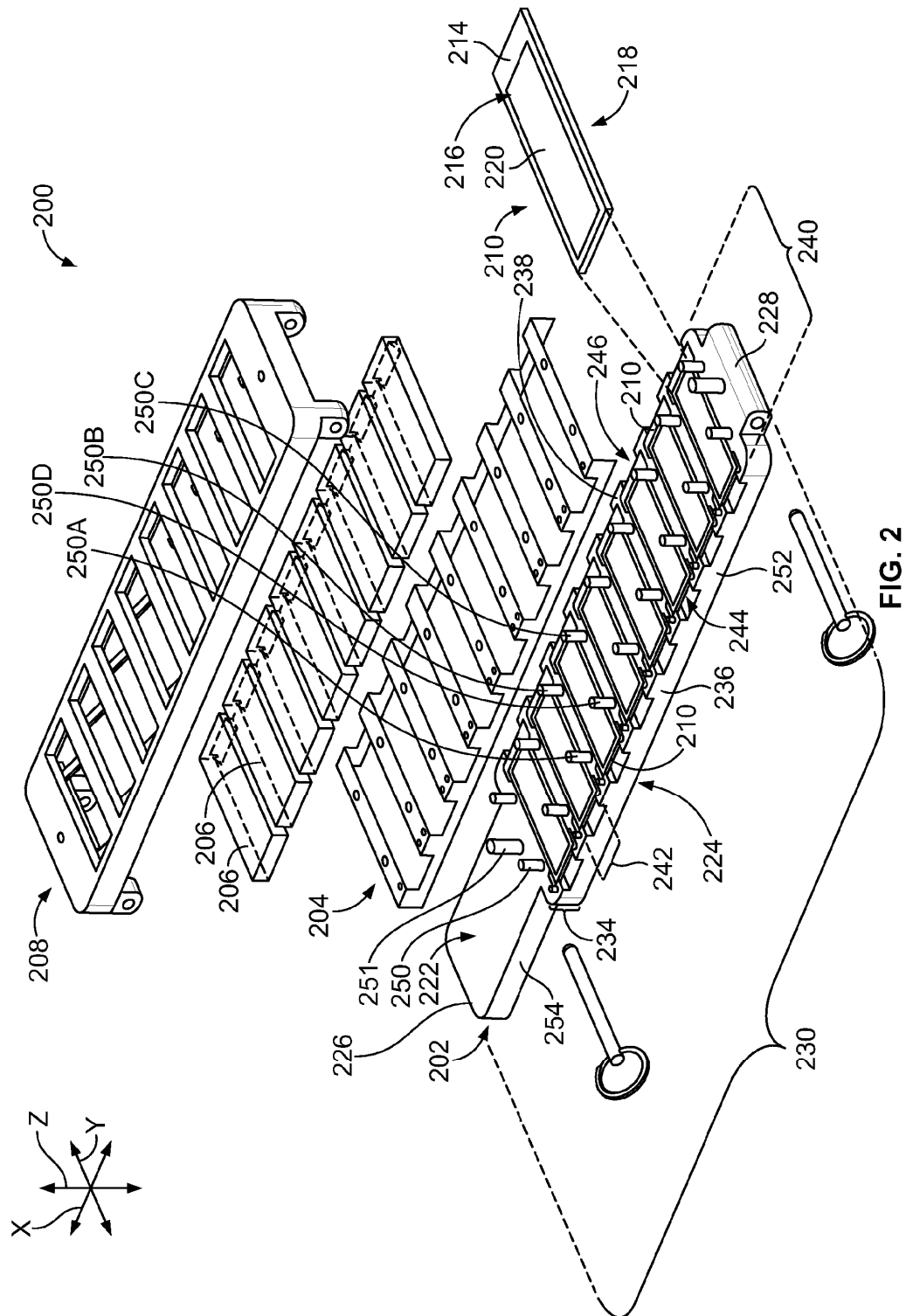


FIG. 1B



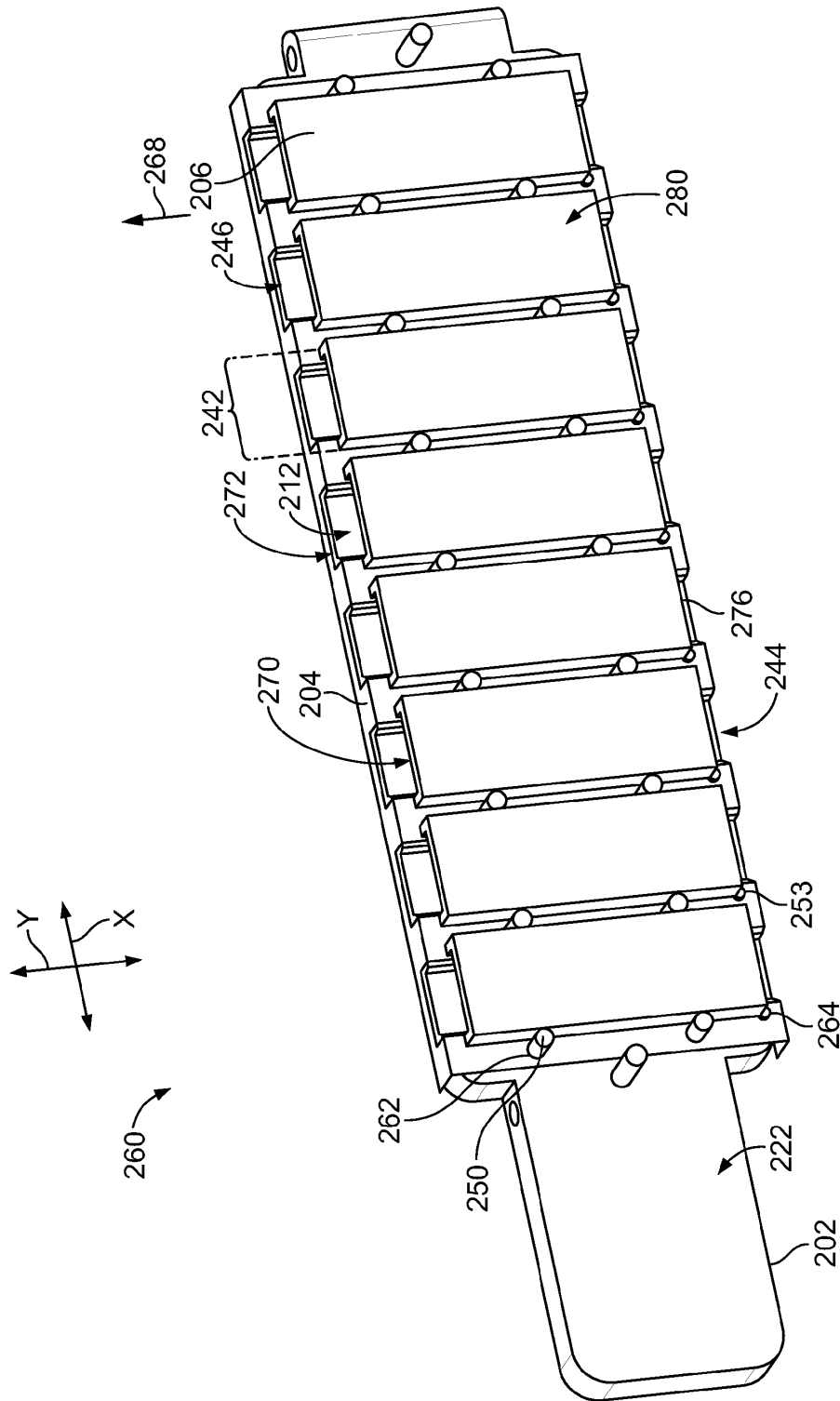
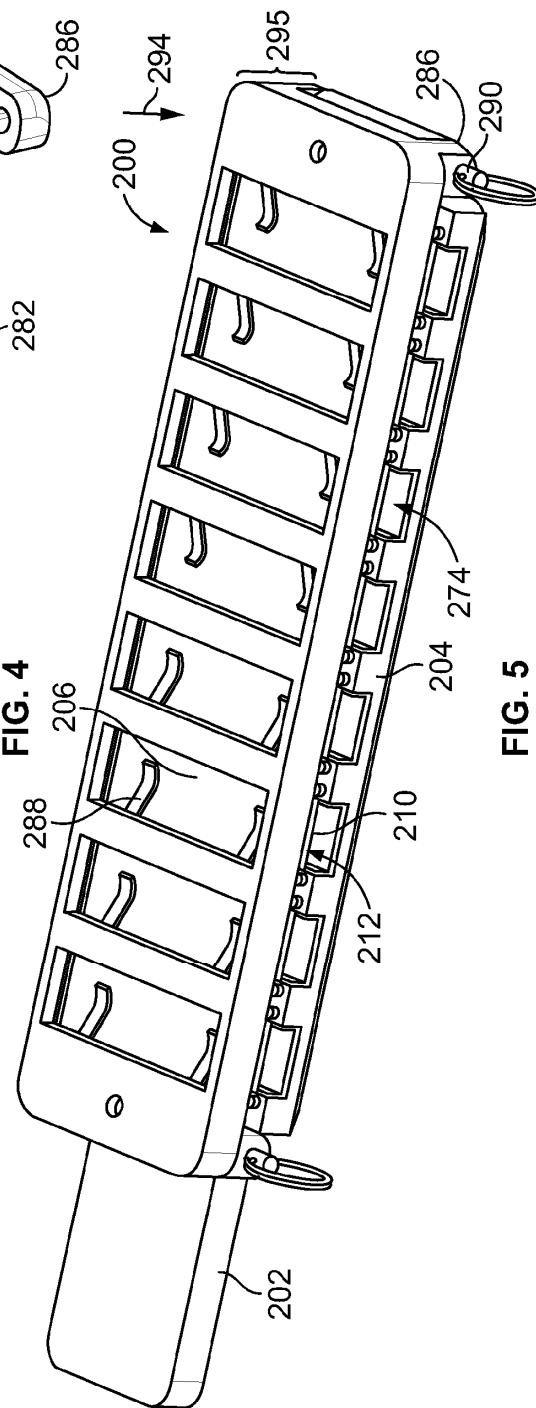
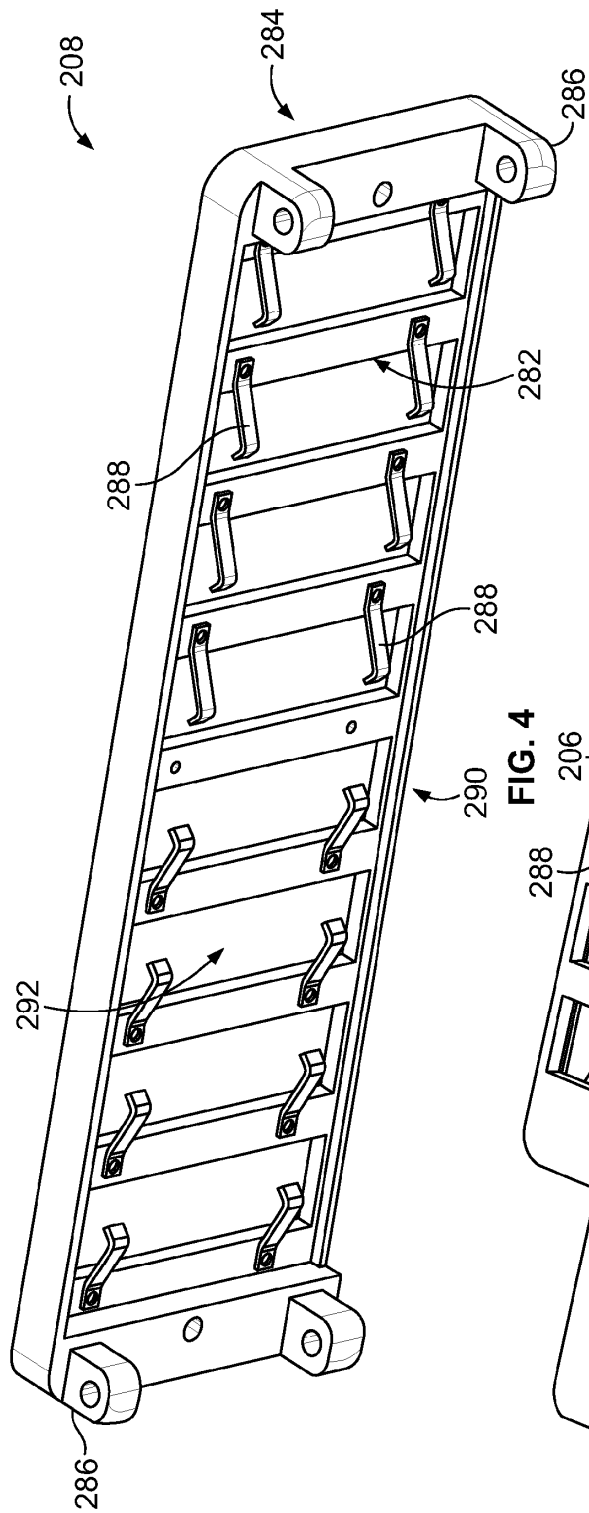


FIG. 3



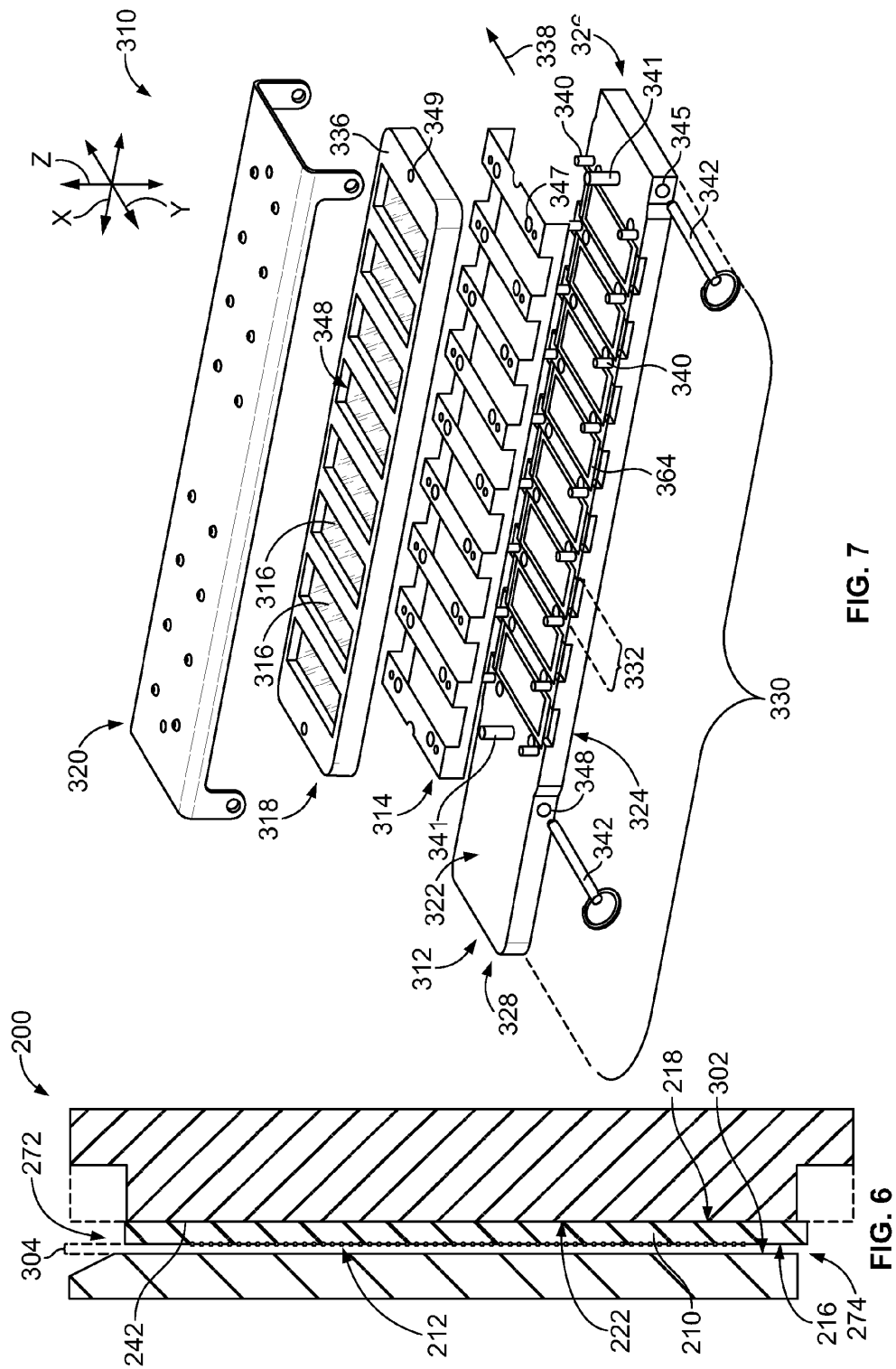


FIG. 6

FIG. 7

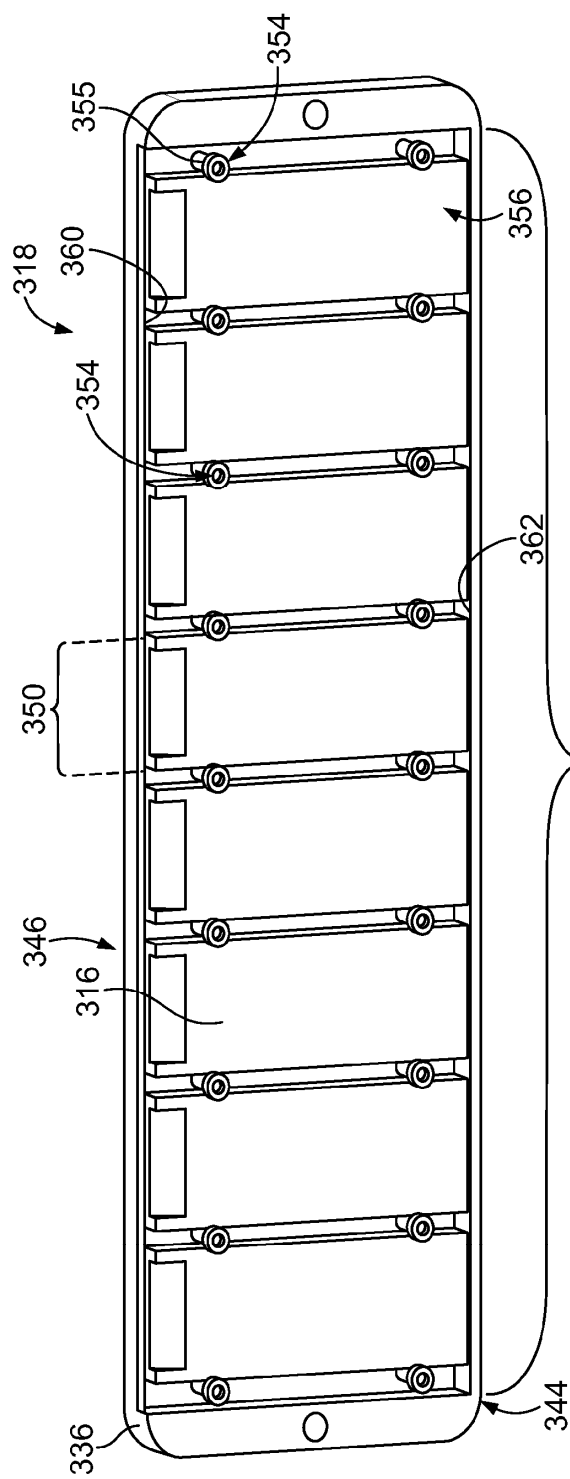


FIG. 8

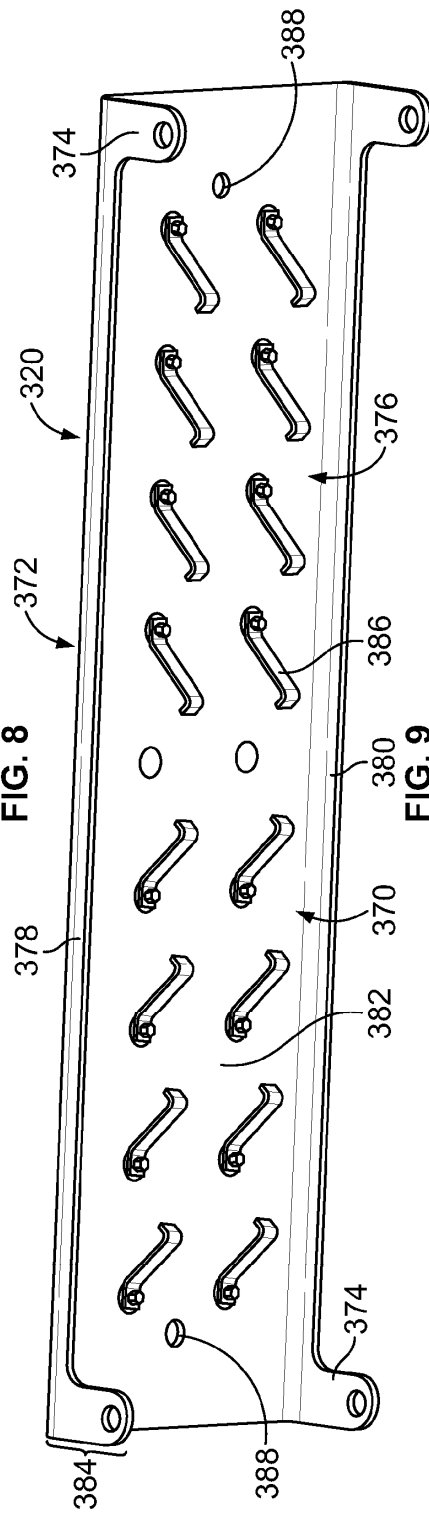


FIG. 9

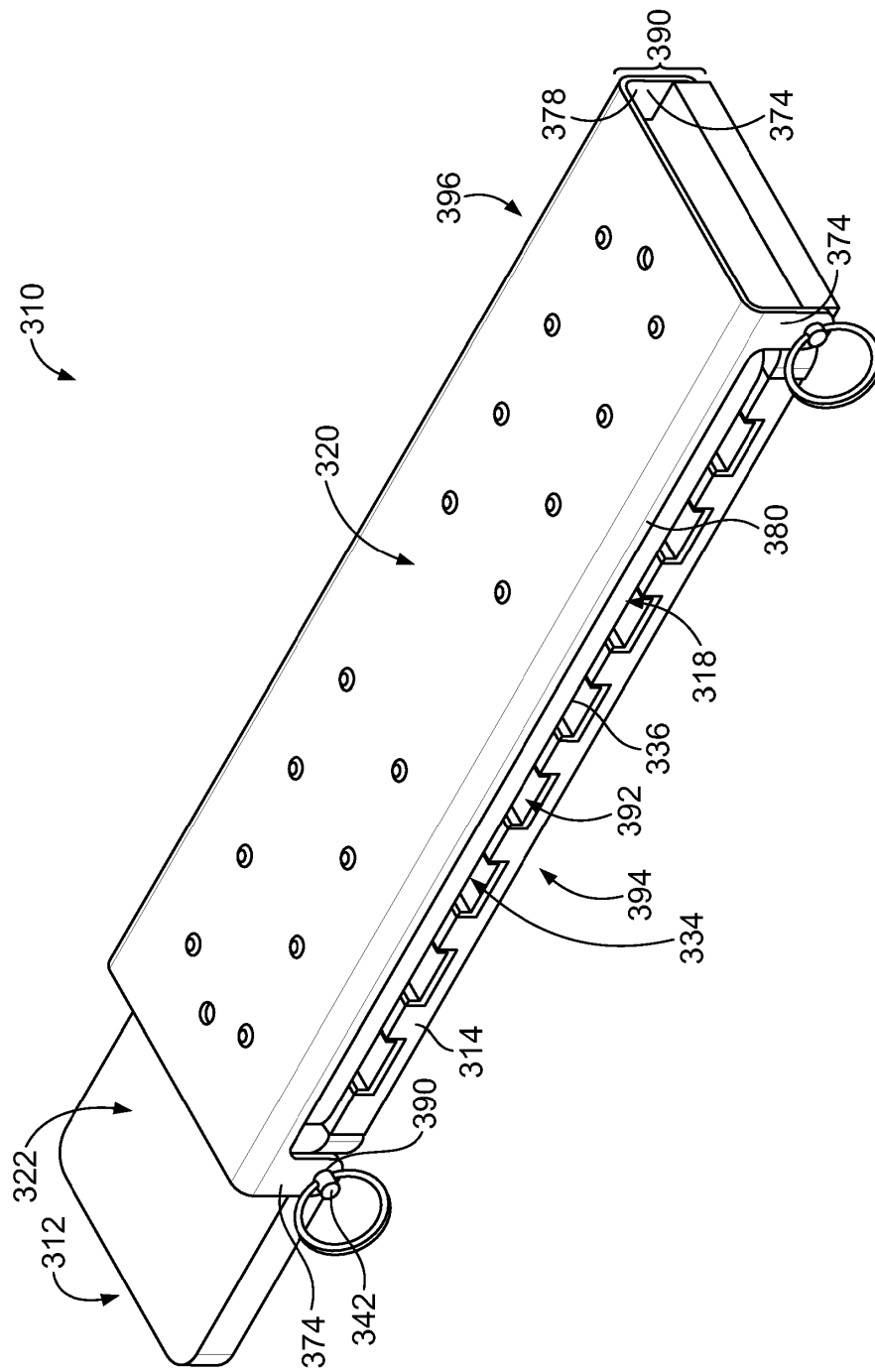


FIG. 10

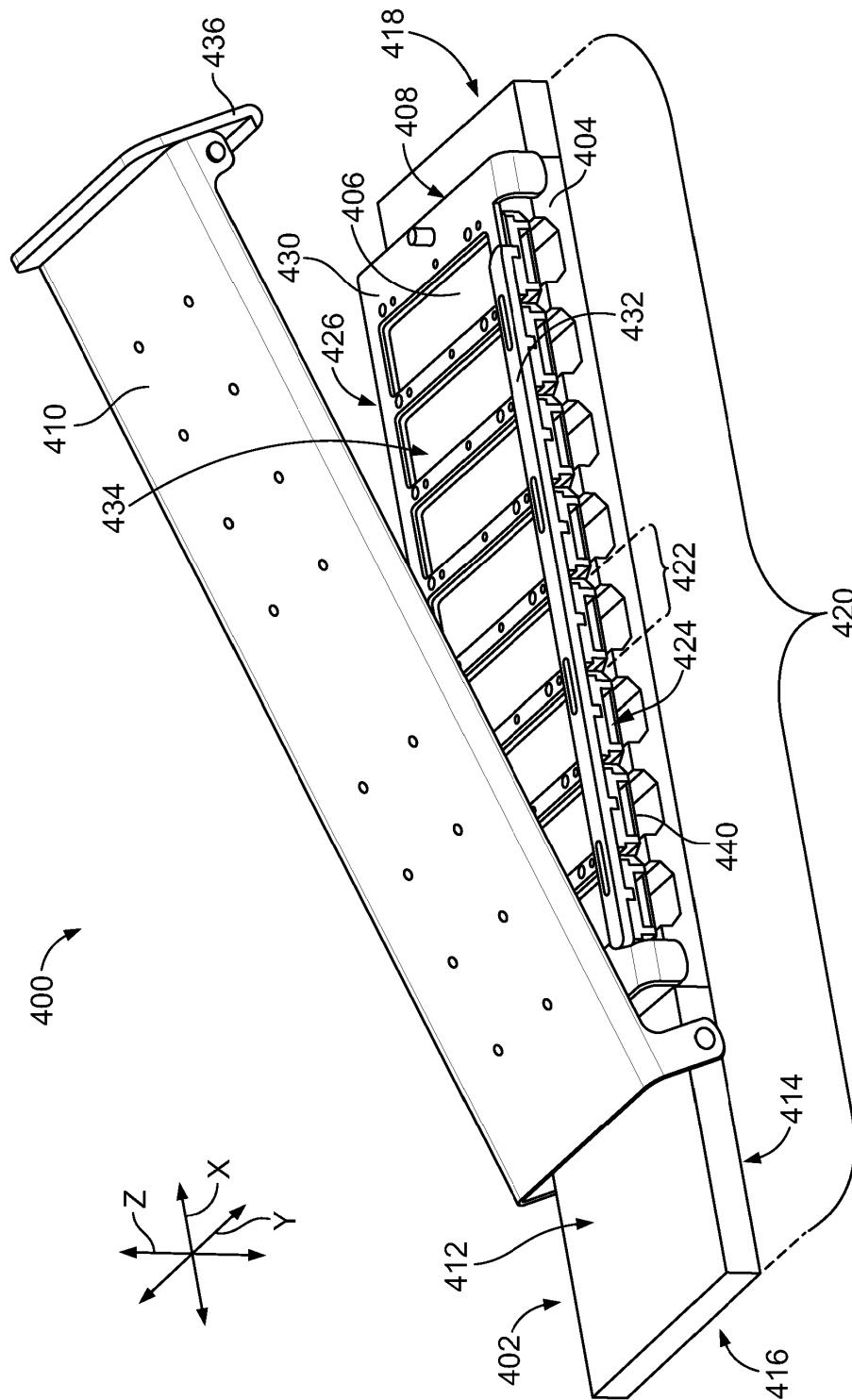


FIG. 11

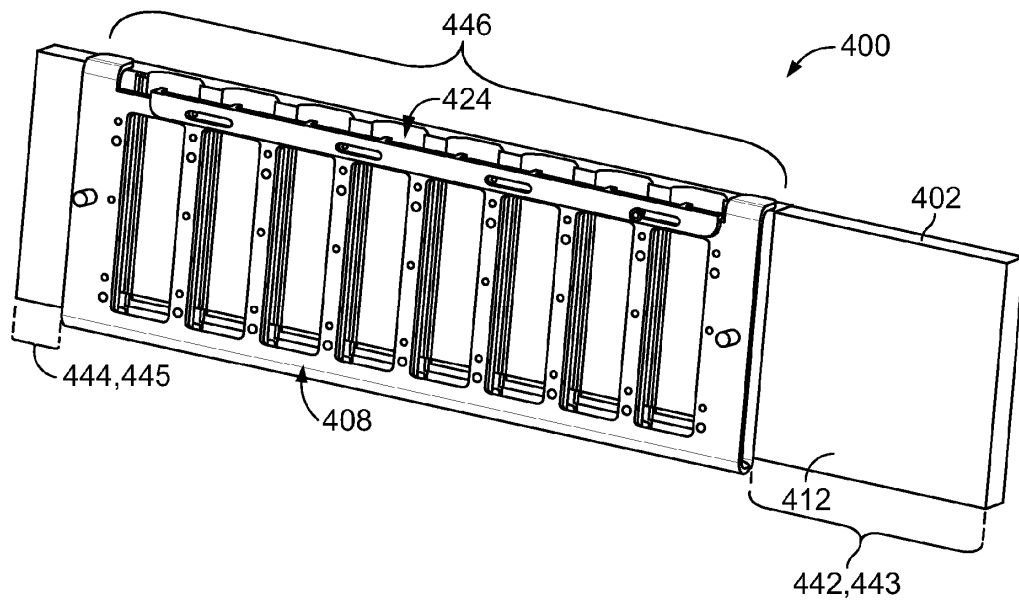


FIG. 12

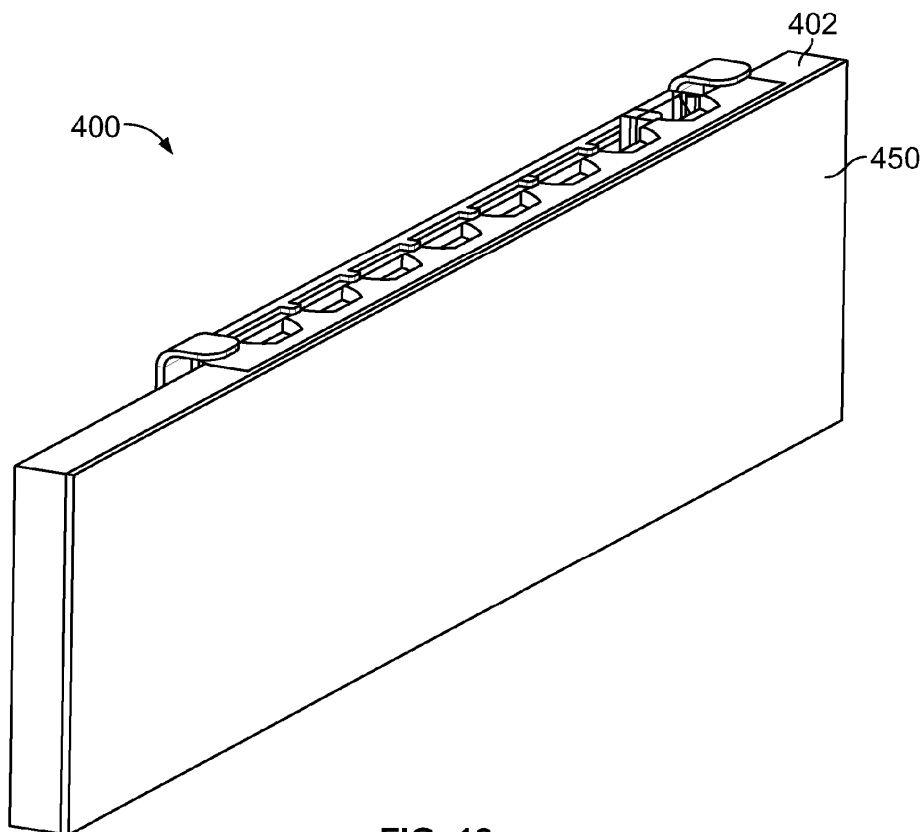


FIG. 13

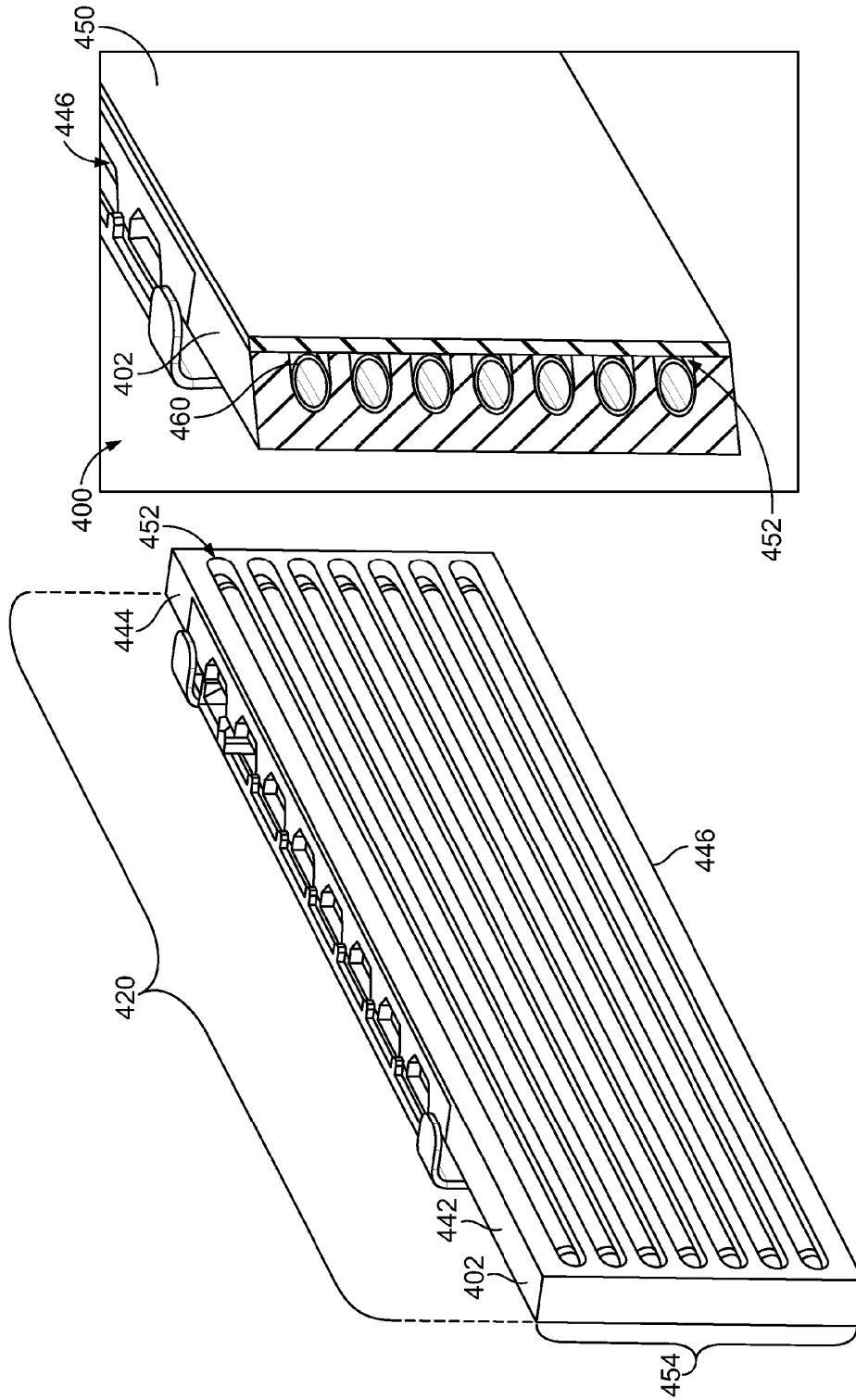


FIG. 15

FIG. 14

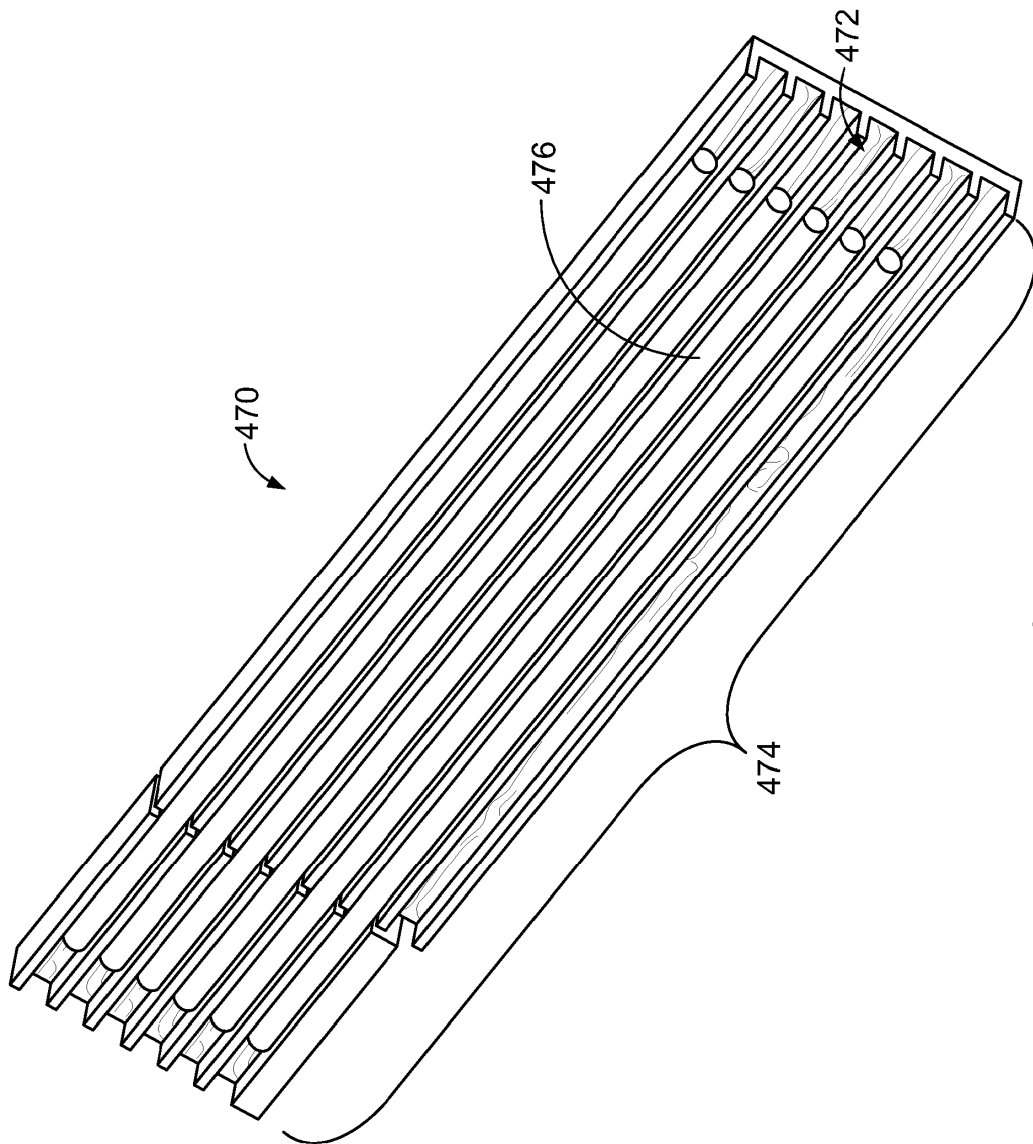


FIG. 16

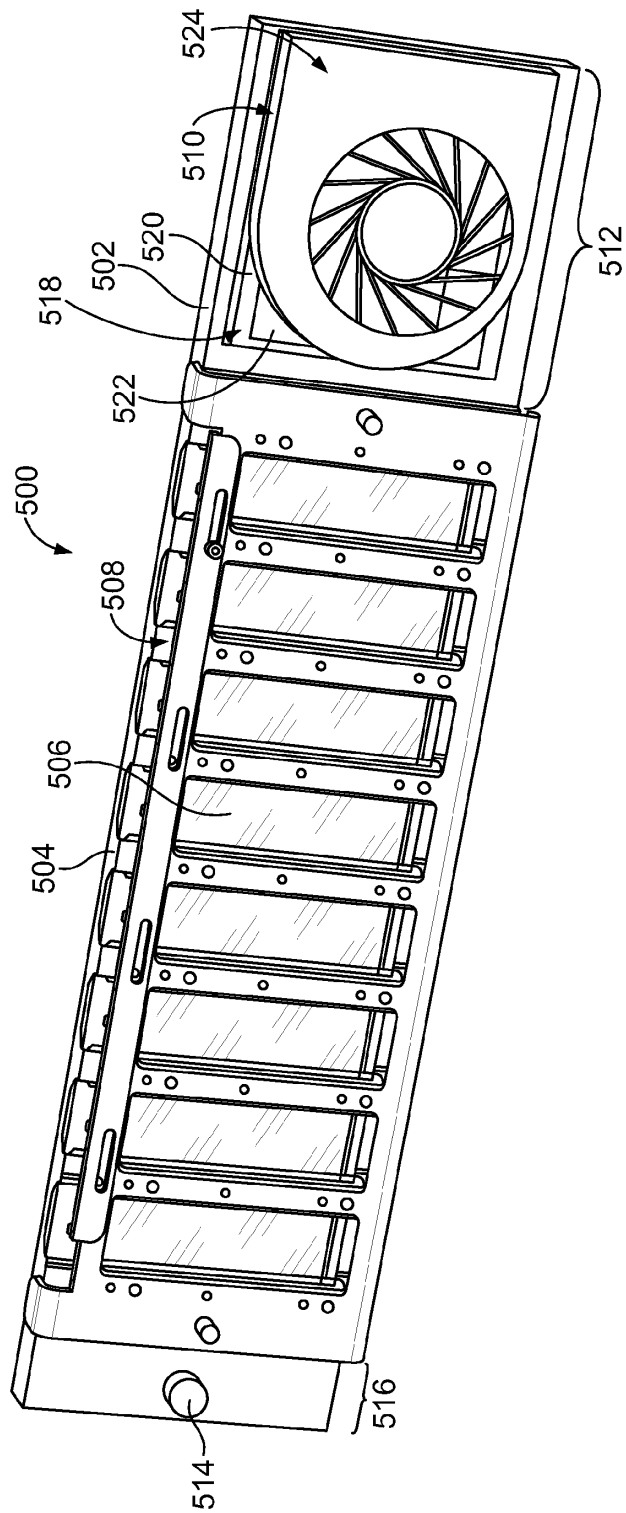


FIG. 17

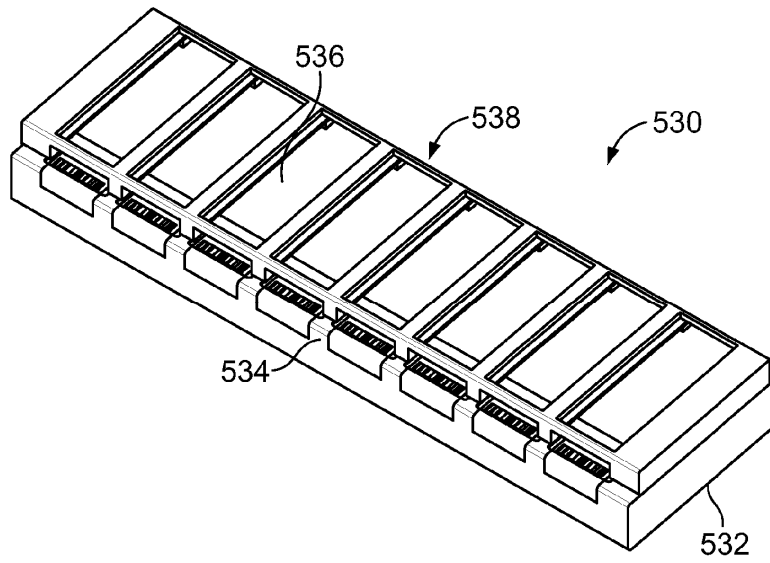


FIG. 18

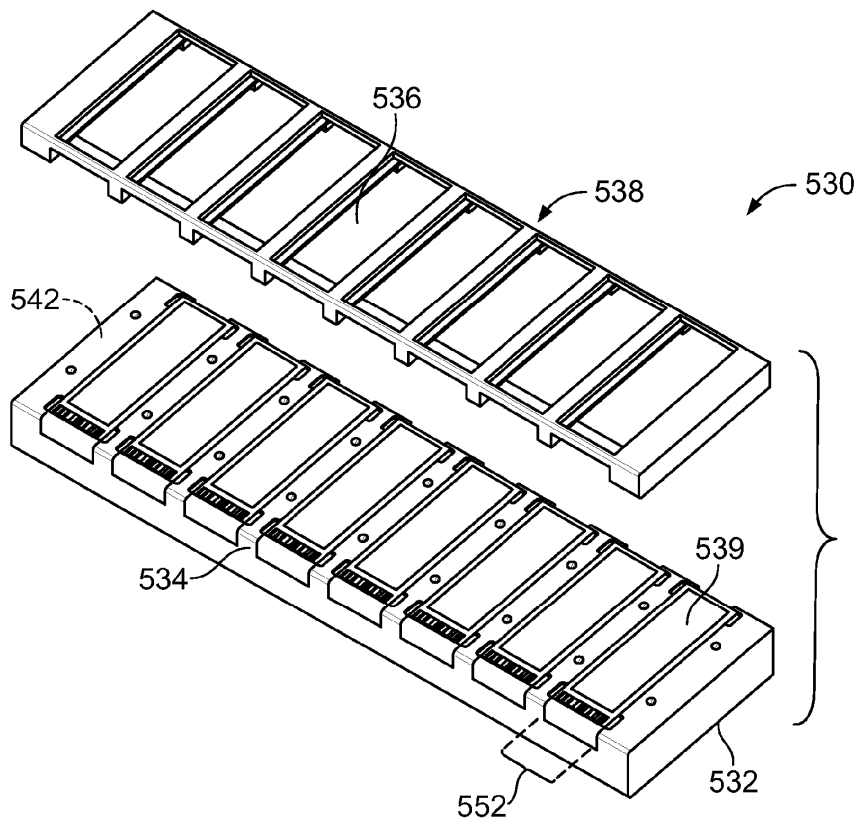


FIG. 19

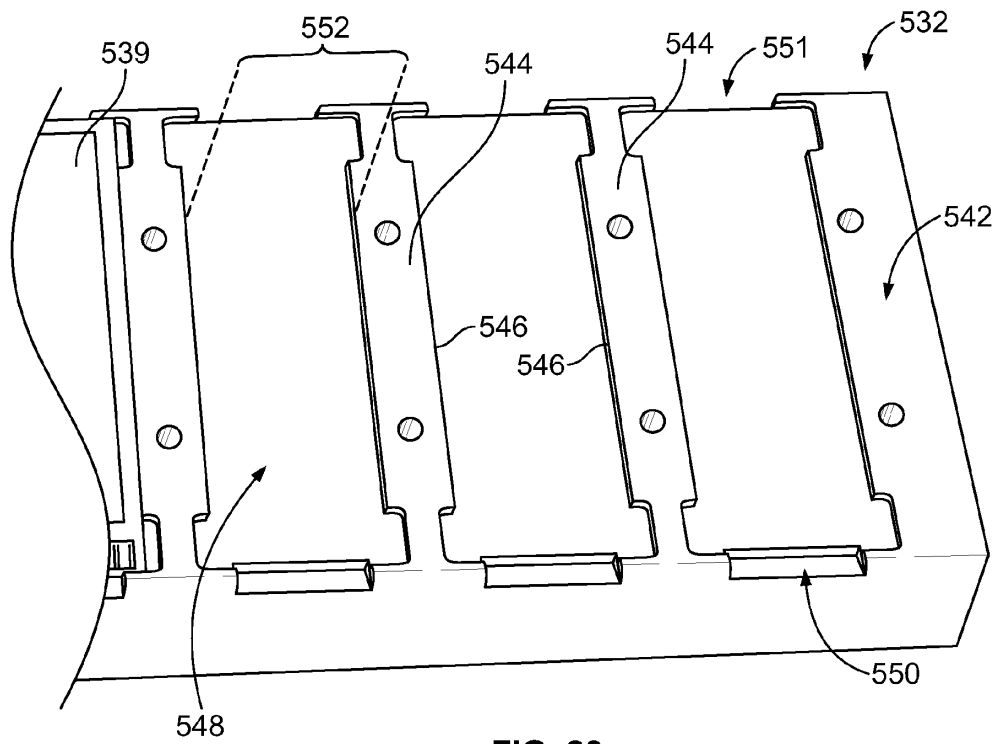


FIG. 20

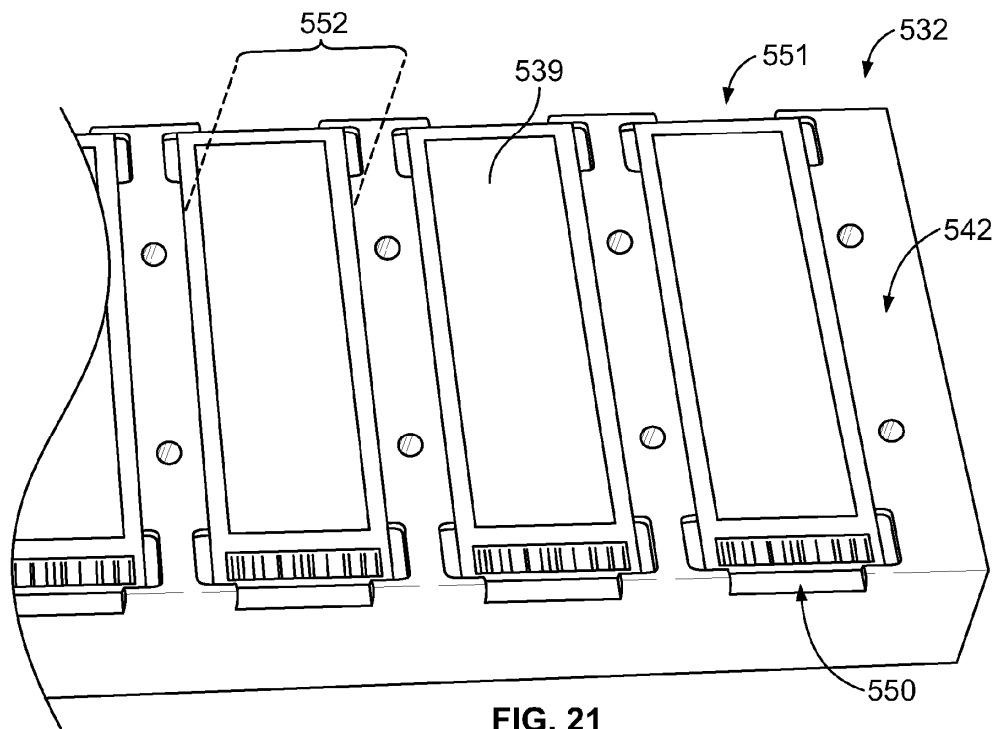


FIG. 21

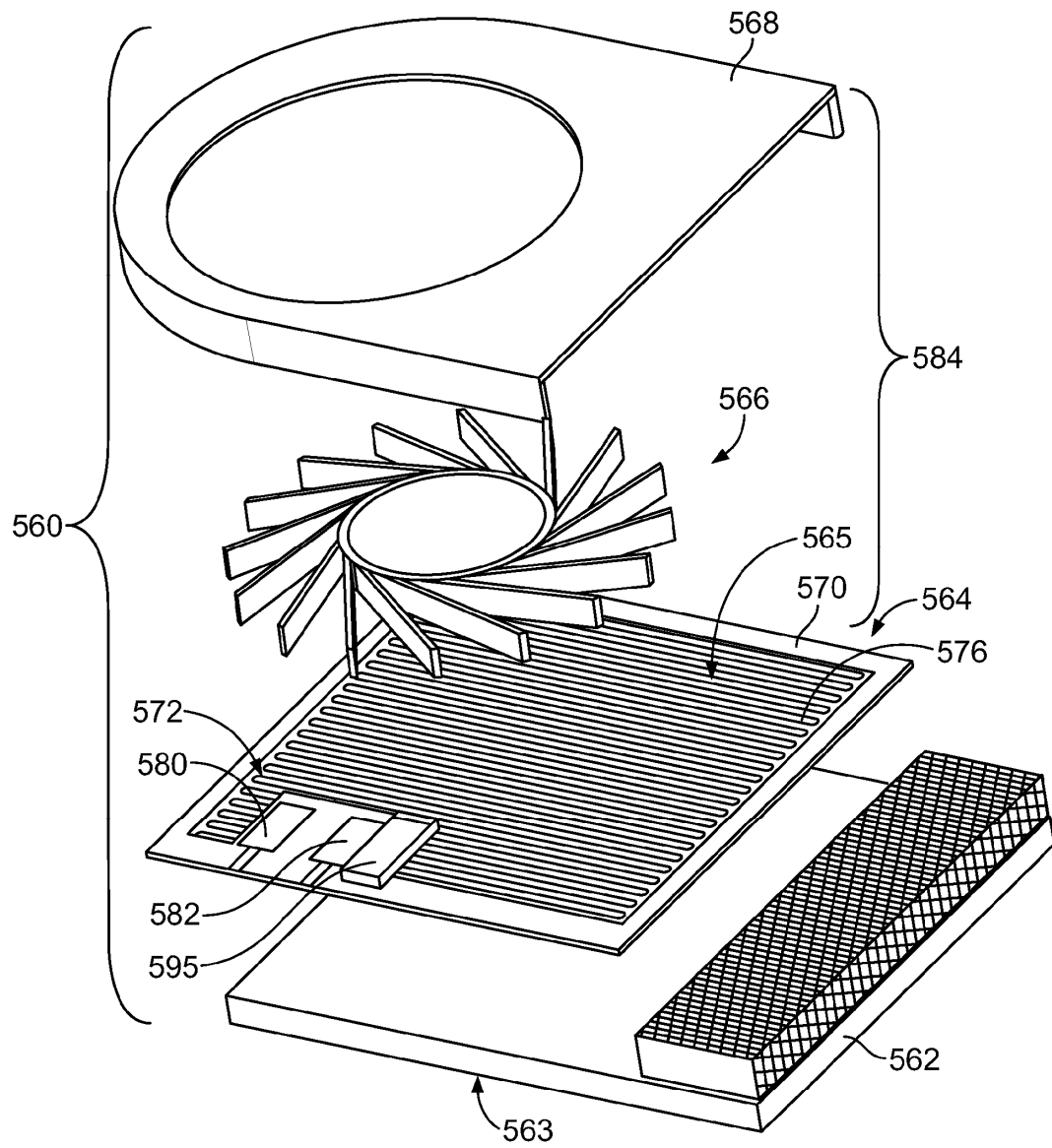


FIG. 22

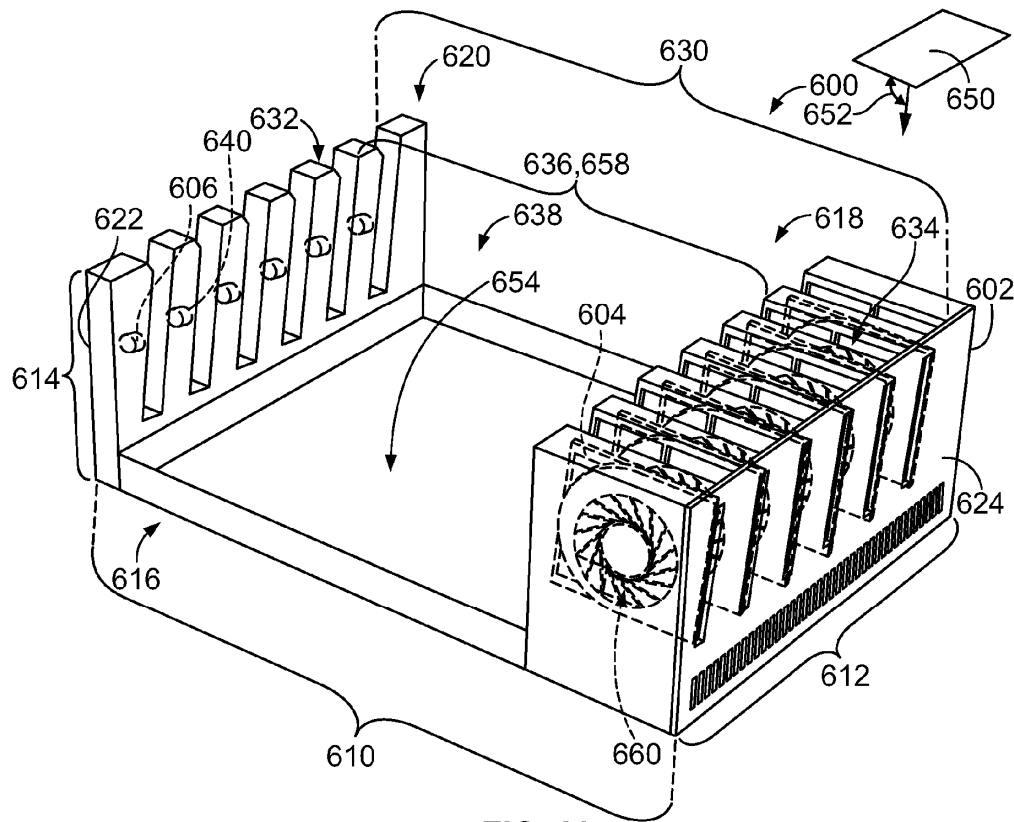


FIG. 23

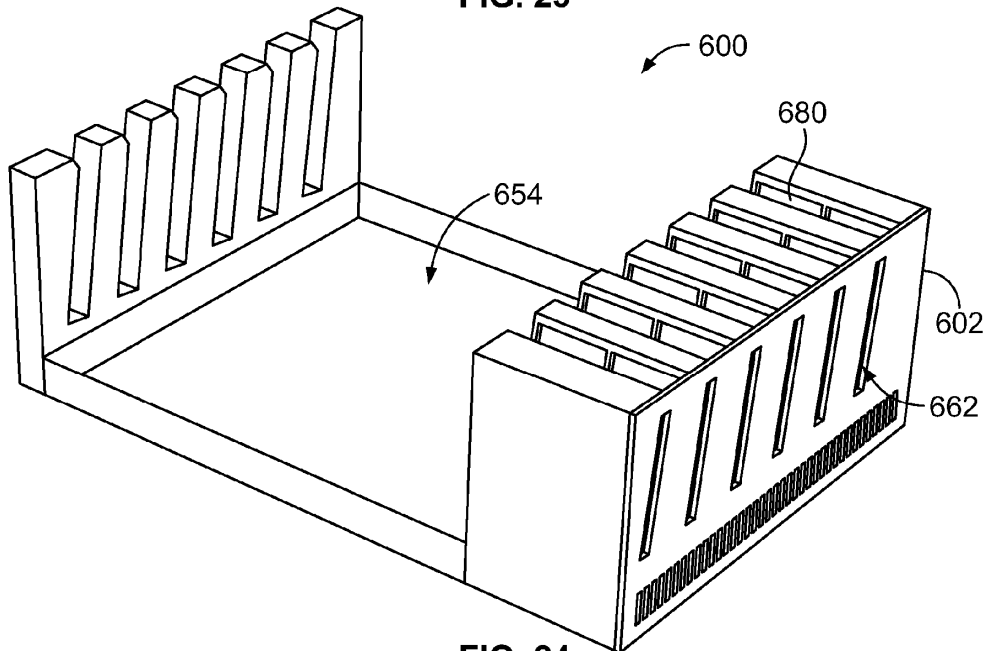


FIG. 24

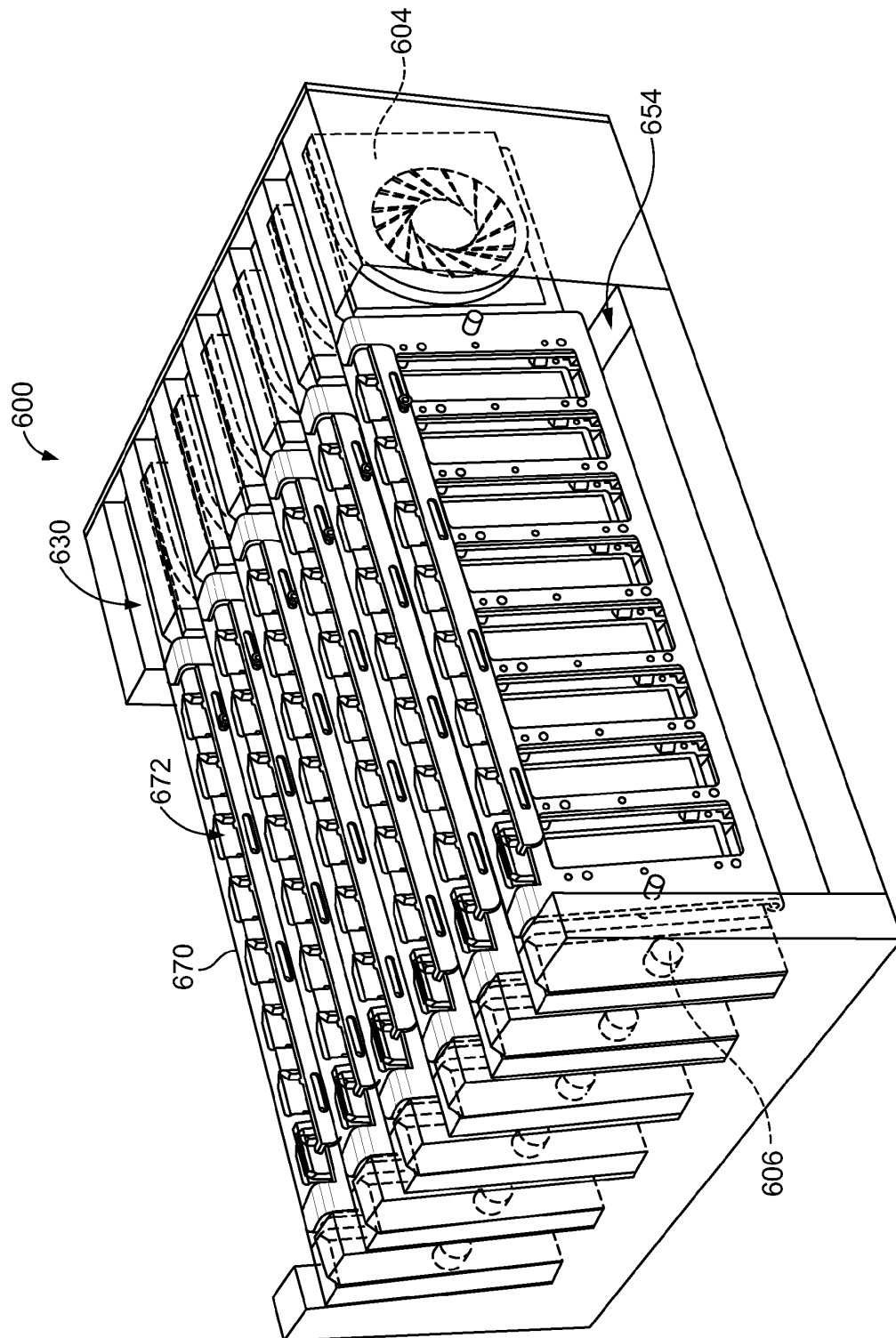


FIG. 25

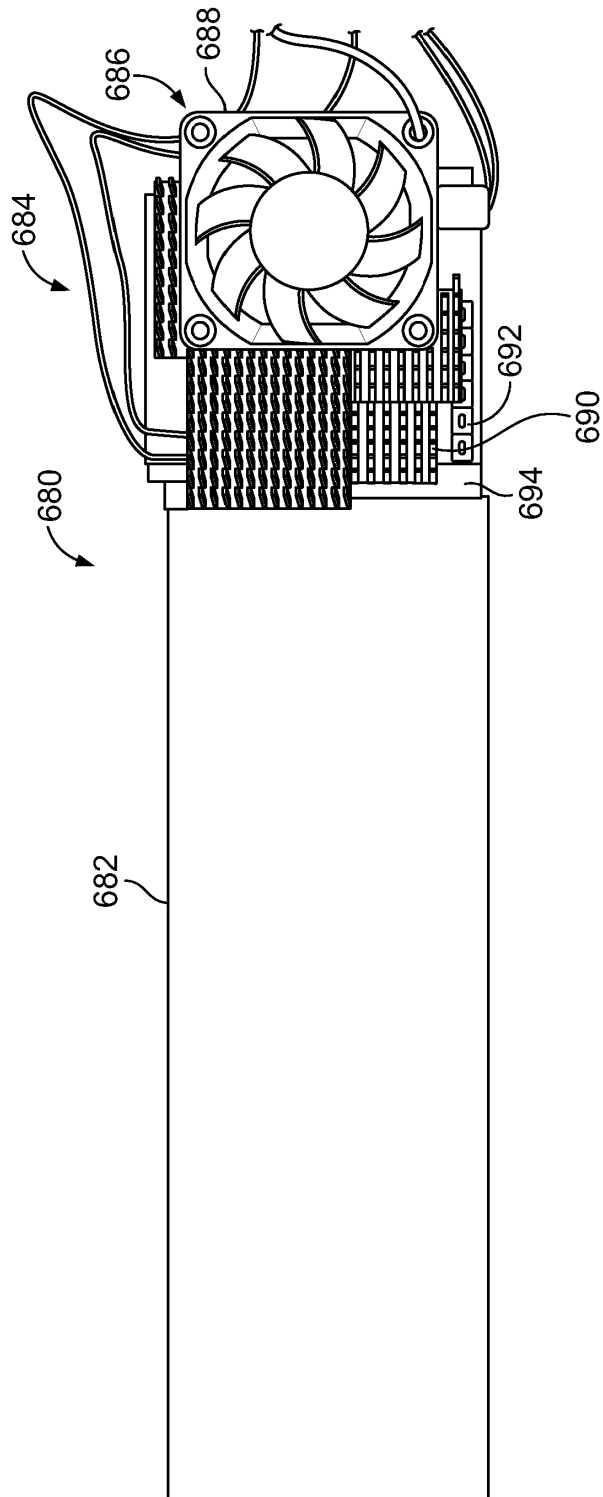


FIG. 26

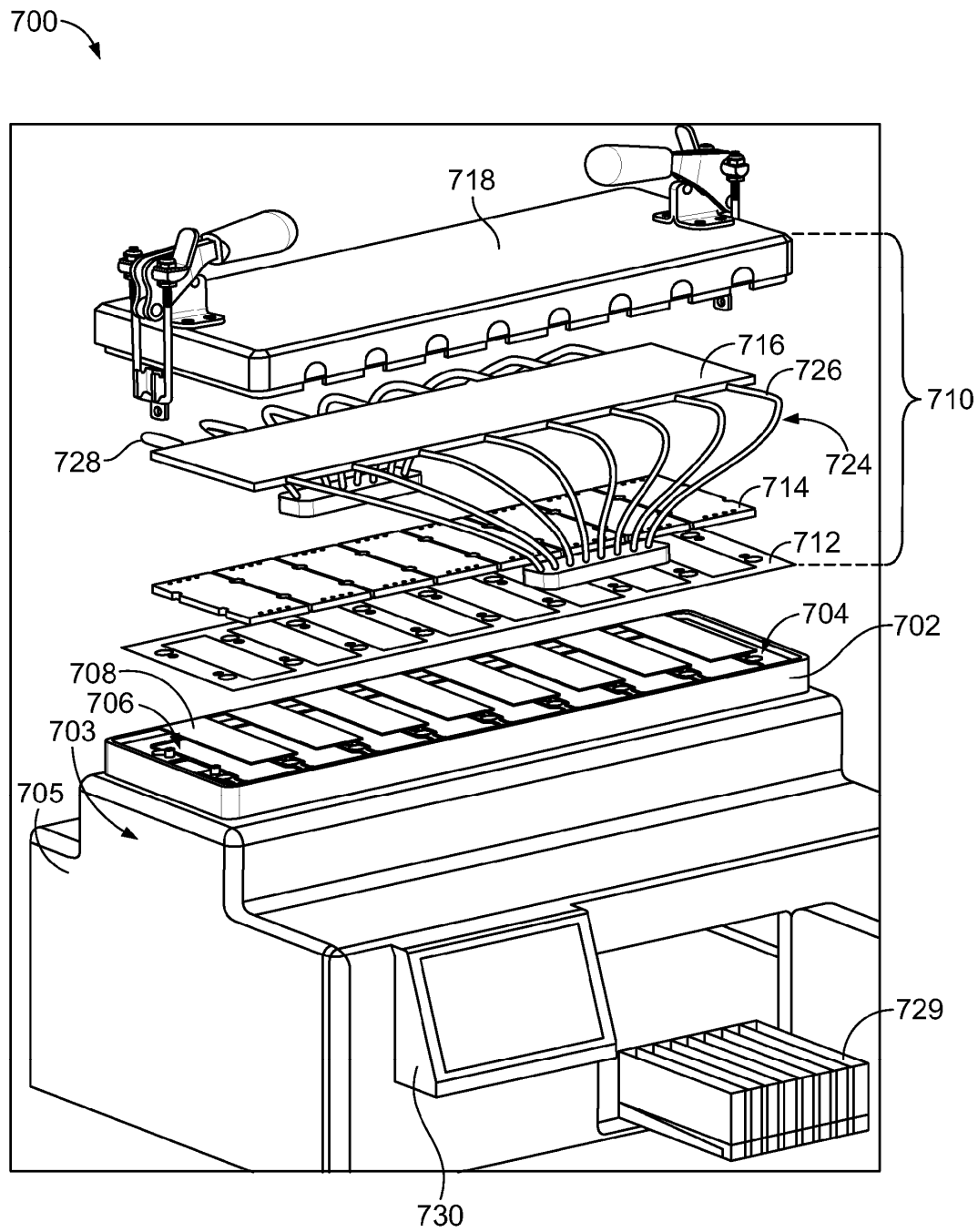


FIG. 27

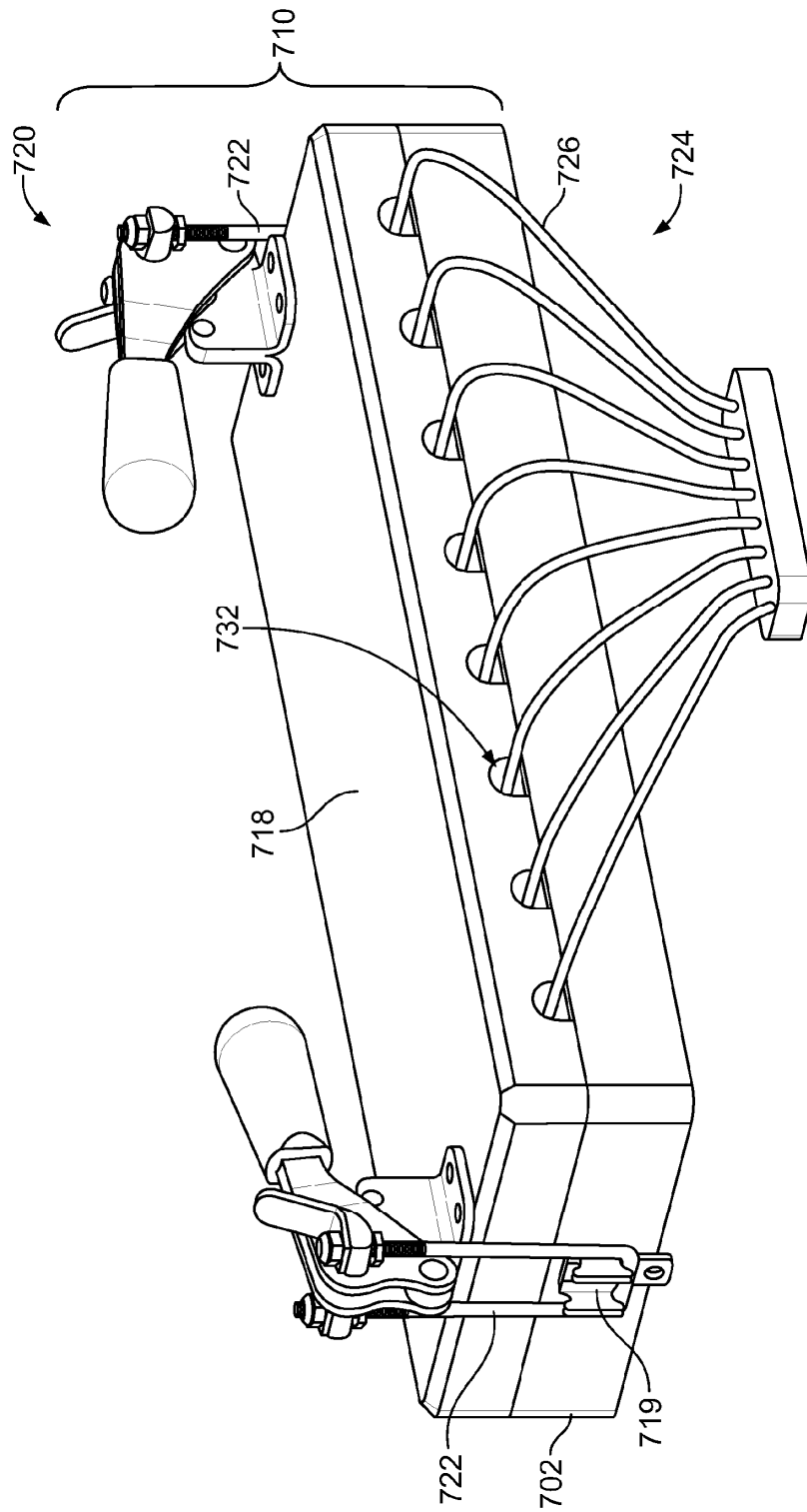


FIG. 28

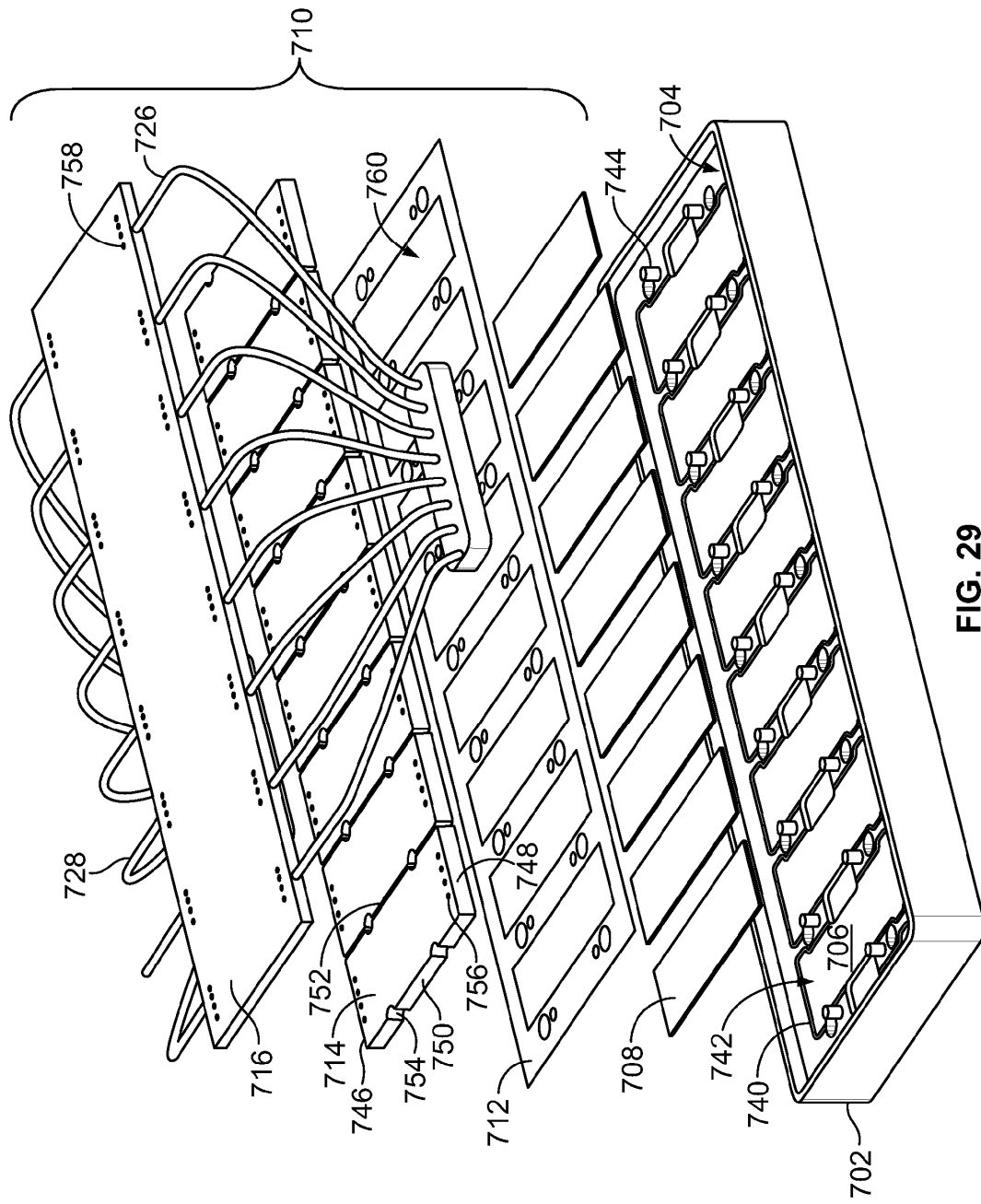


FIG. 29

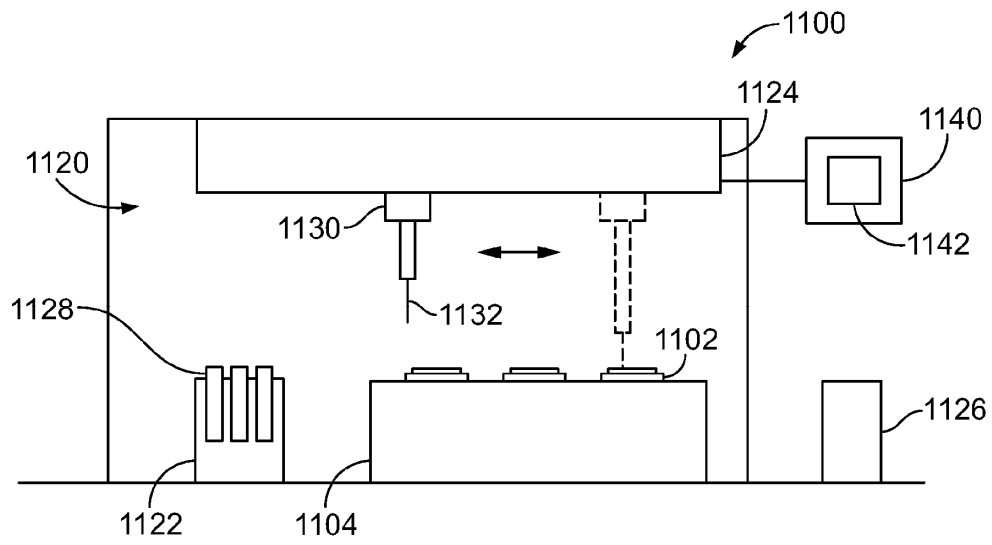


FIG. 30

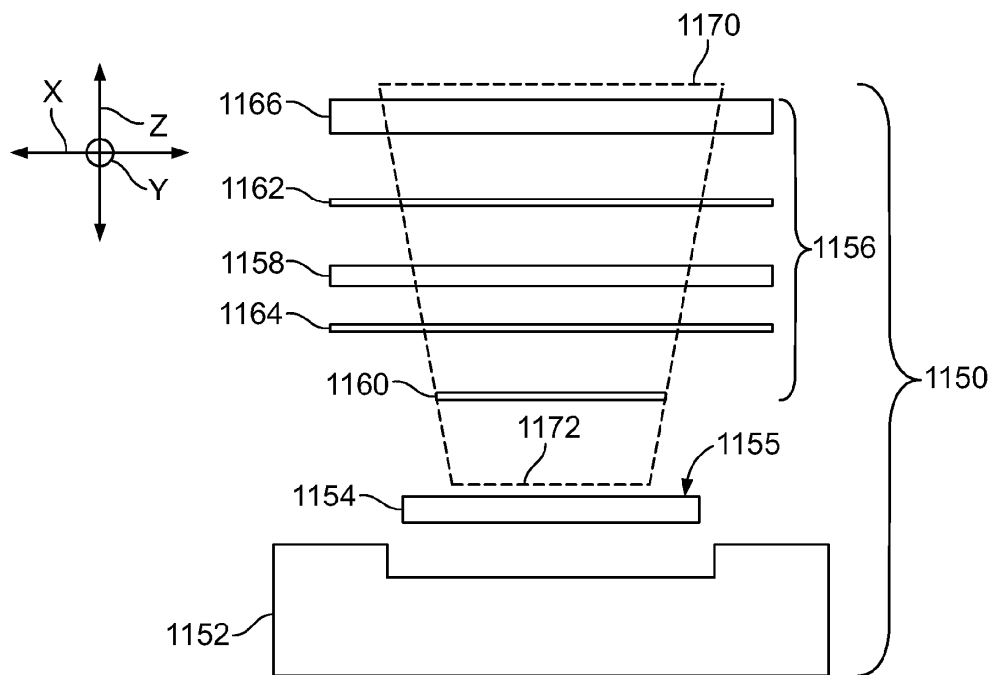


FIG. 31

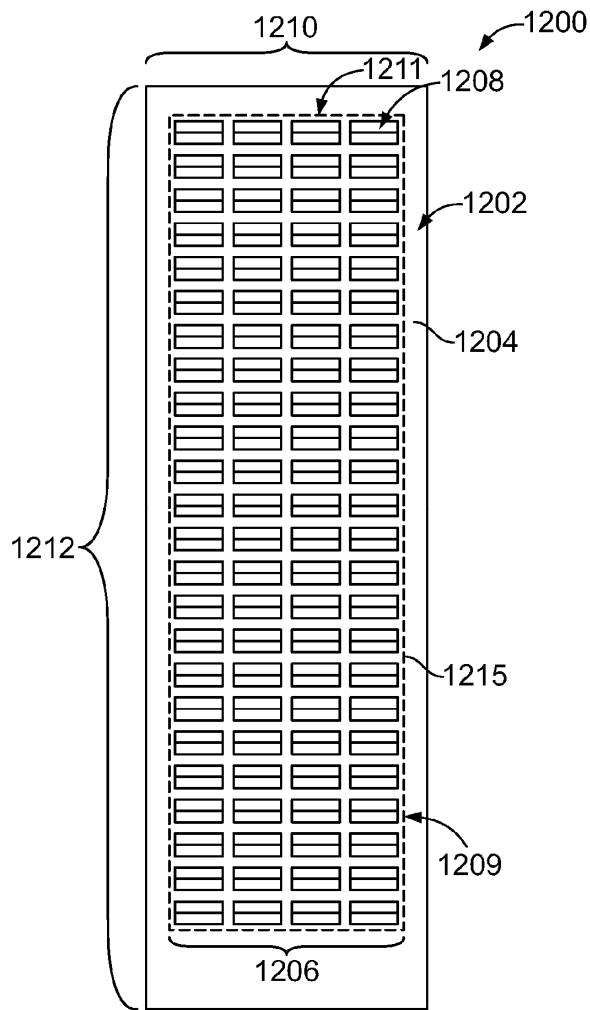


FIG. 32A

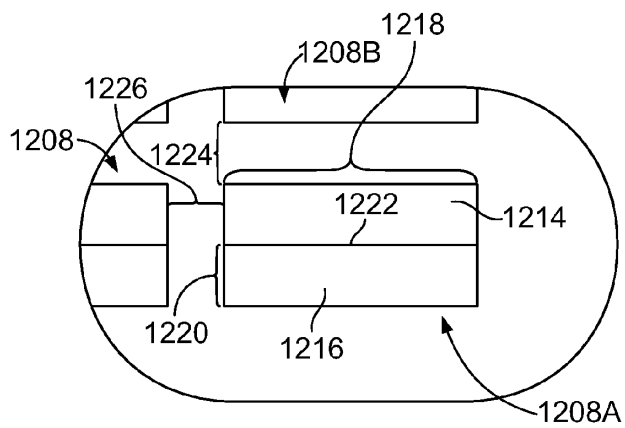


FIG. 32B

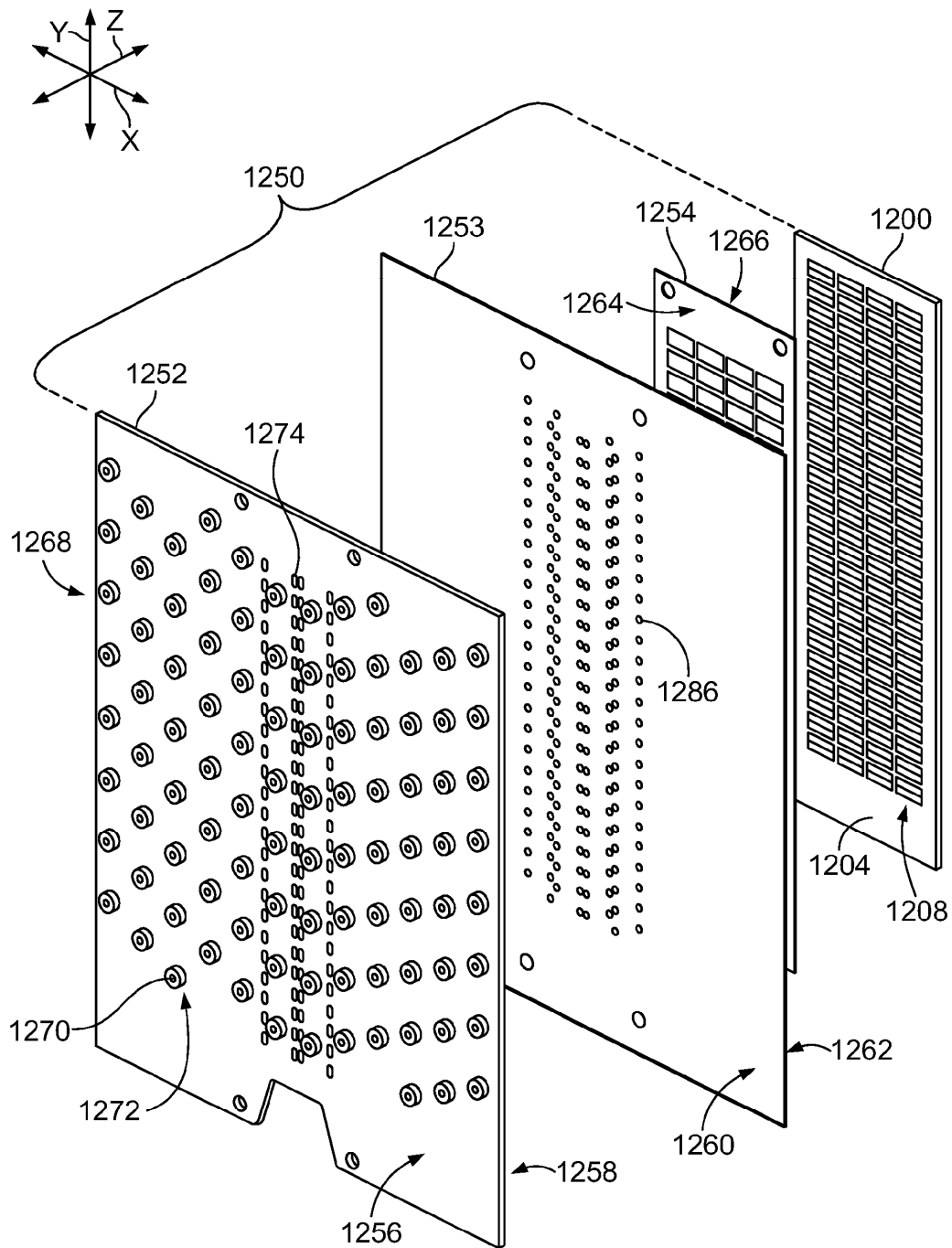


FIG. 33

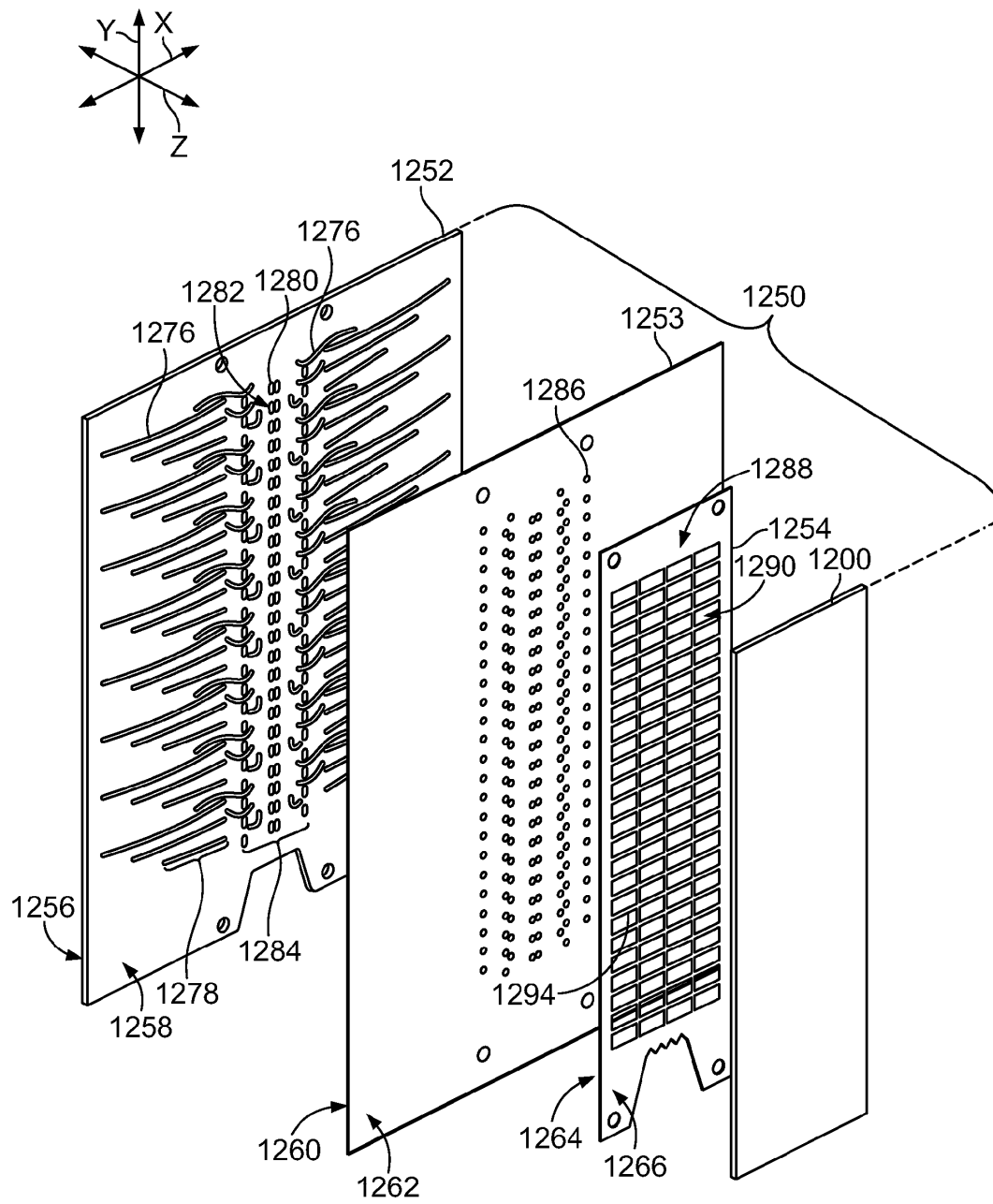


FIG. 34

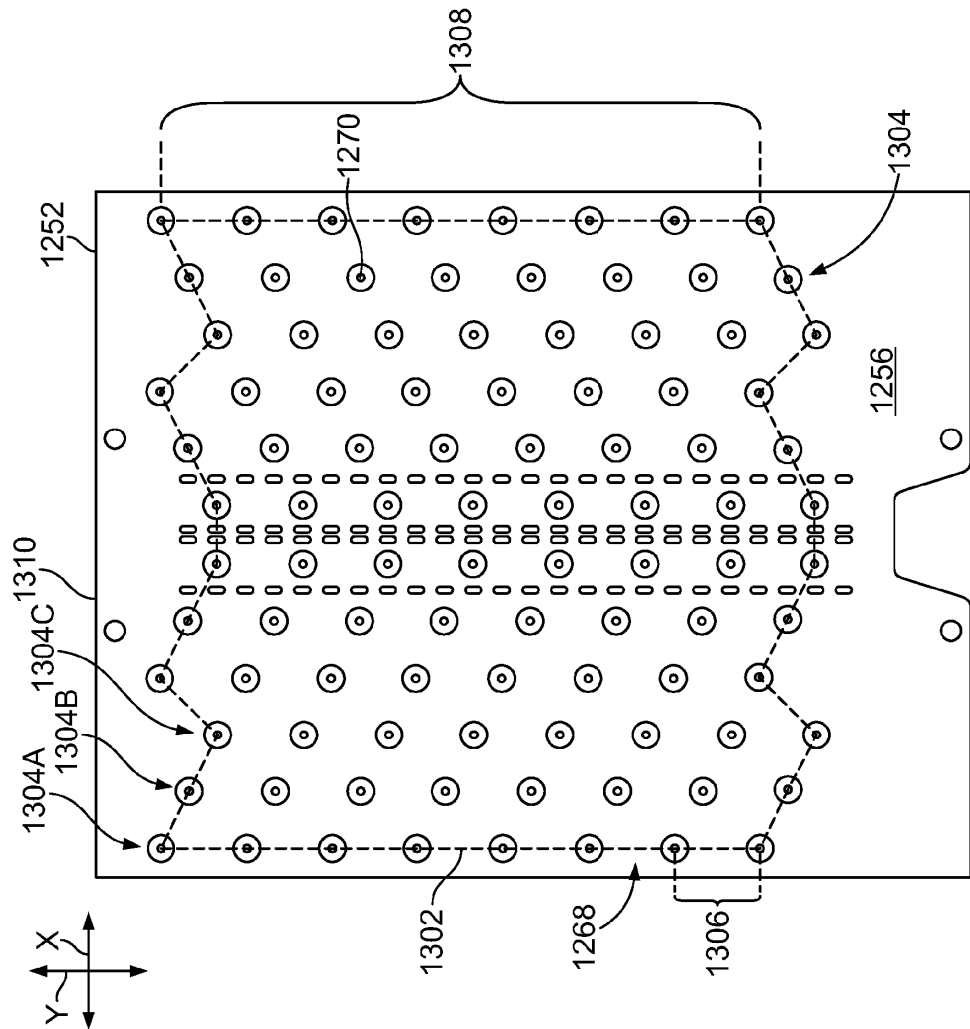


FIG. 35

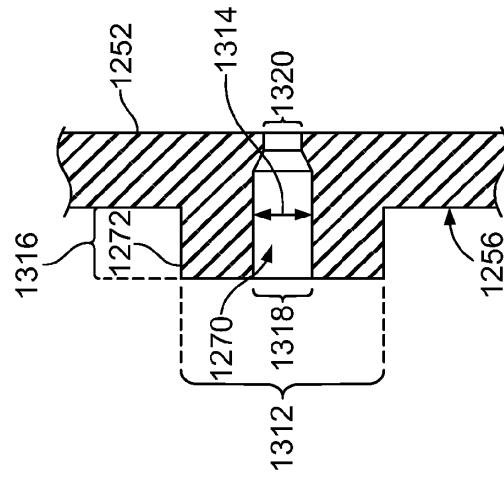


FIG. 36

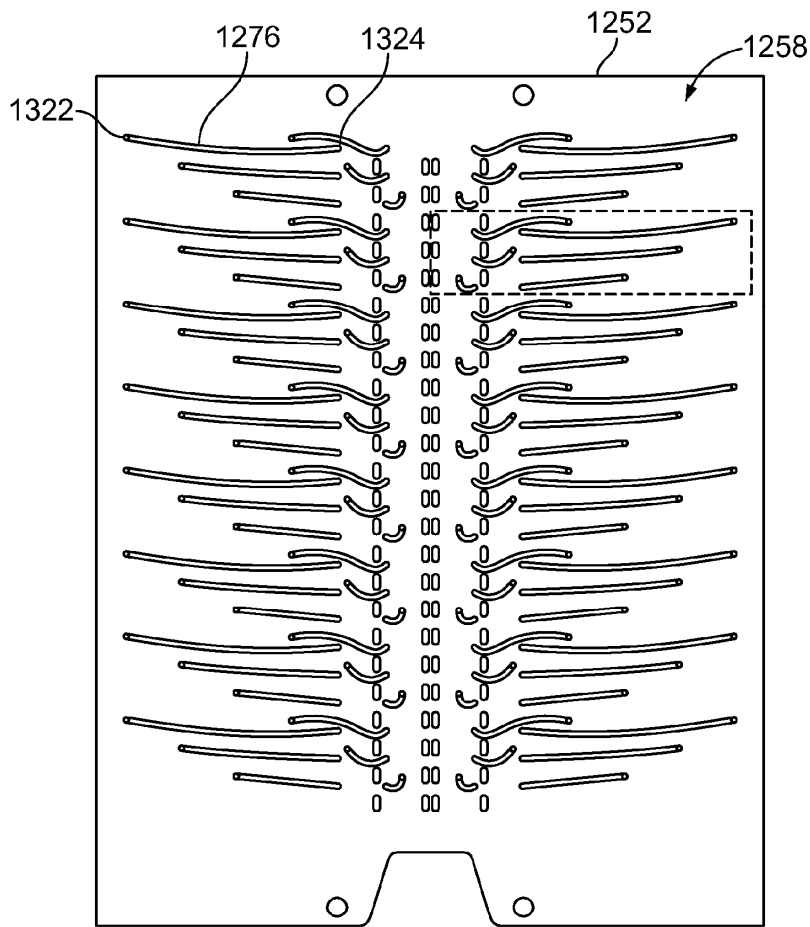


FIG. 37

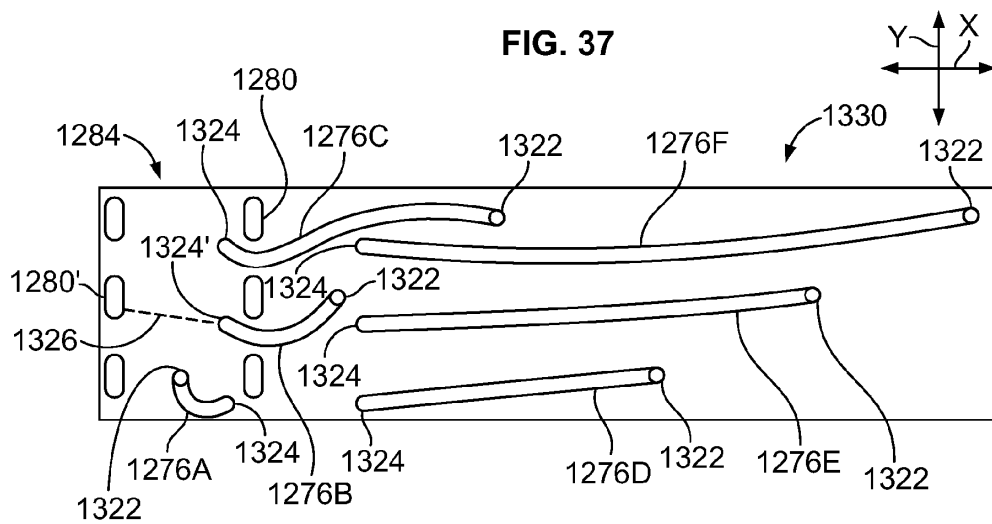


FIG. 38

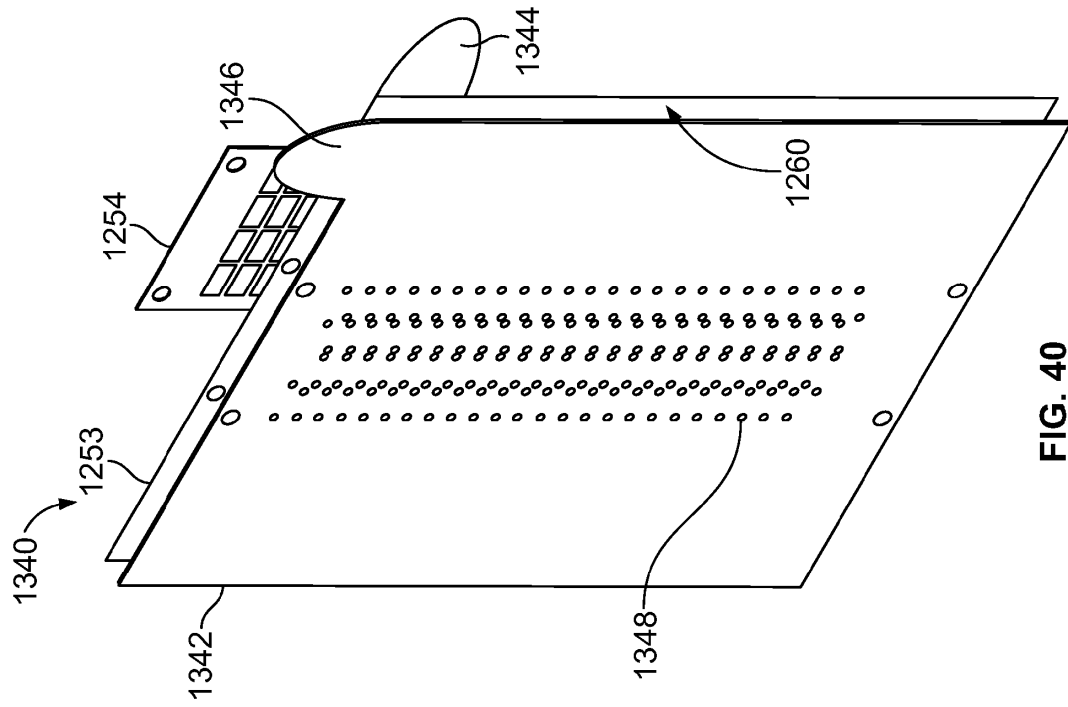


FIG. 40

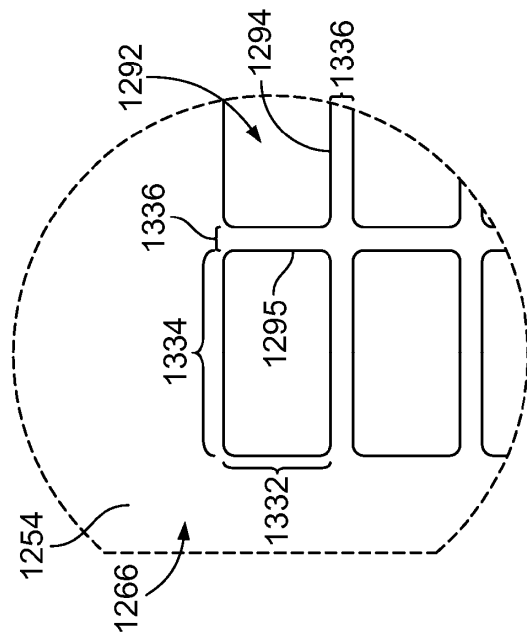


FIG. 39

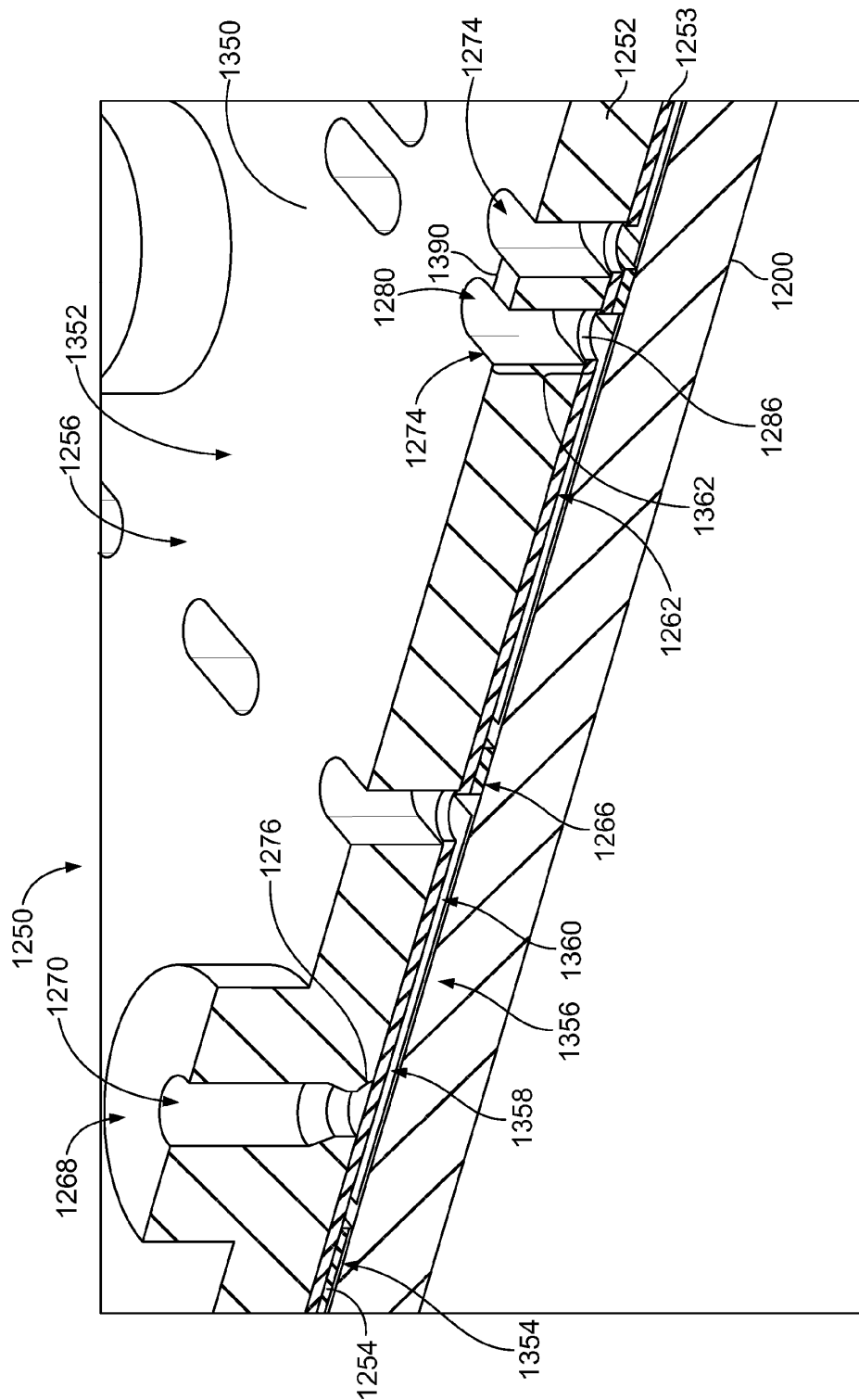


FIG. 41

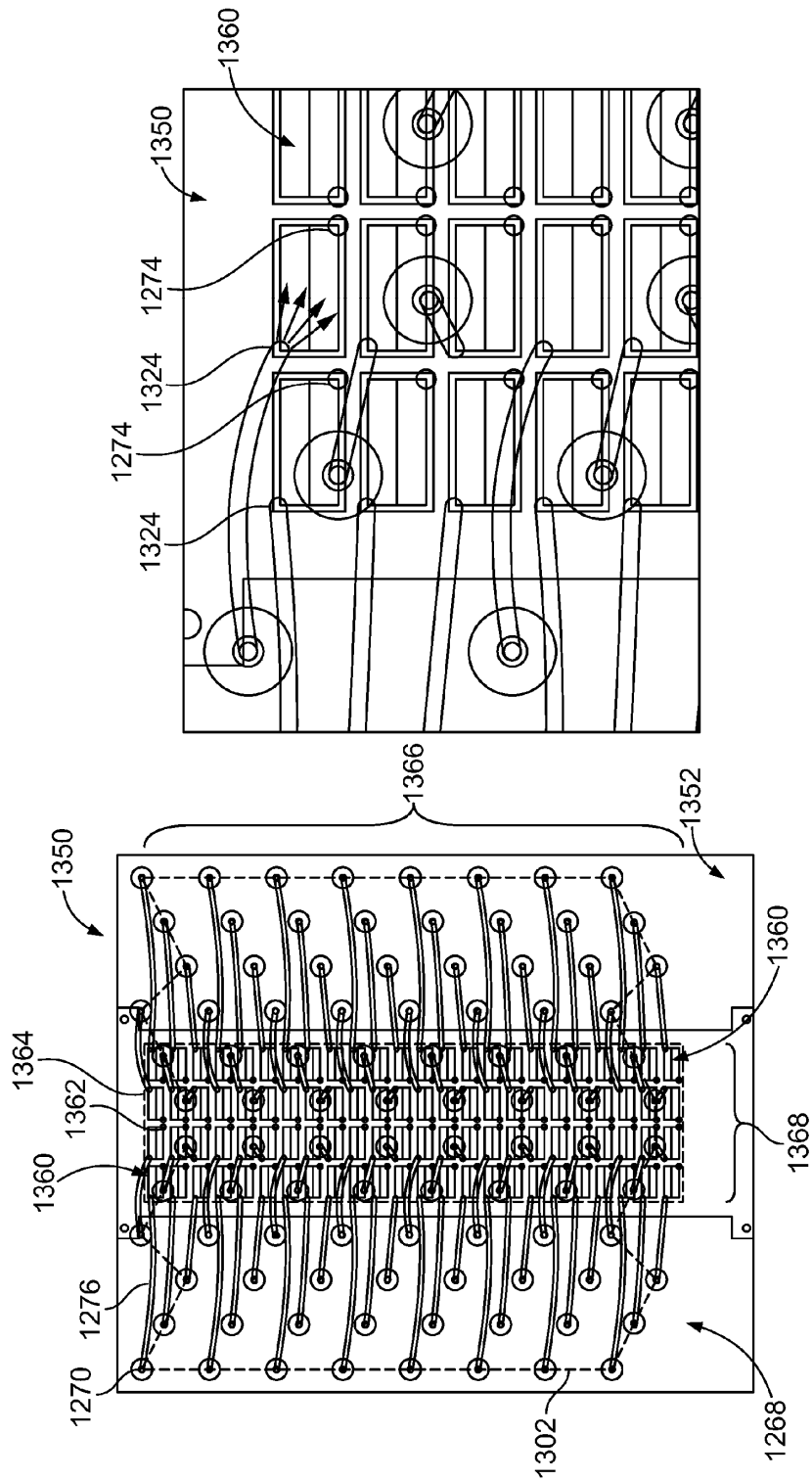


FIG. 43

FIG. 42

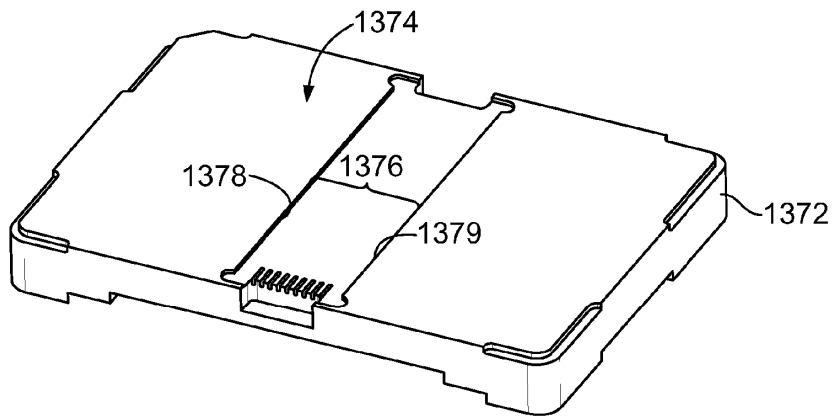


FIG. 44

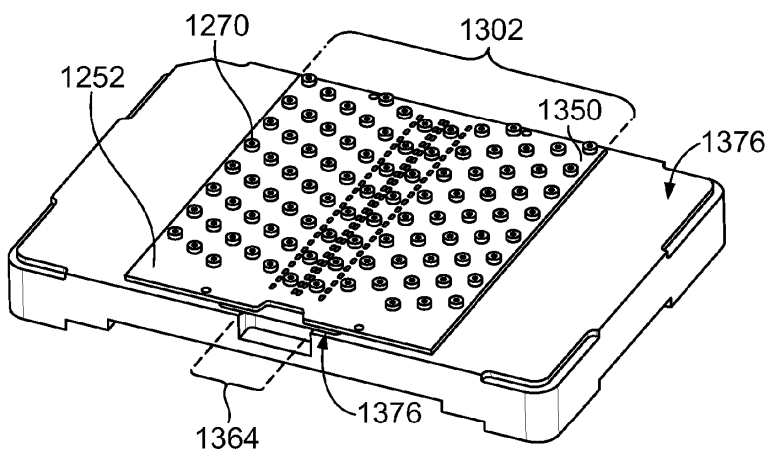


FIG. 45

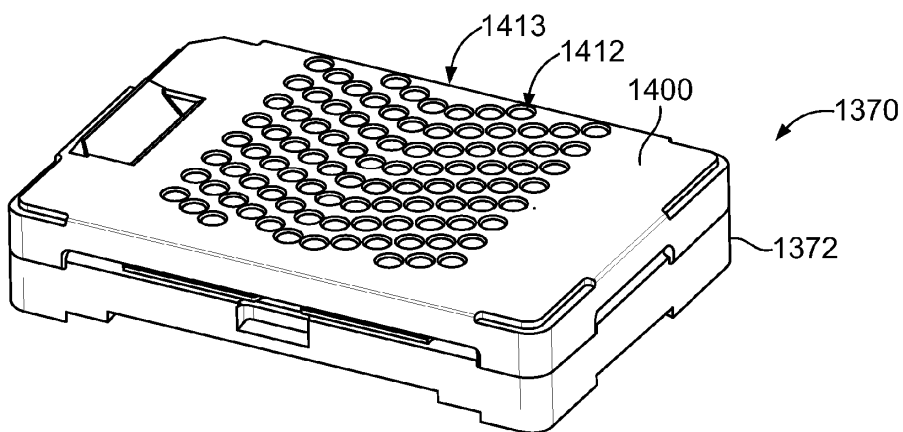
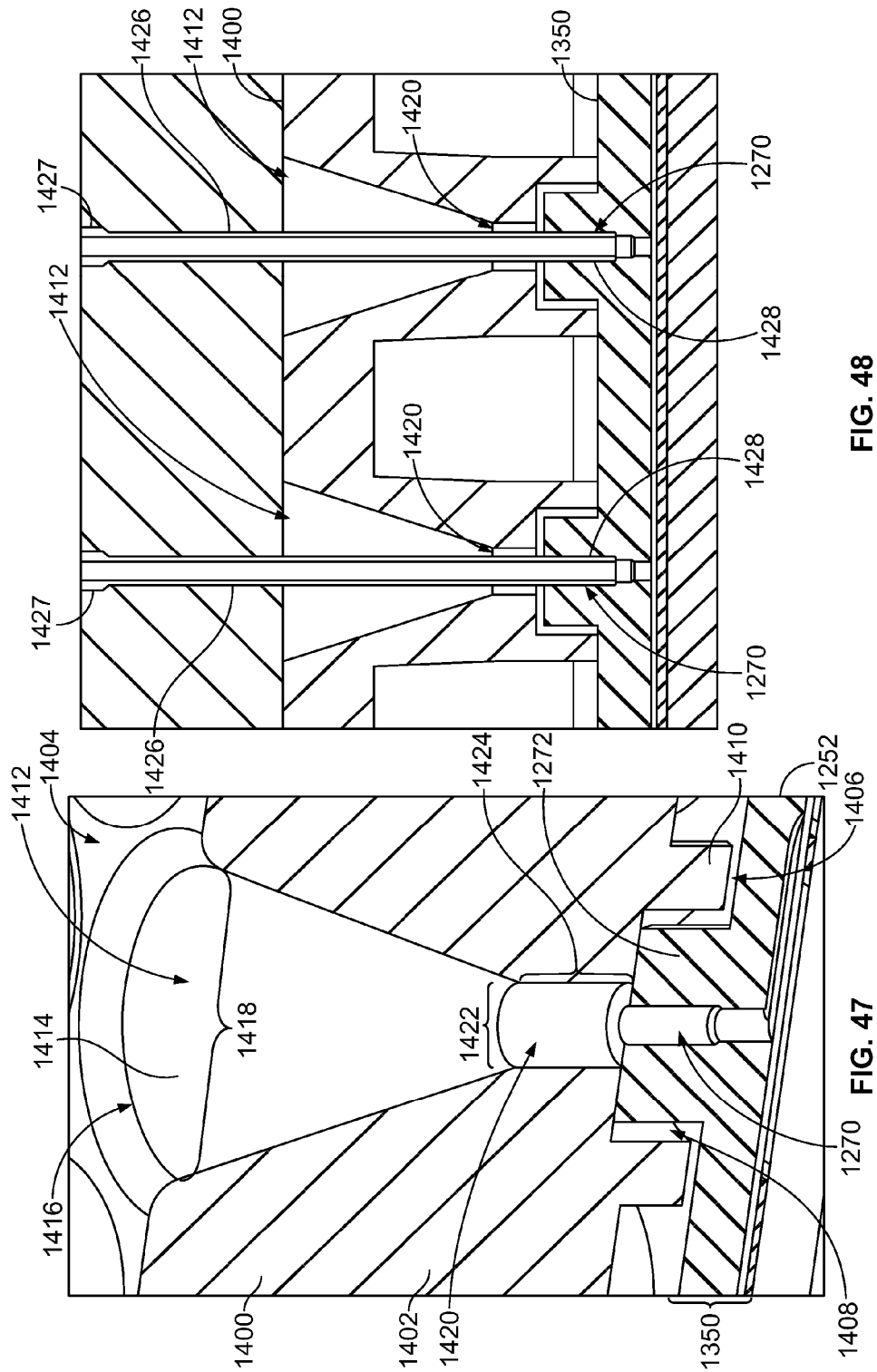


FIG. 46



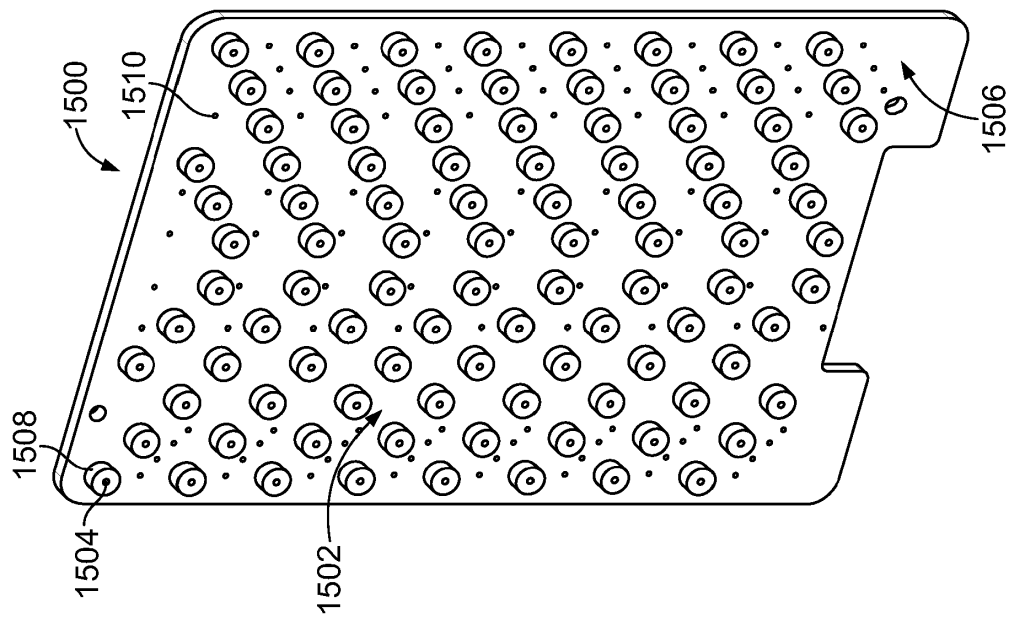
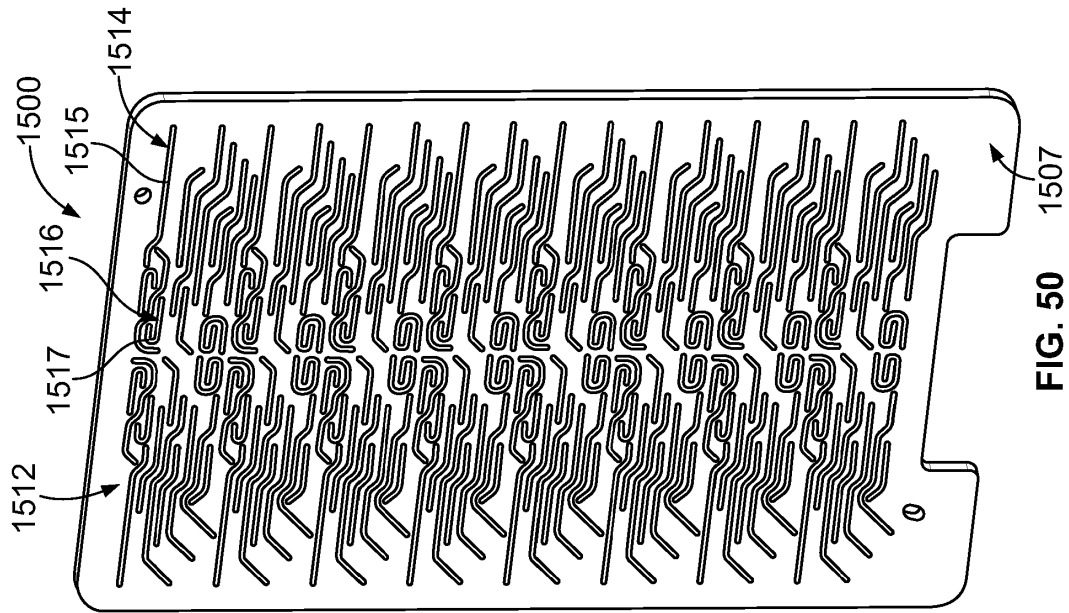
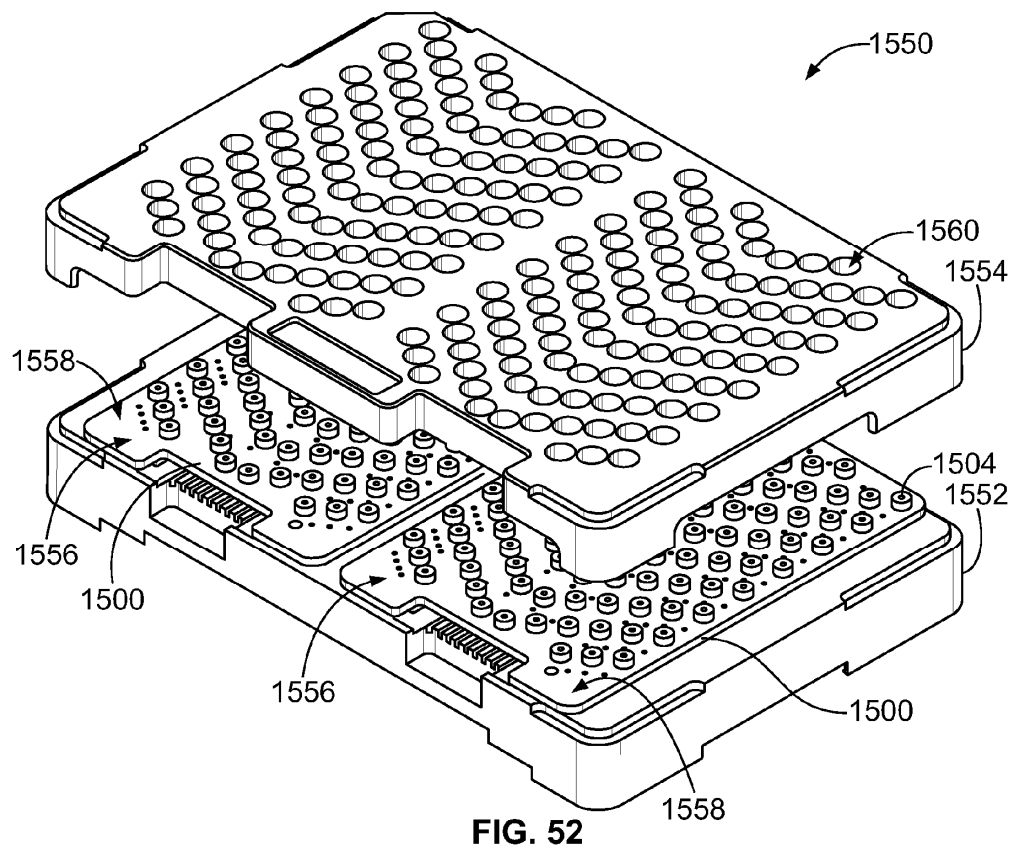
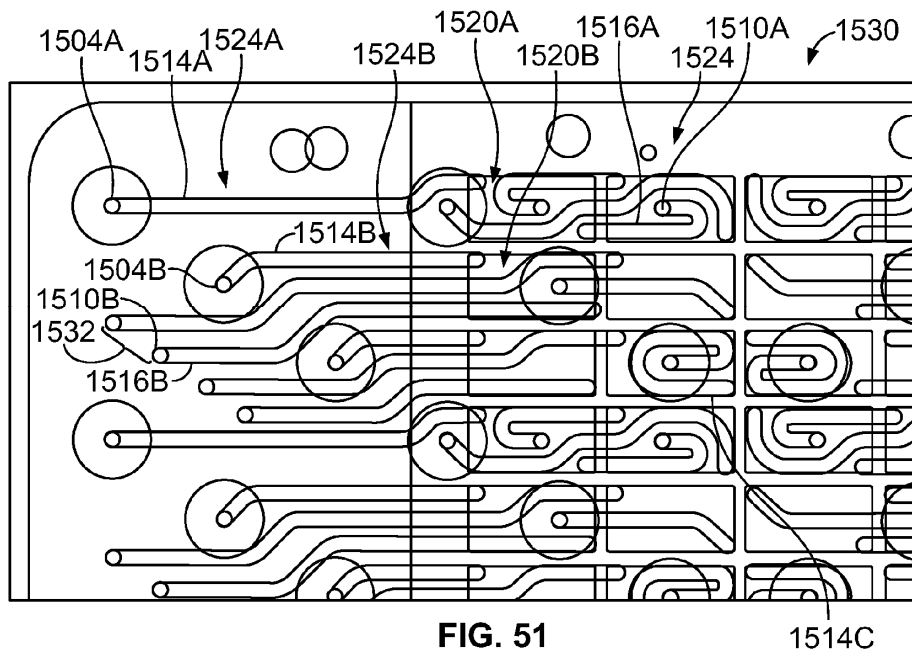


FIG. 49

FIG. 50



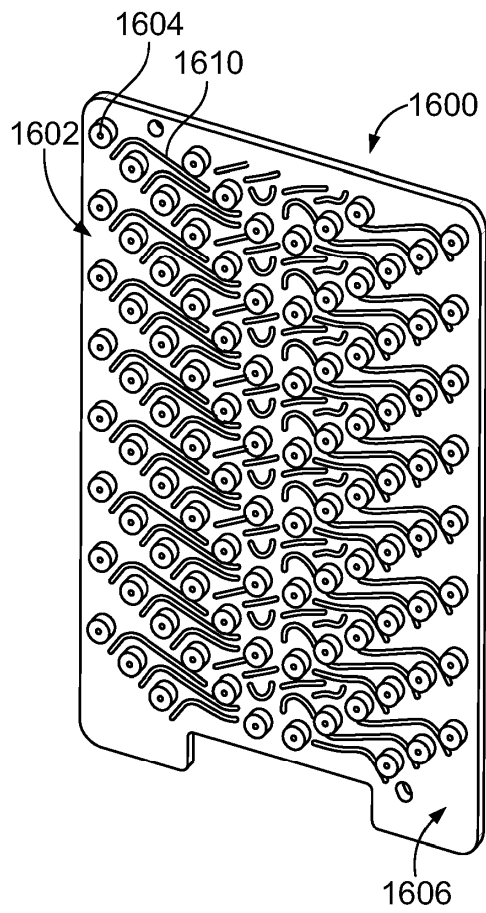


FIG. 53

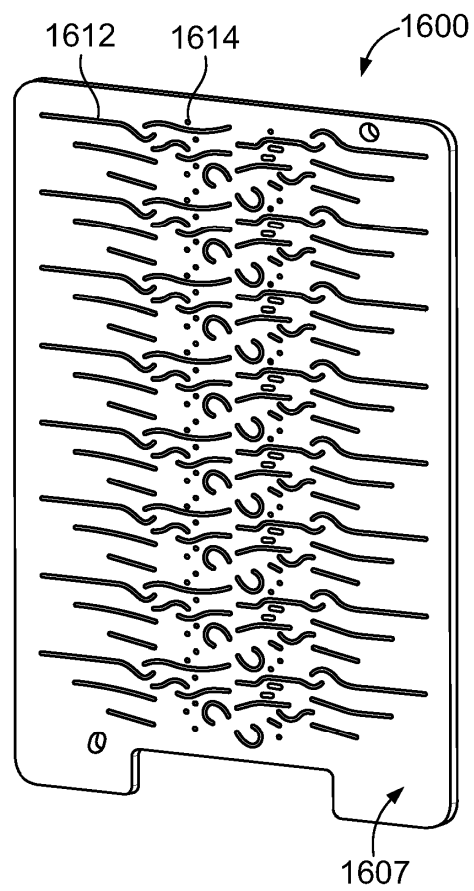


FIG. 54

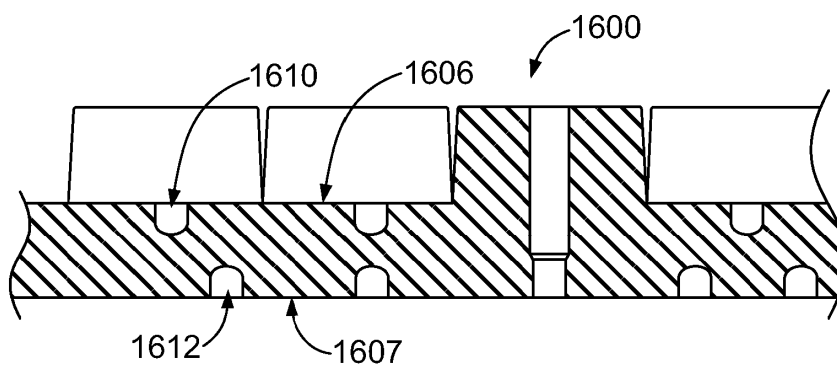


FIG. 55

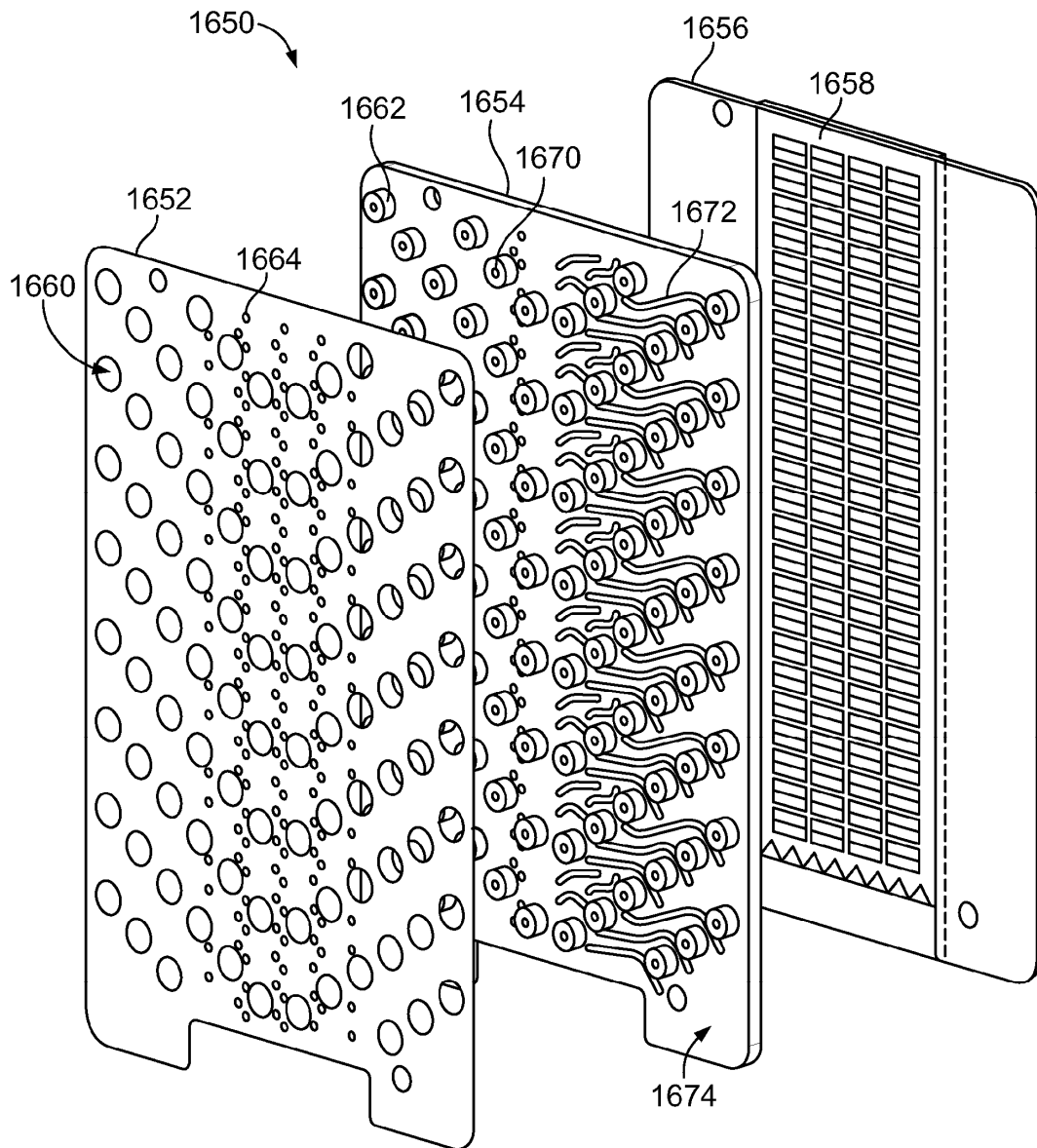
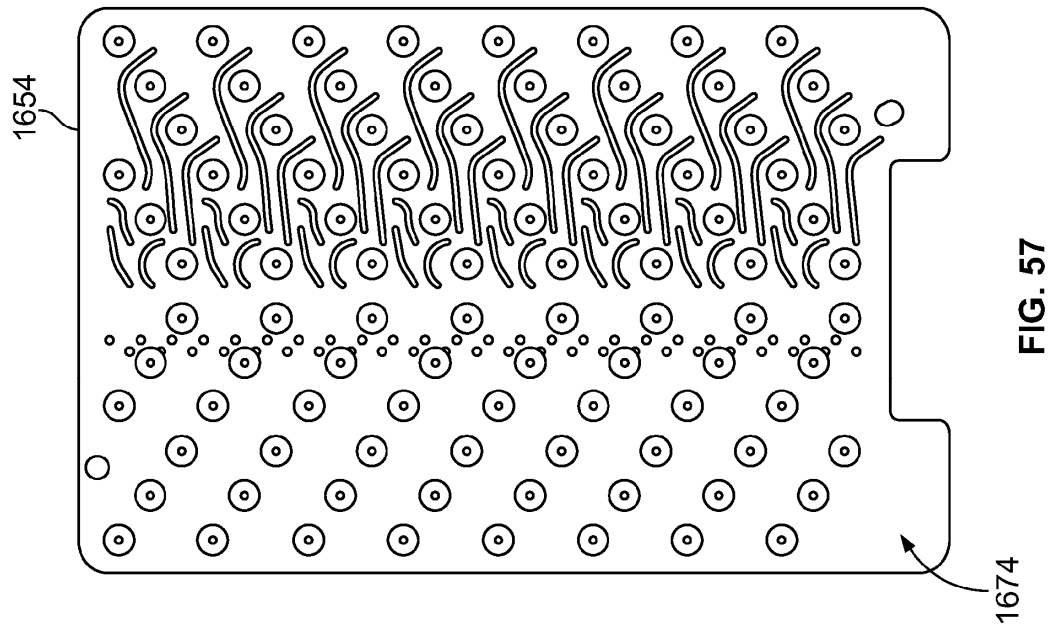
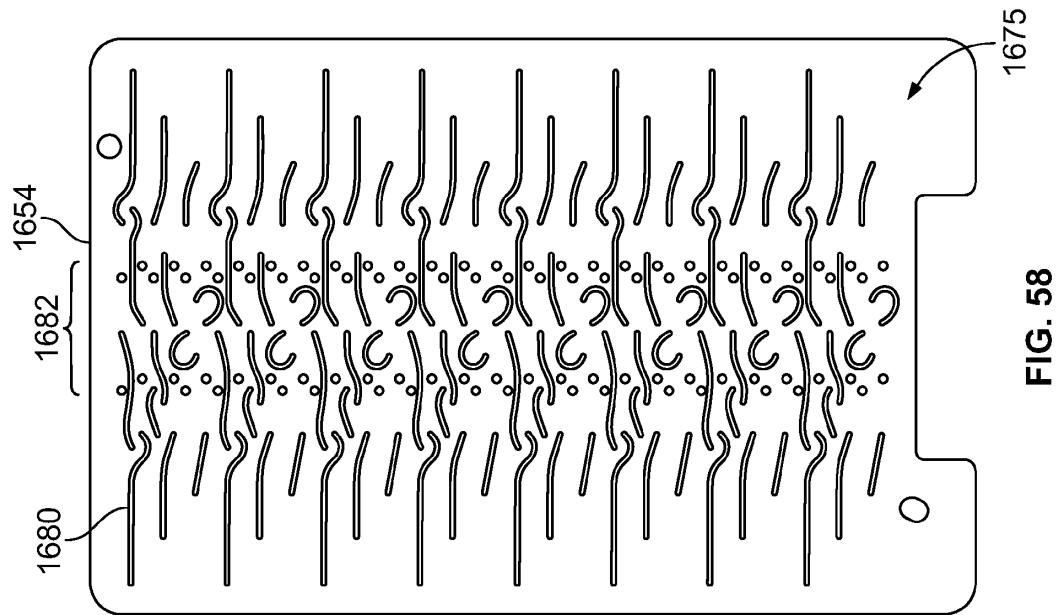


FIG. 56



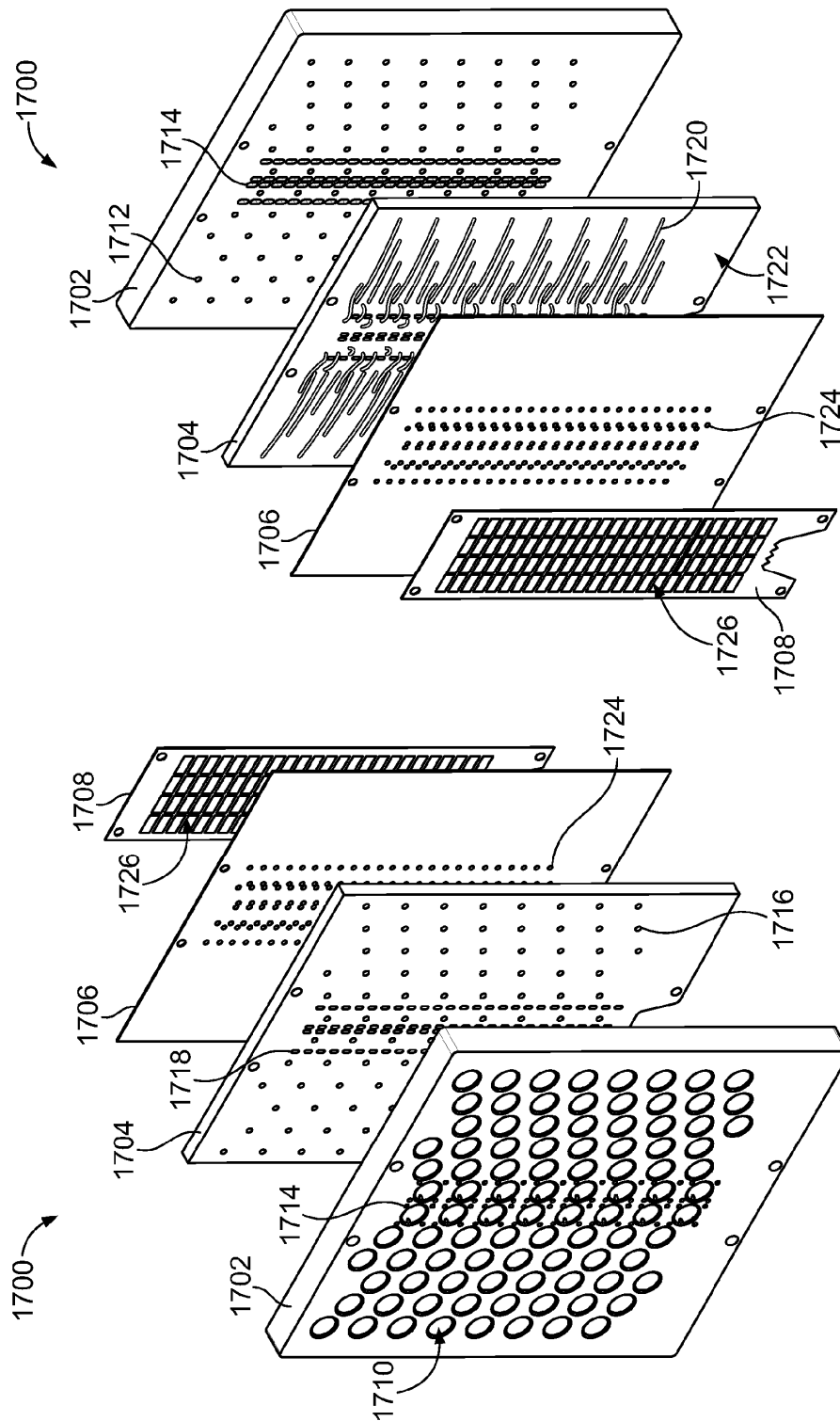
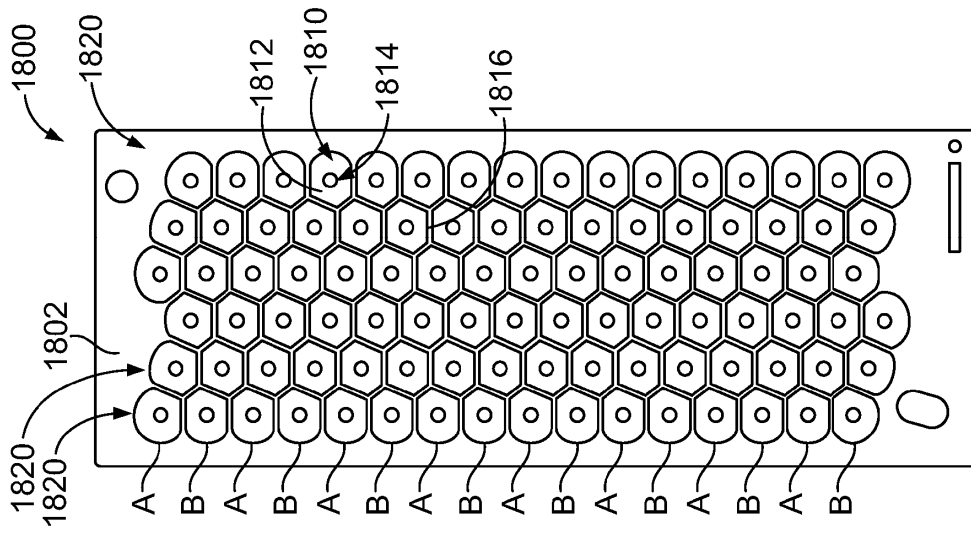
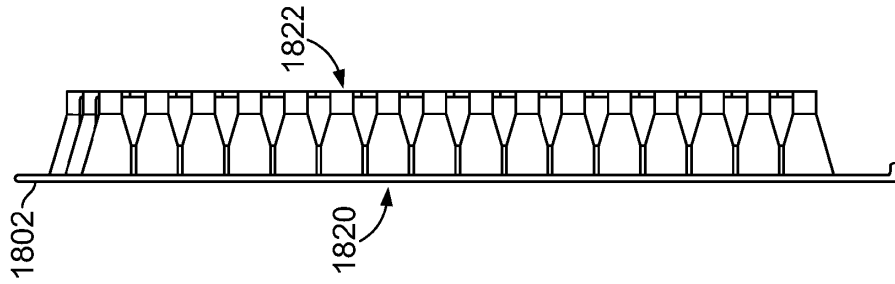
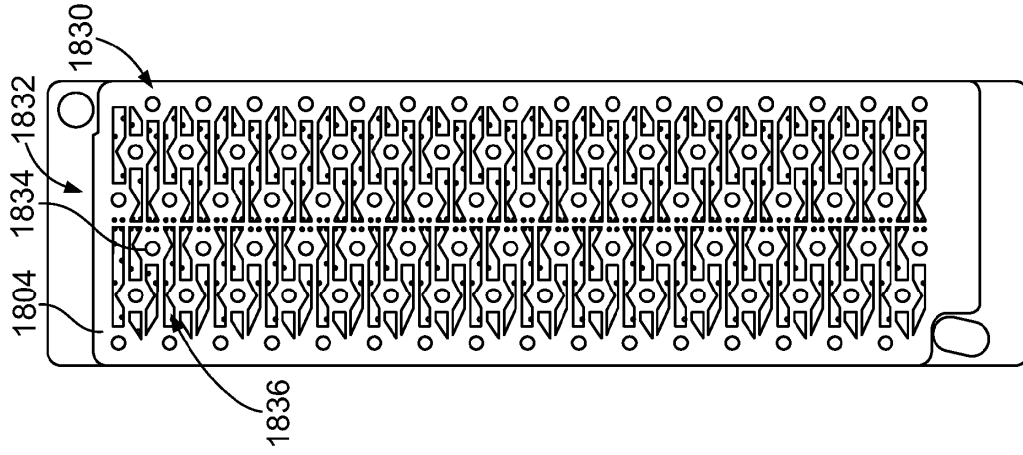


FIG. 60

FIG. 59



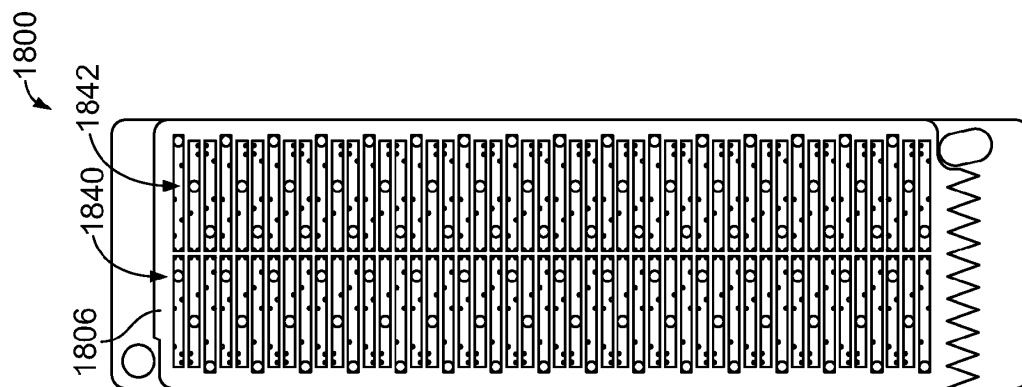


FIG. 64

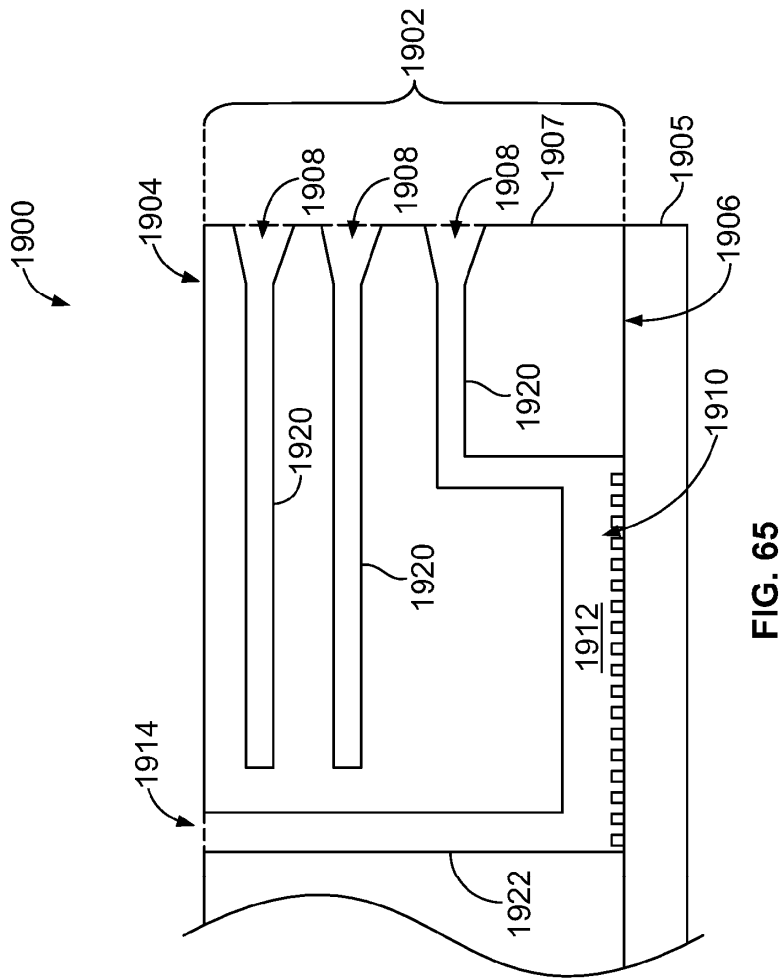


FIG. 65