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

(21) BR 112020000826-5 A2

(22) Data do Depósito: 24/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 21/07/2020

(54) Título: INSTRUMENTO BIO-OPTOELETRÔNICO MACIÇAMENTE PARALELO PORTÁTIL

(51) Int. Cl.: G01N 21/62; G01N 21/64.

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2017 US 62/536,330.

(71) Depositante(es): QUANTUM-SI INCORPORATED.

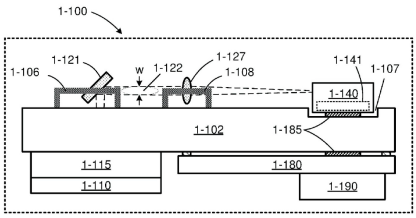
(72) Inventor(es): JONATHAN M. ROTHBERG; BENJAMIN CIPRIANY; TODD REARICK; PAUL E. GLENN; FAISAL R. AHMAD; TODD ROSWECH; BRITTANY LATHROP; THOMAS CONNOLLY.

(86) Pedido PCT: PCT US2018043390 de 24/07/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/023174 de 31/01/2019

(85) Data da Fase Nacional: 14/01/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um instrumento bioanalítico portátil que pode executar a análise de amostra maciçamente paralela incluindo o arranjo em sequência de gene de uma só molécula. O instrumento inclui uma fonte óptica pulsada que produz pulsos de excitação ultracurtos e um conjunto de direcionamento de feixe compacto. O conjunto de direcionamento de feixe provê o alinhamento automatizado de pulsos de excitação a um chip bio-optoeletrônico permutável que contém dezenas de milhares de câmaras de reação ou mais. A fonte óptica, o conjunto de direcionamento de feixe, o chip bio-optoeletrônico e a óptica de acoplamento se registram em uma estrutura de alinhamento no instrumento que pode formar pelo menos uma parede de um envoltório e dissipar o calor.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INSTRUMENTO BIO-OPTOELETRÔNICO MACIÇAMENTE PARALELO PORTÁTIL".**

CAMPO

[001] O presente pedido de patente reivindica a prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. no. 62/536.330, depositado em 24 de julho de 2017 e intitulado "Instrumento Bio-optoeletrônico Maciçamente Paralelo Portátil", cujo pedido de depósito é incorporada a título de referência em sua totalidade.

CAMPO

[002] O presente pedido de patente refere-se a um instrumento bio-optoeletrônico portátil que pode executar análises maciçamente paralelas de amostras mediante a provisão de pulsos ópticos curtos a dezenas de milhares de câmaras de reação ou mais simultaneamente e receber sinais fluorescentes em paralelo das câmaras de reação para análises das amostras.

ANTECEDENTES

[003] Os instrumentos que têm a capacidade de análises maciçamente paralelas de espécimes biológicos ou químicos são limitados tipicamente aos ajustes do laboratório por causa de vários fatores que podem incluir o seu tamanho grande, ausência de portabilidade, necessidade de um técnico habilitado para operar o instrumento, necessidade de energia, necessidade de um ambiente operacional controlado, e custo. Quando uma amostra deve ser analisada ao usar tal equipamento, um paradigma comum deve consiste na extração de uma amostra em um ponto de cuidado ou no campo, envio da amostra ao laboratório, e espera pelos resultados da análise. O tempo de espera para os resultados pode variar de horas a dias.

SUMÁRIO

[004] A tecnologia descrita no presente documento refere-se a um

instrumento bio-optoeletrônico portátil para análises de amostras maciçamente paralelas. O instrumento portátil pode ser útil para o arranjo em sequência de genes do ponto de cuidado e para a medicina personalizada. O instrumento pode ser usado para outras aplicações (por exemplo, a detecção de fármaco ou de proteína, a detecção de vírus, o rastreamento de mutações de vírus ou bactérias, ensaios proteômicos e metabólicos) que envolvem as análises das amostras.

[005] Nas modalidades, o instrumento inclui uma fonte óptica e circuitos para a produção de pulsos ópticos que podem desligar até pelo menos 40 dB abaixo de um valor de pico em escalas de tempo de sub-600-ps, um receptáculo para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado intercambiável pelo usuário que contém pelo menos 30.000 pixels da análise da amostra e guias de ondas ópticas da escala de micra, um conjunto de moldagem e direcionamento de feixe compacto, e óptica de acoplamento para guiar pulsos ópticos da fonte óptica aos guias de ondas ópticas e pixels da análise da amostra. O instrumento também pode incluir uma fonte de energia a bordo, e componentes eletrônicos de controle, diagnóstico e processamento de dados. Em algumas modalidades, o instrumento pode pesar menos de dois quilogramas e ser facilmente preso em uma mão. Por exemplo, o instrumento pode ter um comprimento máximo da borda não maior do que 25 centímetros.

[006] Uma estrutura de alinhamento dentro do instrumento ajuda na provisão de um alinhamento preciso da fonte óptica, do conjunto de direcionamento de feixe, da óptica de acoplamento e do chip bio-optoeletrônico intercambiável pelo usuário. A estrutura de alinhamento pode conferir estabilidade mecânica das localizações relativas da fonte óptica, do conjunto de direcionamento de feixe, da óptica de acoplamento e do chip bio-optoeletrônico intercambiável pelo usuário. A estrutura de alinhamento também pode prover a funcionalidade de

dissipação de calor para a fonte óptica e o chip bio-optoeletrônico e outros componentes. Além disso, em alguns casos, a estrutura de alinhamento pode fazer parte do envoltório do instrumento.

[007] Cada pixel da análise da amostra pode compreender uma câmara de reação arranjada para prender uma amostra e para receber a luz de um guia de ondas óptico e de um detector óptico arranjados para receber a luz da câmara de reação. O instrumento forma uma interface eletrônica e óptica com um chip bio-optoeletrônico, quando colocado no receptáculo, para fornecer pulsos ópticos curtos às dezenas de milhares de câmaras de reação, ou mais, simultaneamente e para receber sinais eletrônicos para análises da amostra resultantes da emissão fluorescente nas câmaras de reação. Em algumas modalidades, o instrumento pode ser usado para o arranjo em sequência de genes.

[008] Algumas modalidades referem-se a um instrumento bioanalítico portátil que compreende uma estrutura de alinhamento, uma fonte óptica pulsada registrada na estrutura de alinhamento, um receptáculo de chip formado na estrutura de alinhamento e adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado, e um conjunto de direcionamento de feixe registrado na estrutura de alinhamento e adaptado para dirigir um feixe de pulsos ópticos da fonte óptica pulsada ao chip bio-optoeletrônico acondicionado, em que a estrutura de alinhamento forma uma maior parte de pelo menos uma parede envolvente ou no instrumento bioanalítico portátil.

[009] Algumas modalidades referem-se a um sistema para a identificação de espécimes bioquímicas diferentes dentro de uma amostra. O sistema pode compreender um instrumento bioanalítico portátil que contém um diodo laser configurado para operar a um único comprimento de onda característico, um circuito de impulsão conectado ao diodo laser que faz com que o diodo laser emita pulsos ópticos que

têm o único comprimento de onda característico, e um receptáculo de chip adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado que tem uma pluralidade de câmaras de reação em que uma pluralidade de amostras é contida e para fazer contato elétrico a uma pluralidade de pinos no chip acondicionado para receber uma pluralidade de sinais elétricos gerados por fotodetectores na pluralidade de câmaras de reação. O instrumento também pode incluir um conjunto de direcionamento de feixe compacto configurado para dirigir os pulsos ópticos do diodo laser ao chip bio-optoeletrônico e para manter automaticamente o alinhamento dos pulsos ópticos a um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico. O instrumento também pode incluir uma estrutura de alinhamento que permite o alinhamento exato de componentes ópticos e eletrônicos dentro do instrumento bem como o alinhamento e o registro exatos do chip bio-optoeletrônico aos componentes ópticos no instrumento.

[0010] Os aspectos, implementações, atos, funcionalidades, características e modalidades acima e outros ainda dos presentes ensinamentos podem ser compreendidos de modo mais amplo a partir da descrição a seguir em conjunto com os desenhos anexos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0011] O elemento versado na técnica irá compreender que as figuras, descritas no presente documento, são apenas para finalidades de ilustração. Deve ser compreendido que, em alguns casos, vários aspectos da invenção podem ser mostrados exagerados ou ampliados para facilitar uma compreensão da invenção. Nos desenhos, os caracteres de referência idênticos geralmente se referem a características idênticas, elementos funcionalmente similares e/ou estruturalmente similares por todas as várias figuras. Os desenhos não devem estar necessariamente em escala, e ao invés disto é dada ênfase à ilustração dos princípios dos ensinamentos. Os desenhos não se

prestam a limitar o âmbito dos presentes ensinamento de nenhuma maneira.

[0012] A FIGURA 1-1 é uma ilustração simplificada dos componentes e do seu arranjo em um instrumento bio-optoeletrônico portátil, de acordo com algumas modalidades.

[0013] A FIGURA 1-2 ilustra um trem de pulsos ópticos, de acordo com algumas modalidades.

[0014] A FIGURA 1-3 ilustra um exemplo de câmaras de reação paralelas que podem ser excitadas opticamente por um laser pulsado através de um ou mais guias de ondas e detectores correspondentes para cada câmara, de acordo com algumas modalidades.

[0015] A FIGURA 1-4 ilustra a excitação óptica de uma câmara de reação de um guia de ondas, de acordo com algumas modalidades.

[0016] A FIGURA 1-5 ilustra outros detalhes de uma câmara de reação integrada, um guia de ondas óptico e um fotodetector de intervalos de tempo, de acordo com algumas modalidades.

[0017] A FIGURA 1-6 ilustra um exemplo de uma reação biológica que pode ocorrer dentro de uma câmara de reação, de acordo com algumas modalidades.

[0018] A FIGURA 1-7 ilustra curvas de probabilidade de emissão para dois fluoróforos diferentes que têm características de deterioração diferentes.

[0019] A FIGURA 1-8 ilustra a detecção de intervalos de tempo da emissão fluorescente, de acordo com algumas modalidades.

[0020] A FIGURA 1-9 ilustra um fotodetector de intervalos de tempo, de acordo com algumas modalidades.

[0021] A FIGURA 1-10A ilustra a excitação pulsada e a detecção com intervalos de tempo da emissão fluorescente de uma amostra, de acordo com algumas modalidades.

[0022] A FIGURA 1-10B ilustra um histograma de contagens de

fótons fluorescentes acumulados em vários intervalos de tempo após a excitação pulsada repetida de uma amostra, de acordo com algumas modalidades.

[0023] As FIGURAS 1-11A a 1-11D ilustram histogramas diferentes que podem corresponder aos quatro nucleotídeos (T, A, C, G) ou análogos de nucleotídeos, de acordo com algumas modalidades.

[0024] A FIGURA 2-1A ilustra a bomba óptica e os pulsos de saída para a comutação de ganho, de acordo com algumas modalidades.

[0025] A FIGURA 2-1B ilustra oscilações de relaxamento, de acordo com algumas modalidades.

[0026] A FIGURA 2-1C ilustra um pulso óptico de saída que mostra uma cauda, de acordo com algumas modalidades.

[0027] A FIGURA 2-2A ilustra um diodo laser semicondutor pulsado, de acordo com algumas modalidades.

[0028] A FIGURA 2-2B ilustra um diagrama esquemático simplificado do circuito para um diodo laser com comutação de ganho, de acordo com uma modalidade.

[0029] A FIGURA 2-2C ilustra melhorias na corrente aplicada a um diodo laser, de acordo com algumas modalidades.

[0030] A FIGURA 2-3 ilustra um circuito de impulsão de pulsos, de acordo com algumas modalidades.

[0031] A FIGURA 2-4A ilustra um gerador de pulsos, de acordo com algumas modalidades.

[0032] A FIGURA 2-4B ilustra as formas de onda que podem ser recebidas em uma porta lógica de um gerador de pulsos e uma forma de onda do pulso da saída, de acordo com algumas modalidades.

[0033] A FIGURA 2-4C ilustra um gerador de pulsos, de acordo com algumas modalidades.

[0034] A FIGURA 2-5A ilustra um primeiro estágio de um circuito de impulsão de diodo, de acordo com algumas modalidades.

[0035] A FIGURA 2-5B ilustra um segundo estágio de um circuito de impulsão de diodo, de acordo com algumas modalidades.

[0036] A FIGURA 2-5C ilustra um terceiro estágio de um circuito de impulsão de diodo, de acordo com algumas modalidades.

[0037] A FIGURA 2-6 ilustra um pulso de saída de um diodo laser com comutação de ganho, de acordo com algumas modalidades.

[0038] A FIGURA 3-1A ilustra uma vista em perspectiva de uma estrutura de alinhamento para um instrumento bioanalítico portátil, de acordo com algumas modalidades.

[0039] A FIGURA 3-1B ilustra uma vista em perspectiva do lado de baixo de uma estrutura de alinhamento para um instrumento bioanalítico portátil, de acordo com algumas modalidades.

[0040] A FIGURA 3-2A ilustra um layout para um sistema óptico de um instrumento bioanalítico, de acordo com algumas modalidades.

[0041] A FIGURA 3-2B ilustra exemplos de um suporte de espelho rotativo e um suporte de lente.

[0042] A FIGURA 3-3 ilustra um conjunto de direcionamento de feixe para um instrumento bioanalítico, de acordo com algumas modalidades.

[0043] A FIGURA 3-4A ilustra uma placa de fonte pulsada, de acordo com algumas modalidades.

[0044] A FIGURA 3-4B ilustra aspectos da fonte óptica pulsada e um elemento condutor térmico, de acordo com algumas modalidades.

[0045] A FIGURA 3-5 ilustra um sensor indutivo, de acordo com algumas modalidades.

[0046] A FIGURA 3-6A ilustra o acoplamento Y a X de um eixo cardam montado em um conjunto de direcionamento de feixe, de acordo com algumas modalidades.

[0047] A FIGURA 3-6B ilustra o acoplamento X a Y de um eixo cardam montado em um conjunto de direcionamento de feixe, de acordo

com algumas modalidades.

[0048] A FIGURA 3-7 ilustra um membro de reforço de placa unido a uma placa de circuito impressa, de acordo com algumas modalidades.

[0049] A FIGURA 3-8 ilustra a estabilidade de longa duração de um conjunto de direcionamento de feixe que faz uso de sensores indutivos, de acordo com algumas modalidades.

[0050] A FIGURA 3-9A é uma vista aproximada de um guia de chip formado em uma plataforma de registro da estrutura de alinhamento, de acordo com algumas modalidades.

[0051] A FIGURA 3-9B ilustra uma vista do lado de baixo de um pino intermediário que é colocado no guia de chip da FIGURA 3-9A.

[0052] A FIGURA 3-10A ilustra um arranjo de componentes em um instrumento bio-optoeletrônico portátil, de acordo com algumas modalidades.

[0053] A FIGURA 3-10B ilustra um outro arranjo de componentes em um instrumento bio-optoeletrônico portátil, de acordo com algumas modalidades.

[0054] A FIGURA 3-10C ilustra um arranjo de componentes em um instrumento bio-optoeletrônico portátil, de acordo com algumas modalidades.

[0055] A FIGURA 4-1 ilustra o alinhamento de um feixe laser pulsado a um acoplador óptico em um chip bio-optoeletrônico, de acordo com algumas modalidades.

[0056] A FIGURA 4-2 ilustra circuitos de detecção e controle para o acoplamento de pulsos ópticos de um diodo laser pulsado de múltiplos guias de ondas de um chip bio-optoeletrônico, de acordo com algumas modalidades.

[0057] A FIGURA 4-3 ilustra os atos associados com os métodos de acoplamento de pulsos ópticos de um diodo laser pulsado de múltiplos guias de ondas de um chip bio-optoeletrônico, de acordo com algumas

modalidades.

[0058] As características e as vantagens da presente invenção tornar-se-ão mais aparentes a partir da descrição detalhada indicada a seguir quando tomada em conjunto com os desenhos. Quando são descritas as modalidades em referência aos desenhos, podem ser usadas referências direcionais ("acima", "abaixo", "topo", "fundo", "esquerda", "direita", "horizontal", "vertical", etc.). Tais referências se prestam meramente como um auxiliar ao leitor que vê os desenhos em uma orientação normal. Essas referências direcionais não se prestam a descrever uma orientação preferida ou única das características de um dispositivo incorporado. Um dispositivo pode ser incorporado ao usar outras orientações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

I. Introdução

[0059] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que um instrumento portátil com a capacidade de análises de amostras maciçamente paralelas pode ser altamente útil para serviços de pontos de cuidados tais como a análise de espécime de paciente ou o arranjo em sequência de genes para vírus ou outros organismos vivos. Se tal instrumento puder ser compacto, fácil de carregar e fácil de operar, um médico ou um assistente pode usar prontamente o mesmo em um escritório ou levar o instrumento ao campo se estiver cuidado de pacientes em locais remotos. De acordo com algumas modalidades, um usuário com um treinamento mínimo (por exemplo, orientação no vídeo ou on line, ou orientação por um médico) pode operar o instrumento portátil. Os resultados podem ser interpretados pelo médico (quer seja durante uma visita no consultório ou uma consulta on line) ou por um recurso on line. Embora um instrumento portátil possa facilitar os testes e as análises, tornar um instrumento bioanalítico maciçamente paralelo compacto tem vários

desafios significativos.

[0060] De preferência, um instrumento com capacidade de análises de amostras maciçamente paralelas deve poder manipular simultaneamente dezenas de milhares de amostras ou mais. Em algumas implementações, um instrumento portátil pode manipular um número maior de amostras simultaneamente. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que, para atingir esse número de amostras em um instrumento compacto, os poços de amostras ou as câmaras de reação devem ser integrados em um chip que possa ser intercambiada dentro do instrumento. Além disso, os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que a luz de excitação deve ser aplicada às câmaras de reação ao usar uma óptica integrada formada no chip para melhorar a uniformidade da iluminação das câmaras de reação e para reduzir um grande número de componentes ópticos externos que possam ser de alguma outra maneira necessários. Além disso, os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que as emissões fluorescentes das câmaras de reação devem ser detectadas de preferência no mesmo chip com os fotodetectores integrados em cada câmara de reação para melhorar a eficiência da detecção e para reduzir o número de componentes de coleta de luz que possam de alguma outra maneira ser necessários. Além disso, os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que é preferível ter uma fonte de excitação pulsada que desliga rapidamente (por exemplo, em menos de 500 picosegundos de um valor de pico), de modo que os sinais da emissão das câmaras de reação possam ser detectados em um momento após a excitação quando há um nível de luz fluorescente suficiente para ser detectado sem ser oprimido (por exemplo, saturado) pela luz de excitação. Por exemplo, é preferível que a detecção da luz fluorescente ocorra em um momento em que um fotodetector não é mais saturado pela luz de

excitação. Essas condições que estão relacionadas a um chip bio-optoeletrônico podem impor limitações significativas em um instrumento portátil.

[0061] Algumas limitações referem-se à fonte óptica. Ela deve ser compacta, embora capaz de aplicar potência óptica suficiente (por exemplo entre cerca de 2 mW e cerca de 6 mW) para excitar suficientemente espécimes nas dezenas de milhares de câmaras de reação. A níveis de potência mais elevados com fontes ópticas mais poderosas ou múltiplas, mais câmaras de reação podem ser iluminadas em um instrumento portátil, por exemplo, até um milhão de câmaras de reação. Também haver circuitos de impulsão compactos que podem produzir pulsos ópticos curtos (por exemplo, durações de pulso não maiores do que cerca de 100 ps) com tempos de desativação de no máximo 500 ps até um nível de pelo menos 40 dB abaixo do pico do pulso, por exemplo. Além disso, para tempos razoáveis de aquisição de dados, os pulsos ópticos devem ser providos a taxas de repetição entre cerca de 50 MHz e cerca de 200 MHz, por exemplo. Em algumas modalidades, níveis de potência, durações de pulso, dinâmica de desativação e taxas de repetição de pulsos diferentes podem ser usados. Em alguns casos, taxas de repetição de pulso tão baixas quanto 10 MHz podem ser usadas.

[0062] As limitações adicionais referem-se à obtenção e manutenção do alinhamento exato de pulsos de saída da fonte óptica ao chip bio-optoeletrônico em um pacote compacto que não requer a operação por um técnico habilitado. Por exemplo, um feixe de saída da fonte óptica pode ter que ser alinhado a um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico com uma precisão a nível de micra e ser mantido em uma posição alinhada com uma precisão a nível de mícron por períodos de horas. Além disso, um ângulo incidente do feixe de pulsos ópticos no acoplador óptico pode ter que ser alinhado à precisão de sub-um-grau

e ser mantido por horas. Além disso, o tamanho do ponto do feixe no acoplador óptico deve ser estável até variações de menos de 5% por horas. Além disso, o comprimento de onda de excitação da fonte óptica deve permanecer estável até dentro de 2 nm por horas.

[0063] Outras limitações referem-se ao controle da temperatura dentro do instrumento. Por exemplo, pode ser necessário dissipar o calor gerado pelos componentes eletrônicos de impulsão e a fonte óptica, de modo que o calor não afete adversamente o alinhamento óptico ou operação pulsada do instrumento. Também para alguns espécimes, tais como genomas, pode ser necessário manter uma temperatura desejada das amostras nas câmaras de reação de modo que as reações prossigam. Em alguns casos, pode ser necessário controlar uma temperatura do diodo laser, por exemplo, ao usar um resfriador termoelétrico e/ou um componente dissipador de calor (tais como aletas), colocado no contato térmico com o diodo laser. O controle térmico do diodo laser pode prolongar a vida do diodo laser e pode estabilizar e controlar o comprimento de onda da emissão do diodo laser. Uma vez que o instrumento pode ser usado no campo, o controle térmico e a dissipação de calor podem ter que acomodar uma ampla gama de atmosferas ambientes.

[0064] Um desafio adicional refere-se à distinção de emissões diferentes das câmaras de reação que sinalizam características diferentes de espécimes diferentes. Por exemplo, em algumas aplicações bioanalíticas, tal como o arranjo em sequência de genes ou ensaios maciçamente paralelos, a energia de excitação óptica da fonte óptica é distribuída a uma pluralidade de câmaras de reação que podem conter os espécimes que são submetidos a múltiplas reações bioquímicas por um período de tempo. De acordo com algumas modalidades, os espécimes (ou as moléculas que interagem com os espécimes) podem ser etiquetados com um ou mais fluoróforos que

fluorescem os mesmos, ou os próprios espécimes podem apresentar fluorescência, depois de excitação. A detecção e a análise da emissão fluorescente das câmaras de reação fornecem as informações sobre os espécimes dentro das câmaras. Quando há tipos diferentes de espécimes ou reagentes que podem entrar em uma câmara de reação em momentos diferentes, deve haver alguma maneira de distinguir os tipos diferentes de espécimes ou reagentes que são excitados de preferência com a mesma fonte óptica (isto é, pulsos ópticos que têm um mesmo comprimento de onda característico).

[0065] Os autores da presente invenção conceberam o aparelho e os métodos para a produção e a operação de um instrumento bio-optoeletrônico portátil compacto que tem a capacidade de análises de amostras maciçamente paralelas. Na visão geral e de acordo com algumas modalidades, o instrumento compreende um diodo laser de comprimento de onda curto e os circuitos de impulsão associados, um módulo de direcionamento e moldagem de feixe compacto, um receptáculo com controle de temperatura para um chip bio-optoeletrônico acondicionado, e uma estrutura de alinhamento que provê o registro exato para os componentes ópticos e elétricos no instrumento, bem como provêm a funcionalidade de dissipação de calor. A estrutura de alinhamento também pode fazer parte do envoltório do instrumento, permitindo que o calor seja dissipado diretamente ao exterior do instrumento.

[0066] Para aplicações tais como o arranjo em sequência de genes, o instrumento pode distinguir pelo menos quatro tipos diferentes de espécimes ou reagentes ao usar pulsos de excitação óptica que têm um mesmo comprimento de onda característico. Outras aplicações, tais como a detecção de fármaco, vírus, ou patógenos, podem não requerer a distinção de pelo menos quatro tipos diferentes de espécimes, e a identificação de menos de quatro tipos diferentes de espécimes pode

ser suficiente. O instrumento também pode ser adaptado para aplicar pulsos de excitação óptica que têm múltiplos comprimentos de ondas característicos diferentes para permitir a detecção de até quatro ou mais tipos diferentes de espécimes.

[0067] Antes de descrever detalhes dos componentes do instrumento selecionados, uma visão geral é fornecida do instrumento no contexto de arranjo em sequência de genes. Embora o arranjo em sequência de genes seja usado para finalidades explanatórias, o instrumento pode ser usado para vários tipos de ensaios bioquímicos em outras modalidades.

[0068] Na visão geral e com relação agora à FIGURA 1-1, um instrumento bioanalítico portátil 1-100 pode compreender uma placa de fonte pulsada 1-110, um conjunto de direcionamento e moldagem de feixe-compacto 1-115, e uma estrutura de alinhamento 1-102 que tem um guia de receptáculo 1-107 em que um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 pode ser montado. O instrumento também pode incluir um espelho rotativo 1-121, uma lente de focalização 1-127, um ou mais bornes térmicos 1-185, uma placa de controle 1-180, e um elemento dissipador de calor 1-190. O espelho rotativo 1-121 pode ser montado em um suporte de espelho ajustável 1-106 que é unido à plataforma 1-102, e a lente de focalização 1-127 também pode ser montada em um suporte de lente ajustável 1-108 que é unido à plataforma 1-102. Todos dentre a placa da fonte pulsada 1-110, o conjunto de direcionamento e moldagem de feixe compacto 1-115, o espelho rotativo 1-121, a lente de focalização 1-127 e o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 podem se registrar na estrutura de alinhamento 1-102 para prover o alinhamento óptico exato e estável de um feixe óptico (indicado por linhas tracejadas) da placa da fonte pulsada 1-110 aos componentes ópticos do chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140.

[0069] Em operação, os pulsos ópticos 1-122 da placa da fonte pulsada 1-110 podem ser dirigidos e focalizados em um acoplador óptico (não mostrado) localizado em um chip bio-optoeletrônico 1-141 contido dentro do chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140. O pacote do chip pode incluir elementos que ajudam no alinhamento óptico do feixe (por exemplo, um espelho rotativo) e na retenção de amostras. Os componentes fotônicos integrados no chip bio-optoeletrônico 1-141 podem dividir e aplicar a radiação de excitação de cada pulso óptico recebido às dezenas de milhares de câmaras de reação localizadas no chip bio-optoeletrônico 1-141. Nas câmaras de reação, a radiação de excitação pode excitar fluoróforos ou os espécimes a ser analisados, e os sinais que resultam das excitações podem ser detectados por fotodetectores em cada câmara de reação. Os sinais detectados podem ou não ser parcialmente processados no chip bio-optoeletrônico 1-141. Os sinais podem ser transmitidos à placa de controle 1-180 para o armazenamento de dados e o processamento de dados e/ou a transmissão a um dispositivo externo. Em algumas implementações, os sinais (brutos ou processados) podem ser transmitidos a uma rede de dispositivos de computação, tal como o Internet, onde os dados podem ser distribuídos a um servidor que é configurado para analisar os dados.

[0070] Embora os pulsos ópticos 1-122 sejam mostrados na FIGURA 1-1 como tendo um único modo óptico transversal, em algumas modalidades a saída óptica da placa da fonte pulsada 1-110 pode ter um perfil transversal multimodal. Por exemplo, um perfil de intensidade transversal do feixe de saída pode ter múltiplos picos da intensidade e valores mínimos. Em algumas modalidades, uma saída multimodal transversal pode homogeneizada (por exemplo, ao difundir a óptica) quando acoplada ao chip bio-optoeletrônico 1-141. Em algumas implementações, uma saída multimodal pode ser acoplada a uma

pluralidade de guias de ondas no chip bio-optoeletrônico 1-141. Por exemplo, cada pico da intensidade em uma saída multimodal pode ser acoplado a um guia de ondas separado ou um grupo separado de guias de ondas no chip bio-optoeletrônico 1-141. A permissão que um laser pulsado opere em um estado transversal multimodal pode permitir potências de saída mais elevadas do laser pulsado. O acoplamento dos modos transversais diferentes a guias de ondas diferentes no chip 1-141 pode evitar a degradação óptica do chip que pode de alguma outra maneira ocorrer a umas intensidades ópticas mais elevadas se toda a potência fosse acoplada a um único guia de ondas.

[0071] A FIGURA 1-2 ilustra perfis da intensidade temporal de um trem de pulsos ópticos 1-122 que pode ser produzido pela placa da fonte pulsada 1-110. Em algumas modalidades, os valores de pico da intensidade dos pulsos emitidos podem ser mais ou menos iguais, e os perfis podem ter um perfil temporal do tipo de Gauss. Em alguns casos, os pulsos 1-122 podem não ter perfis temporais simétricos e podem ter outras formas temporais. A duração de cada pulso pode ser caracterizada por um valor de meio máximo da largura total (FWHM), tal como indicado na FIGURA 1-2. De acordo com algumas modalidades de um laser pulsado, os pulsos ópticos 1-122 podem ter valores de FWHM entre 50 picosegundos (ps) e 200 ps. Em algumas implementações, as durações de pulso de até 1 nanossegundo podem ser usadas, por exemplo, quando as vidas úteis dos fluoróforos e/ou a filtragem de comprimento de onda de excitação permitem períodos de excitação mais longos.

[0072] Os pulsos ópticos 1-122 podem ser separados pelos intervalos regulares T. De acordo com algumas modalidades, o intervalo de separação de pulsos T pode ficar entre cerca de 1 ns e cerca de 100 ns. Em alguns casos, o intervalo de separação de pulsos T pode ficar entre cerca de 5 ns e cerca de 20 ns. O intervalo de separação de pulsos

T pode ser determinado por uma frequência de impulsão f_d que é usada para pulsar uma fonte óptica na placa da fonte pulsada 1-110.

[0073] De acordo com algumas modalidades, um intervalo de separação de pulsos T desejado e a frequência de impulsão f_d podem ser determinados por uma combinação do número de câmaras de reação no chip 1-141, das características de emissão fluorescente, e da velocidade dos circuitos de manipulação de dados para a leitura dos dados do chip bio-optoeletrônico 1-141. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que os fluoróforos diferentes podem ser distinguidos por suas taxas de deterioração fluorescente diferentes. Por conseguinte, precisa haver um intervalo suficiente de separação de pulsos T para coletar uma estatística adequada para que os fluoróforos selecionados distingam entre as suas taxas de deterioração diferentes. Além disso, se o intervalo de separação de pulsos T for demasiadamente curto, os circuitos de manipulação de dados no instrumento bioanalítico 1-100 não podem prosseguir com a grande quantidade de dados que é coletada pelo grande número de câmaras de reação. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que um intervalo de separação de pulsos T entre cerca de 5 ns e cerca de 20 ns é apropriado para os fluoróforos que têm taxas de deterioração de cerca de 2 ns e para a manipulação de dados entre cerca de 30.000 e 600.000 câmaras de reação. Taxas de deterioração mais longas (por exemplo, de até cerca de 7 ns) podem requerer intervalos mais longos de separação de pulsos (por exemplo, entre cerca de 15 ns e cerca de 30 ns), de acordo com algumas modalidades.

[0074] Com relação à FIGURA 1-3, os pulsos ópticos 1-122 podem ser acoplados em um ou mais guias de ondas ópticos 1-312 no chip bio-optoeletrônico 1-141. O(s) guia(s) de ondas 1-312 pode(m) seguir adjacente(s) a uma pluralidade de câmaras de reação 1-330 e aplicar a energia de excitação óptica às câmaras de reação. Em algumas

modalidades, os pulsos ópticos 1-122 podem ser acoplados a um ou mais guias de ondas 1-312 através de um acoplador de grade 1-310, embora o acoplamento a uma extremidade de um guia de ondas óptico no chip bio-optoeletrônico possa ser usado em alguns casos. De acordo com algumas modalidades, um detector de quad 1-320 pode ser posicionado em um substrato semicondutor 1-305 (por exemplo, um substrato de silício) perto do acoplador de grade 1-310 para ajudar no alinhamento do feixe de pulsos ópticos 1-122 ao acoplador de grade 1-310. Em algumas implementações, um ou mais fotodetectores 1-322 podem ser usados para detectar a radiação de excitação e ajudar no alinhamento do feixe de pulsos ópticos a 1-122 ao acoplador de grade 1-310. Um ou mais guias de ondas 1-312 e câmaras de reação 1-330 podem ser integrados no mesmo substrato semicondutor com camadas dielétricas intermediárias (por exemplo, camadas de dióxido de silício, não mostradas) entre o substrato, o guia de ondas, as câmaras de reação e os fotodetectores 1-322.

[0075] Cada guia de ondas 1-312 pode incluir uma porção afunilada 1-315 abaixo das câmaras de reação 1-330 para equalizar a potência óptica acoplada às câmaras de reação ao longo do guia de ondas. O afunilamento redutor pode forçar mais energia óptica fora do núcleo do guia de ondas, aumentando o acoplamento às câmaras de reação e compensando as perdas ópticas ao longo do guia de ondas, incluindo as perdas para o acoplamento da luz nas câmaras de reação. Um segundo acoplador de grade 1-317 pode ser posicionado em uma extremidade de cada guia de ondas para dirigir a energia óptica a um fotodiodo integrado 1-324. O fotodiodo integrado pode detectar uma quantidade de potência acoplada abaixo de um guia de ondas e fornecer um sinal elétrico ao circuito de feedback que controla o módulo de direcionamento de feixe 1-115, por exemplo.

[0076] As câmaras de reação 1-330 podem ser alinhadas com a

porção afunilada 1-315 do guia de ondas e rebaixadas em um tubo 1-340. Pode haver fotodetectores 1-322 (por exemplo, fotodetectores do intervalo de tempo ou fotodiodos de avalanche de fótons únicos) localizados no substrato semicondutor 1-305 para cada câmara de reação 1-330. Um pixel da análise da amostra pode compreender uma única câmara de reação 1-330 em que uma amostra deve ser analisada, uma porção do guia de ondas 1-312 que aplica a luz de excitação à câmara de reação, e um fotodetector correspondente 1-322 arranjado para receber a emissão fluorescente da câmara de reação. Um revestimento de metal e/ou um revestimento de múltiplas camadas 1-350 pode ser formado em torno das câmaras de reação e acima do guia de ondas para impedir a excitação óptica dos fluoróforos que não estão nas câmaras de reação (por exemplo, dispersos em uma solução acima das câmaras de reação). O revestimento de metal e/ou o revestimento de múltiplas camadas 1-350 pode ser elevado além das bordas do tubo 1-340 para reduzir as perdas de absorção de energia óptica no guia de ondas 1-312 nas extremidades de entrada e saída de cada guia de ondas. Em algumas implementações, uma estrutura óptica de múltiplas camadas pode ser formada acima de cada fotodetector 1-322 e configurada para atenuar de preferência a radiação de excitação em relação à emissão dos fluoróforos.

[0077] Pode haver uma pluralidade de fileiras de guias de ondas 1-312, câmaras de reação 1-330, e fotodetectores 1-322 no chip bio-optoeletrônico 1-141. Por exemplo, pode haver 64 fileiras, cada uma das quais tem 512 câmaras de reação, para um total de 32.768 câmaras de reação em algumas implementações. Outras implementações podem incluir menos ou mais câmaras de reação, e podem incluir outras configurações de layout. A potência óptica da placa da fonte pulsada 1-110 pode ser distribuída a múltiplos guias de ondas 1-312 através de um ou mais acopladores de estrela ou acopladores de interferência

multimodais (não mostrados), ou por quaisquer outros meios, localizados entre um acoplador óptico 1-310 e a pluralidade de guias de ondas 1-312.

[0078] A FIGURA 1-4 ilustra o acoplamento óptico da energia de um pulso óptico 1-122 dentro de um guia de ondas 1-315 a uma câmara de reação 1-330, de acordo com algumas modalidades. O desenho foi produzido a partir de uma simulação de campo eletromagnético da onda óptica que responde pelas dimensões do guia de ondas, pelas dimensões da câmara de reação, pelas propriedades ópticas dos materiais diferentes, e pela distância do guia de ondas 1-315 da câmara de reação 1-330. O guia de ondas pode ser formado a partir de nitreto de silício em um meio circunvizinho 1-410 de dióxido de silício, por exemplo. O guia de ondas, o meio circunvizinho e a câmara de reação podem ser formados pelos processos de microfabricação descritos no Pedido de Patente U.S. no. 14/821.688, depositado em 07 de agosto de 2015, intitulado "Dispositivo Integrado Para a Sondagem, a Detecção e a Análise de Moléculas". De acordo com algumas modalidades, um campo óptico evanescente 1-420 acopla a energia óptica transportada pelo guia de ondas à câmara de reação 1-330.

[0079] Um exemplo não limitador de uma reação biológica que ocorre em uma câmara de reação 1-330 é mostrado na FIGURA 1-5, embora outras reações ou espécimes podem ser usados em outras aplicações. Neste exemplo, a incorporação sequencial de nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos em um cordão em crescimento 1-512 que é complementar a um ácido nucleico alvo 1-510 está ocorrendo na câmara de reação 1-330. A detecção de uma só molécula pode ser empregada para detectar a incorporação sequencial e a sequência do DNA. Embora a detecção de uma só molécula seja descrita a seguir no contexto do arranjo em sequência do DNA, a detecção de uma só molécula pode ser empregada ao usar o aparelho e os métodos

descritos no presente documento para outras aplicações, tais como a detecção de proteínas para estudos proteômicos. A detecção de proteínas pode empregar a captura de proteína, reagentes de aptâmeros modificados fora da taxa lenta que são construídos com nucleotídeos modificados, tal como descrito em um documento branco técnico intitulado "SOMAscan™ Proteomic Assay", distribuído peça SomaLogic, Inc. (2013), Doc. no. SSM-002, DCN 13-038, em que o documento é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade. Por exemplo, os reagentes de aptâmeros restantes de uma etapa de eluição final em um ensaio podem ser quantificados ao usar técnicas de quantificação de DNA nas câmaras de reação 1-330. Adicional ou alternativamente, o aparelho e os métodos descritos no presente documento podem ser usados para realizar os ensaios metabólicos maciçamente paralelos. Por exemplo, em algumas implementações, um instrumento bioanalítico 1-100 pode receber dados de um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 instalado no instrumento, e analisar os dados para determinar a informação sobre o DNA (por exemplo, a sequência do DNA e/ou informação da quantificação). Em alguns casos, um instrumento bioanalítico 1-100 pode receber dados de um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 instalado no instrumento, e analisar os dados para determinar a informação sobre as proteínas nas câmaras de reação 1-330. Em algumas modalidades, um instrumento bioanalítico 1-100 pode receber os dados de um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 instalado no instrumento, e analisar os dados para determinar a informação sobre as reações metabólicas.

[0080] A câmara de reação pode ter uma profundidade entre cerca de 150 nm e cerca de 250 nm e um diâmetro entre cerca de 80 nm e cerca de 160 nm. Uma camada de metalização 1-540 (por exemplo, uma metalização para um potencial elétrico de referência) pode ser

modelada acima do fotodetector para prover uma abertura que bloqueia a luz dispersa das câmaras de reação adjacentes e outras fontes de luz fora do eixo indesejadas. De acordo com algumas modalidades, a polimerase 1-520 pode ficar localizada dentro da câmara de reação 1-330 (por exemplo, unida a uma base da câmara). A polimerase pode fazer apanhar um ácido nucleico alvo 1-510 (por exemplo, uma porção de ácido nucleico derivada do DNA), e arranjar em sequência um cordão em crescimento de ácido nucleico complementar para produzir um cordão em crescimento de DNA 1-512. Os nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos 1-610 (mostrados na FIGURA 1.6) etiquetados com fluoróforos diferentes podem ser dispersos em uma solução acima da câmara de reação 1-330 e entrar na câmara de reação.

[0081] Quando um nucleotídeo ou um análogo de nucleotídeo etiquetado 1-610 é são incorporado em um cordão em crescimento de ácido nucleico complementar, tal como mostrado na FIGURA 1-6, um ou mais fluoróforos unidos 1-630 podem ser repetidamente excitados pelos pulsos de energia óptica acoplados na câmara de reação 1-330 do guia de ondas 1-315. Em algumas modalidades, o fluoróforo ou os fluoróforos 1-630 podem ser unidos a um ou mais nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos 1-610 com todo ligante apropriado 1-620. Um evento de incorporação pode durar por um período de tempo até cerca de 100 ms. Durante esse tempo, os pulsos da emissão fluorescente que resultam de excitação do(s) fluoróforo(s) podem ser detectados com um fotodetector 1-322. Mediante a união de fluoróforos com características de emissão diferentes (por exemplo, taxas de deterioração fluorescente, intensidade, comprimento de onda fluorescente) a nucleotídeos diferentes (A, C, G, T), a detecção e a distinção das características de emissão diferentes quando o cordão de DNA 1-512 incorpora cada ácido nucleico permite a determinação da sequência genética do cordão de crescimento de DNA.

[0082] De acordo com algumas modalidades, um instrumento bioanalítico 1-100 configurado para analisar as amostras com base em características de emissão fluorescente pode detectar as diferenças nas vidas úteis e/ou intensidades fluorescentes entre moléculas fluorescentes diferentes, e/ou as diferenças entre as vidas úteis e/ou intensidades das mesmas moléculas fluorescentes em ambientes diferentes. A título de explanação, a FIGURA 1-7 traça duas curvas de probabilidade de emissão fluorescente diferentes (A e B), que podem ser representantes da emissão fluorescente de duas moléculas fluorescentes diferentes, por exemplo. Com referência à curva A (linha tracejada), depois de ser excitada por um pulso óptico curto ou ultracurto, uma probabilidade $p_A(t)$ de uma emissão fluorescente de uma primeira molécula pode deteriorar com o passar do tempo, tal como descrito. Em alguns casos, a diminuição na probabilidade de um fóton que é emitido com o passar do tempo pode ser representada por uma função de deterioração exponencial $\rho_A(t) = P_{Ao}e^{-t/\tau 1}$, onde P_{Ao} é uma probabilidade de emissão e $\tau 1$ é um parâmetro temporal associado com a primeira molécula fluorescente que caracteriza a probabilidade da deterioração da emissão. $\tau 1$ pode ser indicado como a "tempo de vida da fluorescência", a "tempo de vida da emissão", ou "tempo de vida" da primeira molécula fluorescente. Em alguns casos, o valor de $\tau 1$ pode ser alterado por um ambiente local da molécula fluorescente. Outras moléculas fluorescentes podem ter características diferentes da emissão do que aquela mostrada na curva A. Por exemplo, uma outra molécula fluorescente pode ter um perfil de deterioração que difira de uma única deterioração exponencial, e a suo tempo de vida pode ser caracterizada por um valor de meia vida ou por alguma outra métrica.

[0083] Uma segunda molécula fluorescente pode ter um perfil de deterioração que seja exponencial, mas tenha um tempo de vida mensuravelmente diferente $\tau 2$, tal como mostrado para a curva B na

FIGURA 1-7. No exemplo mostrado, o tempo de vida para a segunda molécula fluorescente da curva B é mais curta do que o tempo de vida para a curva A, e a probabilidade da emissão é mais elevada mais cedo após a excitação da segunda molécula do que para a curva A. As moléculas fluorescentes diferentes podem ter vidas úteis ou valores de meia vida que variam de cerca de 0,1 ns a cerca de 20 ns, em algumas modalidades.

[0084] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que as diferenças nas vidas úteis da emissão fluorescente podem ser usadas para discernir entre a presença ou ausência de moléculas fluorescentes diferentes e/ou para discernir entre ambientes diferentes ou condições aos quais uma molécula fluorescente é sujeitada. Em alguns casos, discernir as moléculas fluorescentes com base no tempo de vida (e não no comprimento de onda da emissão, por exemplo) pode simplificar aspectos de um instrumento bioanalítico 1-100. Como um exemplo, a óptica de discriminação de comprimento de onda (tais como filtros de comprimentos de onda, detectores dedicados para cada comprimento de onda, fontes ópticas pulsadas dedicadas a comprimento de ondas diferentes, e/ou óptica de difração) pode ser reduzida no número ou ser eliminada quando são discernidas as moléculas fluorescentes com base no tempo de vida. Em alguns casos, uma única fonte óptica pulsada que opera em um único comprimento de onda característico pode ser usada para excitar as moléculas fluorescentes diferentes que são emitidas dentro de uma mesma região do comprimento de onda do espectro óptico mas tem tempos de vida mensuravelmente diferentes. Um sistema bioanalítico que usa uma única fonte óptica pulsada, ao invés de múltiplas fontes a comprimento de ondas diferentes, para excitar e discernir múltiplas moléculas fluorescentes diferentes que são emitida em uma mesma região de comprimento de onda pode ser menos complexo de operar e manter,

mais compacto, e pode ser manufaturado a um custo mais baixo.

[0085] Embora os sistemas analíticos baseados na análise do tempo de vida fluorescente possam ter determinados benefícios, a quantidade de informação obtida por um sistema analítico e/ou a exatidão da detecção pode ser aumentada ao permitir técnicas de detecção adicionais. Por exemplo, alguns sistemas bioanalíticos 1-100 podem ser adicionalmente configurados para discernir uma ou mais propriedades de uma amostra com base no comprimento de onda fluorescente e/ou na intensidade fluorescente.

[0086] Com relação outra vez à FIGURA 1-7, de acordo com algumas modalidades, tempos de vida fluorescente diferentes podem ser distinguidos com um fotodetector 1-322 que é configurado para os eventos de emissão fluorescente de intercalação de tempo depois de excitação de uma molécula fluorescente. O período de tempo pode ocorrer durante um único ciclo de acumulação de carga para o fotodetector 1-322. Um ciclo de acumulação de carga é um intervalo entre os eventos de leitura durante os quais os portadores fotogerados são acumulados nos intervalos do fotodetector de intervalos de tempo. O conceito de determinar a vida fluorescente pela intercalação de tempo de eventos de emissão é introduzido graficamente na FIGURA 1-8. Em um tempo de excitação t_e imediatamente antes do tempo t_1, uma molécula fluorescente ou um aglomerado de moléculas fluorescentes de um mesmo tipo (por exemplo, o tipo que corresponde à curva B da FIGURA 1-7) é (são) excitados por um pulso óptico curto ou ultracurto. Para um aglomerado de moléculas, a intensidade da emissão pode ter um perfil do tempo similar à curva B, tal como mostrado na FIGURA 1-8.

[0087] Para uma única molécula ou um número pequeno de moléculas, no entanto, a emissão de fótons fluorescentes ocorre de acordo com a estatística da curva B na FIGURA 1-7, para este exemplo.

Um fotodetector de intervalos de tempo 1-322 pode acumular os portadores gerados dos eventos de emissão nos intervalos de tempo distintos (três indicados na FIGURA 1-8) que são resolvidos temporalmente com respeito ao tempo de excitação da(s) molécula(s) fluorescente(s). Por exemplo, um primeiro intervalo (intervalo 1) pode gravar os eventos da emissão que ocorrem entre o tempo t_1 e o tempo t_2. Um segundo intervalo (intervalo 2) pode gravar os eventos da emissão que ocorrem entre o tempo t_2 e o tempo t_3, e um terceiro intervalo (intervalo 3) pode gravar os eventos da emissão que ocorrem entre o tempo t_3 e o tempo t_4. Mais ou menos intervalos podem ser usados em outras modalidades.

[0088] Quando um grande número de eventos da emissão é somado, os intervalos de tempo resultantes podem aproximar a curva da intensidade de deterioração mostrada na FIGURA 1-8, e os sinais em intervalos podem ser usados para distinguir entre moléculas fluorescentes diferentes ou ambientes diferentes em que uma molécula fluorescente fica localizada. Em algumas modalidades, os sinais em intervalos podem ser usados para distinguir entre graus de liberdade bioquímica e biomecânica diferentes.

[0089] As modalidades exemplificadoras de um fotodetector de intervalos de tempo 1-322 são descritas no Pedido de Patente U.S. no. 14/821.656, depositado em 07 de agosto de 2015, intitulado "Dispositivo Integrado para Intervalos Temporais de Fótons Recebidos" e no Pedido de Patente U.S. no. 15/852.571, depositado em 22 de dezembro de 2017, intitulado "Fotodetector Integrado com Pixel de Intervalo Direto", ambos os quais são incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade. Para finalidades de explanação, uma modalidade não limitadora de um fotodetector de intervalos de tempo é mostrada na FIGURA 1-9. Um único fotodetector de intervalos de tempo 1-322 pode compreender uma região de absorção de fótons/geração de

portador 1-902, um canal de descarga de portador 1-906, e uma pluralidade de intervalos de armazenamento de portador 1-908a, 1-908b, todos formados toda em um substrato semicondutor. Os canais de transporte de portador 1-907 podem conectar entre a região de absorção de fótons/geração de portador 1-902 e os intervalos de armazenamento de portador 1-908a, 1-908b. No exemplo ilustrado, dois intervalos de armazenamento de portador são mostrados, mas pode haver mais ou menos. Pode haver um canal de leitura 1-910 conectado aos intervalos de armazenagem de portador. A região de absorção de fótons/geração de portador 1-902, o canal de descarga de portador 1-906, os intervalos de armazenagem de portador 1-908a, 1-908b, e o canal de leitura 1-910 podem ser formados ao dopar o semicondutor localmente e/ou ao formar regiões isolantes adjacentes para prover a capacidade de fotodetecção, o confinamento e o transporte de portadores. Um fotodetector de intervalos de tempo 1-322 também pode incluir uma pluralidade de eletrodos 1-920, 1-921, 1-922, 1-923, 1-924 formados no substrato que são configurados para gerar campos elétricos no dispositivo para transportar portadores através do dispositivo.

[0090] Em operação, uma porção de um pulso de excitação 1-122 de uma fonte óptica pulsada 1-108 (por exemplo, um laser de modo travado) é aplicada a um poço de amostras 1-330 no fotodetector de intervalos de tempo 1-322. Inicialmente, alguns fótons de radiação de excitação 1-901 podem chegar na região de absorção de fótons/geração de portador 1-902 e produzir portadores (mostrados como círculos clareados). Também pode haver alguns fótons de emissão fluorescente 1-903 que chegam com os fótons de radiação de excitação 1-901 e produzem os portadores correspondentes (mostrados como círculos escurecidos). Inicialmente, o número dos portadores produzidos pela radiação de excitação pode ser demasiadamente grande em

comparação ao número de portadores produziu pela emissão fluorescente. Os portadores iniciais produzidos durante um intervalo do tempo $|t_e – t_1|$ podem ser rejeitados ao serem ligados a um canal de descarga de portador 1-906 com um primeiro eletrodo 1-920, por exemplo.

[0091] Em momentos posteriores, fótons de emissão principalmente fluorescente 1-903 chegam na região de absorção de fótons/geração de portador 1-902 e produzem portadores (indicados como círculos escurecidos) que provêm o sinal útil e detectável que é representativo da emissão fluorescente do poço de amostras 1-330. De acordo com alguns métodos de detecção, um segundo eletrodo 1-923 e um terceiro eletrodo 1-921 podem ser bloqueados em uma momento posterior para dirigir os portadores produzidos em um momento posterior (por exemplo, durante um segundo intervalo de tempo $|t_1 – t_2|$ a um primeiro intervalo de armazenagem de portador 1-908a. Subsequentemente, um quarto eletrodo 1-924 e um quinto eletrodo 1-922 podem ser bloqueados em uma momento posterior (por exemplo, durante um terceiro intervalo de tempo $|t_2 – t_3|$ para dirigir os portadores a um segundo intervalo de armazenagem de portador 1-908b. A acumulação da carga pode continuar desta maneira depois dos pulsos de excitação para um grande número de pulsos de excitação acumular um número apreciável de portadores e nível do sinal em cada intervalo de armazenagem de portador 1-908a, 1-908b. Em um momento posterior, o sinal pode ser lido dos intervalos. Em algumas implementações, os intervalos de tempo que correspondem a cada período de armazenagem ficam na escala de tempo de subnanossegundos, embora escalas de tempo mais longas possam ser usadas em algumas modalidades (por exemplo, nas modalidades em que os fluoróforos têm tempos de deterioração mais longos). Neste exemplo, somente dois períodos de tempo são usados.

[0092] O processo de geração e colocação de portadores em

intervalos de tempo após um evento de excitação (por exemplo, pulso de excitação de uma fonte óptica pulsada) pode ocorrer uma vez após um único pulso de excitação ou ser repetido múltiplas vezes depois de múltiplos pulsos de excitação durante um único ciclo de acumulação de carga para o fotodetector de intervalos de tempo 1-322. Depois que a acumulação da carga é completada, os portadores podem ser lidos dos intervalos de armazenagem através do canal de leitura 1-910. Por exemplo, uma sequência de polarização apropriada pode ser aplicada aos eletrodos 1-923, 1-924 e pelo menos ao eletrodo 1-940, para remover os portadores dos intervalos de armazenagem 1-908a, 1-908b. Os processos de acumulação de carga e leitura podem ocorrer em uma operação maciçamente paralela no chip optoeletrônico 1-140, resultando em quadros de dados.

[0093] Embora o exemplo descrito em conexão com a FIGURA 1-9 inclua múltiplos intervalos de armazenagem de carga 1-908a, 1-908b, ao invés disto em alguns casos um único intervalo de armazenagem da carga pode ser usado. Por exemplo, somente o intervalo1 pode estar presente em um fotodetector de intervalos de tempo 1-322. Em tal caso, um único intervalo de armazenagem 1-908a pode ser operado em uma maneira de união temporal variável para olhar intervalos de tempo diferentes depois de eventos de excitação diferentes. Por exemplo, depois dos pulsos em uma primeira série de pulsos de excitação, os eletrodos para o intervalo de armazenagem 1-908a podem ser bloqueados para coletar os portadores gerados durante um primeiro intervalo de tempo (por exemplo, durante o segundo intervalo de tempo $|t_1 – t_2|$), e o sinal acumulado pode ser lido depois de um primeiro número predeterminado de pulsos. Depois dos pulsos em uma série subsequente de pulsos de excitação no mesmo poço de amostras, os mesmos eletrodos para o intervalo de armazenagem 1-908a podem ser bloqueados para coletar os portadores gerados durante um intervalo

diferente (por exemplo, durante o terceiro intervalo de tempo $|t_2 – t_3|$), e o sinal acumulado pode ser lido depois de um segundo número predeterminado de pulsos. Os portadores podem ser coletados durante intervalos de tempo posteriores de uma maneira similar, caso isso seja necessário. Desta maneira, níveis de sinal que correspondem à emissão fluorescente durante períodos de tempo diferentes depois da chegada de um pulso de excitação em um poço de amostras podem ser produzidos ao usar um único intervalo de armazenagem de portador.

[0094] Em algumas implementações, cada fotodetector 1-322 pode compreender um fotodiodo de avalanche de um único fóton (SPAD) em um layout de tais fotodiodos. Um SPAD pode detectar a chegada de um único fóton e operar a altas velocidades (por exemplo, escalas de tempo de subnanossegundo). Em algumas modalidades, cada SPAD pode sinalizar a chegada de fótons fluorescentes individuais, e indica um momento da ocorrência do evento da emissão (por exemplo, com respeito ao tempo do pulso óptico de excitação). Os tempos das ocorrências de eventos de emissão podem ser intervalos armazenados no tempo durante a aquisição de dados para a comparação com a estatística de emissão ou valores de referência.

[0095] Depois de um número de eventos de excitação, o sinal acumulado em cada intervalo de tempo pode ser lido para prover um histograma que tem intervalos correspondentes que representam cada vez que da deterioração da emissão a taxa fluorescente e/ou intensidade, por exemplo. Tal processo é ilustrado na FIGURA 1 10A e na FIGURA 1-10B. Os intervalos do histograma podem indicar um número de fótons detectados durante cada intervalo de tempo após a excitação do(s) fluoróforo(s) em uma câmara de reação. Em algumas modalidades, os sinais para os intervalos serão acumulados depois de um grande número de pulsos de excitação óptica, tal como mostrado na FIGURA 1-10A. Os pulsos de excitação podem ocorrer nos tempos t_{e1},

t_{e2}, t_{e3}… t_{eN} que são separados pelo tempo T do intervalo de pulso. Pode haver entre 105 e 107 pulsos de excitação óptica aplicados à câmara de reação durante uma acumulação dos sinais nos intervalos de armazenagem de elétrons. Em algumas modalidades, um intervalo (intervalo 0) pode ser configurado para detectar uma amplitude da energia de excitação aplicada com cada pulso óptico, e é usado como um sinal de referência (por exemplo, para normalizar dados). Em algumas implementações, um intervalo de referência (intervalo 0) pode não ser usado.

[0096] Em algumas implementações, somente um único fóton na média pode ser emitido de um fluoróforo ao seguir um evento de excitação, tal como mostrado na FIGURA 1-10A. Depois de um primeiro evento de excitação no tempo t_{e1}, o fóton emitido no tempo t_{f1} pode ocorrer dentro de um primeiro intervalo de tempo, de modo que o sinal do elétron resultante seja acumulado em um primeiro intervalo de armazenagem de elétron, por exemplo (contribui com o intervalo 1). Em um evento subsequente de excitação no tempo t_{e2}, o fóton emitido no tempo t_{f2} pode ocorrer dentro de um segundo intervalo de tempo, de modo que o sinal resultante do elétron contribui para o intervalo 2.

[0097] Depois de um grande número de eventos de excitação e acumulações de sinal, os intervalos de armazenagem de elétron de um fotodetector de intervalos de tempo 1-322, por exemplo, podem ser lidos para prover um sinal de múltiplos valores (por exemplo, um histograma de dois ou mais valores, um vetor N-dimensional, etc.) para uma câmara de reação. Os valores do sinal para cada intervalo podem depender em parte da taxa de deterioração do fluoróforo e também podem depender da resposta do impulso do fotodetector relevante 1-322. Por exemplo e outra vez com relação à FIGURA 1-8, um fluoróforo que tem uma curva de deterioração B vai ter uma razão do sinal maior no intervalo 1 em relação ao intervalo 2 do que um fluoróforo que tem uma curva de

deterioração A. Em algumas modalidades, os valores do sinal para cada intervalo também podem depender da resposta do impulso do fotodetector. Os valores dos intervalos podem ser analisados e comparados aos valores da calibração, aos valores limite, e/ou, entre si, para determinar uma identidade do fluoróforo particular, o que identifica por sua vez o nucleotídeo ou análogo de nucleotídeo (ou qualquer outra molécula ou espécime de interesse) ligado ao fluoróforo quando na câmara de reação. Para fotodiodos de avalanche de um único fóton, a contagem de pulsos armazenados (com base nos tempos de chegada de pulso) pode ser usada para gerar dois ou mais intervalos que correspondem às emissões fluorescentes.

[0098] Para ajudar mais ainda na compreensão da análise do sinal, os valores de múltiplos períodos acumulados podem ser traçados como um histograma, tal como mostrado na FIGURA 1-10B, por exemplo, ou podem ser gravados como um vetor ou localização no espaço N-dimensional. As corridas de calibração podem ser executadas separadamente para adquirir valores da calibração para os sinais de múltiplos valores (por exemplo, histogramas de calibração) para quatro fluoróforos diferentes ligados aos quatro nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos. Como um exemplo, os histogramas de calibração podem parecer tal como mostrado na FIGURA 1-11A (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo T), na FIGURA 1-11B (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo A), na FIGURA 1-11C (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo C), e na FIGURA 1-11D (etiqueta fluorescente associada com o nucleotídeo G). Uma comparação do sinal de múltiplos valores medido (que corresponde ao histograma da FIGURA 1-10B) aos sinais de múltiplos valores da calibração pode determinar a identidade "T" (FIGURA 1-11A) do nucleotídeo ou do análogo de nucleotídeo que é incorporado ao cordão de crescimento de DNA. Em alguns casos, os limites podem ser

estabelecidos em torno de cada etiqueta fluorescente com base na estatística de calibração, de modo que um histograma, um vetor, ou uma localização no espaço N-dimensional que cai dentro de um limite possam ser classificados de acordo com a etiqueta fluorescente dentro desse limite. Embora três intervalos de sinal sejam mostrados da FIGURA 1-11A à FIGURA 1-11D, em algumas modalidades somente dois intervalos de sinal podem ser usados para distinguir três, quatro ou mais fluoróforos diferentes.

[0099] Em algumas implementações, a intensidade fluorescente pode ser usada adicional ou alternativamente para distinguir entre fluoróforos diferentes. Por exemplo, alguns fluoróforos podem ser emitidos a intensidades significativamente diferentes ou ter uma diferença significativa em suas probabilidades de excitação (por exemplo, pelo menos uma diferença de cerca de 35%) mesmo que as suas taxas de deterioração possam ser similares. Por meio de referência aos sinais armazenados (intervalos 1-3) ao intervalo de energia de excitação 0 medido, pode ser possível distinguir os fluoróforos diferentes com base nos níveis de intensidade.

[00100] Em algumas modalidades, números diferentes de fluoróforos do mesmo tipo podem ser ligados aos nucleotídeos diferentes ou a análogos de nucleotídeos diferentes, de modo que os nucleotídeos possam ser identificados com base na intensidade do fluoróforo. Por exemplo, dois fluoróforos podem ser ligados a um primeiro nucleotídeo (por exemplo, "C") ou análogo de nucleotídeo, e quatro ou mais fluoróforos podem ser ligados a um segundo nucleotídeo (por exemplo, "T") ou análogo de nucleotídeo. Por causa dos números diferentes de fluoróforos, pode haver probabilidades diferentes da emissão de excitação e do fluoróforo associadas com os nucleotídeos diferentes. Por exemplo, pode haver mais eventos de emissão para o nucleotídeo "T" ou análogo de nucleotídeo durante um intervalo de acumulação de

sinal, de modo que a intensidade aparente dos períodos seja significativamente mais elevada do que para o nucleotídeo "C" ou análogo de nucleotídeo.

[00101] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que a distinção de nucleotídeos ou quaisquer outros espécimes biológicos ou químicos com base nas taxas de deterioração de fluoróforos e/ou intensidades de fluoróforos permite uma simplificação dos sistemas de excitação óptica e detecção em um instrumento bioanalítico 1-100. Por exemplo, a excitação óptica pode ser executada com uma fonte de um único comprimento de onda (por exemplo, uma fonte produzindo um comprimento de onda característico ao invés de múltiplas fontes ou uma fonte que opera a múltiplos comprimentos de ondas característicos diferentes). Além disso, a óptica de discriminação de comprimento de onda e os filtros podem não ser necessários no sistema de detecção tal como é tipicamente o caso quando fluoróforos diferentes que são emitidos em comprimento de ondas diferentes são usados. Além disso, um único fotodetector pode ser usado para cada câmara de reação para detectar a emissão de fluoróforos diferentes.

[00102] A expressão "comprimento de onda característico" ou "comprimento de onda" é usada para se referir a um comprimento de onda central ou predominante dentro de uma largura de faixa limitada de radiação (por exemplo, um comprimento de onda central ou de pico dentro de uma largura de faixa de 20 nm emitido por uma fonte óptica pulsada). Em alguns casos, o "comprimento de onda característico" ou o "comprimento de onda" pode ser usado para se referir a um comprimento de onda de pico dentro de uma largura de faixa total da radiação emitido por uma fonte.

[00103] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que os fluoróforos que têm comprimento de ondas da

emissão em uma faixa entre cerca de 560 nm e cerca de 900 nm podem prover quantidades adequadas de fluorescência para serem detectadas por um fotodetector de intervalos de tempo (que pode ser fabricado em uma pastilha de silício ao usar processos de CMOS) ou um fotodiodo de avalanche de um único fóton. Esses fluoróforos podem ser ligados às moléculas biológicas de interesse tais como nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos. A emissão fluorescente nessa faixa de comprimento de onda pode ser detectada com uma maior responsividade em um fotodetector à base de silício do que a fluorescência a comprimentos de ondas mais longos. Além disso, os fluoróforos e os ligantes associados nessa faixa de comprimento de onda podem não interferir na incorporação dos nucleotídeos ou análogos de nucleotídeos em cordões de crescimento de DNA. Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que os fluoróforos que têm comprimentos de onda de emissão em uma faixa entre cerca de 560 nm e cerca de 660 nm podem ser opticamente excitados com uma fonte de um único comprimento de onda. Um fluoróforo exemplificador nessa faixa é o Alexa Fluor 647, disponível junto à Thermo Fisher Scientific Inc. de Waltham, Massachusetts. Em alguns casos, comprimentos de onda mais longos da emissão podem ser obtidos ao usar dois fluoróforos diferentes que são ligados bastante próximos de um espécime. Um fluoróforo pode ser excitado pela fonte óptica pulsada e transferir a sua energia de maneira não radiativa (por exemplo, através da transferência de energia de ressonância Foster – FRET) a um segundo fluoróforo que irá irradiar por sua vez a um comprimento de onda maior do que 660 nm, por exemplo. Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que a energia de excitação a comprimentos de onda mais curtos (por exemplo, entre cerca de 500 nm e cerca de 650 nm) pode ser requerida de um laser pulsado para excitar os fluoróforos que são emitidos a

comprimentos de onda entre cerca de 560nm e cerca de 900 nm. Em algumas modalidades, os fotodetectores de intervalo de tempo podem detectar eficientemente a emissão a comprimentos de onda mais longos das amostras, por exemplo, mediante a incorporação de outros materiais, tais como Ge, na região ativa dos fotodetectores.

[00104] Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que os pulsos ópticos de um laser pulsado devem se extinguir rapidamente para os esquemas de detecção descritos acima, de modo que a energia de excitação não oprima nem interfira no sinal fluorescente subsequentemente detectado. Em algumas modalidades e outra vez com relação à FIGURA 1-5, pode não haver nenhum filtro de comprimento de onda entre o guia de ondas 1-315 e o fotodetector de intervalos de tempo 1-322. No entanto, em algumas modalidades, um filtro óptico pode ser formado acima do fotodetector 1-322 para discriminar contra a radiação dos pulsos de excitação óptica. Em alguns casos, onde os comprimentos de ondas da emissão são significativamente mais longos do que o comprimento de onda de excitação, filtros ópticos simples podem ser incorporados sobre os fotodetectores para reduzir ainda mais o impacto do pulso de excitação nos fotodetectores de intervalo de tempo.

[00105] Para evitar a interferência da energia de excitação óptica com a coleta de sinal fluorescente subsequente, o pulso de excitação óptica pode de preferência reduzir na intensidade por não menos do que 40 dB dentro de não mais do que ± 500 ps do pico do pulso de excitação óptica. Por exemplo, se um valor de pico de um pulso de excitação óptica for de 1 watt, então a intensidade do pulso deve cair em cerca de 0,0001 watt dentro de não mais do que ± 500 ps. Em algumas implementações, o pulso de excitação pode reduzir na intensidade por não menos do que 60 dB dentro de não do que ± 500 ps do pico do pulso de excitação. De acordo com algumas modalidades, uma redução

na intensidade da energia de excitação entre os pulsos pode ser reduzida adicionalmente por 20 dB ou mais se a energia de excitação for dirigida para se afastar do aparelho de detecção para o sinal fluorescente. Por exemplo, a energia de excitação pode ser aplicada em um guia de ondas, tal como mostrado na FIGURA 1-3, propagando em uma direção diferente (horizontal) do trajeto da detecção fluorescente (vertical). Em algumas implementações, as direções dos dois trajetos podem ser mais ou menos ortogonais tal como mostrado no desenho. As reduções na energia de excitação entre os pulsos também podem ser providas através do desenvolvimento do material do guia de ondas e da fabricação do dispositivo (por exemplo, o material do guia de ondas que exibe perda de dispersão reduzida e fluorescência reduzido e um processo de causticação que produz paredes laterais de guia de ondas lisas). Além disso, a dispersão da energia de excitação fora da câmara de reação pode ser reduzido pela escolha da geometria da câmara, dos materiais, e das geometrias das estruturas circunvizinhas com base nos resultados das simulações eletromagnéticas. Se um filtro de rejeição de comprimento de onda laser for incorporado acima dos fotodetectores 1-322, então um tempo de desativação mais lento pode ser tolerado, por exemplo, uma redução na intensidade em não menos do que 20 dB a 30 dB dentro de não mais do que ± 500 ps do pico do pulso de excitação óptica.

[00106] Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que um laser pulsado deve fornecer bastante energia por pulso para excitar pelo menos um fluoróforo em cada uma das câmaras de reação no chip bio-optoeletrônico para cada pulso de excitação. Para um chip que inclui cerca de 32.000 câmaras de reação e responde pelas perdas ópticas por todo o sistema, os autores da presente invenção determinaram que um laser pulsado deve fornecer cerca de 4 mW ou mais de potência óptica média ao comprimento de onda de excitação.

[00107] Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que uma qualidade do feixe laser pulsado deve ser elevada (por exemplo, um valor de M^2 menor do que 1,5 e distorção da frente da onda de no máximo $\lambda/4$ do pico ao vale), de modo que o acoplamento eficiente a um acoplador óptico e a distribuição uniforme da energia a múltiplos guias de ondas de um chip bio-optoeletrônico 1-141 possam ser obtidos. Em algumas implementações, a distorção da frente da onda pode ser de no máximo $\lambda/10$ do pico ao vale. Para um instrumento portátil, um diodo laser pode ser uma fonte óptica preferida. No entanto, a área do emissor de um diodo laser é da ordem de micra, e a grande expansão do feixe (por mais do que um fator de 20) pode ser requerida para acoplar adequadamente a energia a uma pluralidade de guias de ondas no chip bio-optoeletrônico 1-141. A obtenção de tal grande expansão do feixe em um instrumento compacto enquanto é mantida a qualidade do feixe acarreta um desafio técnico. Além disso, o aparelho é necessário para ajustar e dirigir o feixe óptico para o acoplamento melhorado e o acoplamento estável ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140.

[00108] Mais detalhes de um sistema bioanalítico portátil 1-100 que pode produzir pulsos ópticos de um diodo laser com tempos de desativação curtos e prover um feixe direcionável de alta qualidade, para acoplar a um chip bio-optoeletrônico acondicionado serão descritos em seguida.

II. Fonte Óptica Pulsada

[00109] Em algumas modalidades, um diodo laser com comutação de ganho pode ser empregado como uma fonte óptica na placa da fonte pulsada 1-110 para um instrumento bioanalítico 1-100. Os lasers com comutação de ganho não podem prover tipicamente as durações de pulsos ultracurtas de lasers de modo travado, mas podem ter menos complexidade, são tipicamente menores no tamanho, e podem ser

manufaturados a um custo mais baixo. Os desafios associados com os diodos laser com comutação de ganhos no contexto de aplicações de laboratório-em-chip, discriminação de tempo de vida, bioanalíticas maciçamente paralelas estão obtendo durações de pulsos ópticos que são curtas o bastante para a análise do tempo de vida e obtendo uma qualidade adequada do feixe para a energia de excitação do acoplamento em um chip e a distribuição da energia uniformemente a um grande número de câmaras de reação.

[00110] Os autores da presente invenção conceberam circuitos de impulsão de pulsos e técnicas para a produção de pulsos ópticos curtos e ultracurtos a partir de diodos laser. De acordo com algumas modalidades, os circuitos de impulsão de pulsos e o diodo laser podem ser montados na placa da fonte pulsada 1-110. Os circuitos de impulsão de pulsos e o diodo laser podem produzir um trem de pulsos ópticos que têm durações de um pulso da ordem de cerca de 100 ps (FWHM) com uma potência média de cerca de 4 mW. Em alguns casos, a duração do pulso pode ficar entre 40 ps e 250 ps. Em algumas implementações, a duração do pulso pode ficar entre 40 ps e 150 ps. Os pulsos ópticos podem desativar até pelo menos 40 dB abaixo do pico do pulso dentro de não mais do que 500 ps do pico do pulso. Em alguns casos, os pulsos ópticos podem desativar até não menos do que 40 dB abaixo do pico do pulso dentro de não mais do que 600 ps do pico do pulso. A taxa de repetição dos pulsos pode ser selecionada por um usuário para ser qualquer valor entre 50 MHz e 200 MHz, por exemplo. Em algumas modalidades, uma forma de onda de corrente unipolar é produzida em um circuito de impulsão de pulsos e usada para impelir um diodo laser a emitir pulsos ópticos.

[00111] Por meio da introdução à comutação de ganho, as FIGURAS 2-1A a 2-1C mostram a dinâmica do laser associada com a comutação de ganho nos lasers. A FIGURA 2-1A ilustra uma curva de potência da

bomba 2-110 que é representativa da potência óptica da bomba aplicada a um meio do ganho de um laser com comutação de ganho opticamente bombeado, de acordo com algumas modalidades. Tal como mostrado, a potência da bomba pode ser aplicada para uma duração breve (indicada como de cerca de 0,6 microssegundo) ao meio de ganho de um laser. A duração pode ser muito mais curta em modalidades de alta velocidade, tal como a comutação de ganho de um diodo laser. Para um diodo laser do semicondutor, a aplicação da potência da bomba pode compreender a aplicação de uma corrente de polarização através de uma junção p-n ou múltiplos poços de quantum (MQWs) na região ativa do diodo laser para uma duração menor do que um nanossegundo. O pulso da potência da bomba pode ser aplicado repetitivamente a intervalos de tempo regularmente espaçados, por exemplo, a um intervalo de separação de pulso ou tempo de repetição de pulso T.

[00112] Durante a aplicação de um pulso de potência da bomba, o ganho óptico em um laser aumenta até que o ganho começa a exceder as perdas ópticas na cavidade do laser. Depois desse ponto, o laser pode começar a ser gerado (isto é, amplificar os fótons que passam através do meio de ganho pelo processo de emissão estimulada). Os resultados do processo de amplificação em uma geração rápida na luz laser e depleção de estados excitados no meio de ganho para produzir pelo menos um pulso de saída 2-130 tal como mostrado no gráfico. Em algumas modalidades, o pulso da potência da bomba 2-110 é temporizado para desligar mais ou menos ao mesmo tempo que ocorre o pico do pulso de saída. A desativação do pulso de potência da bomba termina aumentando ainda mais, de modo que o pulso de saída 2-130 se extingue. Em algumas modalidades, o pulso de saída 2-130 pode ter uma duração mais curta do que o pulso da bomba 2-110, tal como mostrado no desenho. Por exemplo, um pulso de saída 2-130 produzido

pela comutação de ganho pode ser menor do que 1/5 da duração do pulso da bomba 2-110.

[00113] Se o pulso da potência da bomba não for desativado, então a dinâmica mostrada na FIGURA 2-1B pode ocorrer. Neste caso, a curva da potência da bomba 2-140 é mostrada como uma função da etapa da densidade de corrente I que é aplicada a um diodo laser do semicondutor. A densidade de corrente I da bomba de cerca de duas vezes uma densidade de corrente limite de aumento Iª, é aplicada no tempo t=0, e então é deixada prosseguindo. O gráfico mostra que o meio de ganho é excitado pela densidade de corrente de bombeamento aplicada, o que produz uma densidade de portador N na região de ganho do diodo laser. O gráfico mostra o aumento na densidade de portador N para a região de ganho do semicondutor até que o ganho óptico do laser exceda a perda na cavidade. Após esse ponto, um primeiro pulso 2-161 é acumulado, esgotando a densidade do portador e o ganho óptico até um valor menor do que a perda da cavidade, tendo por resultado a emissão do primeiro pulso 2-161. Subsequentemente, um segundo pulso 2-162 é acumulado, esgota a densidade de portador N, e é emitido. O acúmulo e a depleção de repetições da densidade do portador para vários ciclos até o laser estabilizar na operação de onda contínua (por exemplo, depois de cerca de 7 nanossegundos neste exemplo). O ciclo de pulsos (pulso 2-161, pulso 2-162, e pulsos subsequentes) é indicado como oscilações de relaxamento do laser.

[00114] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que um desafio quando a comutação de ganho de um diodo laser para produzir pulsos ultracurtos consiste em evitar efeitos deletérios de oscilações de relaxamento continuadas. Por exemplo, se um pulso da potência da bomba 2-110 não for terminado rapidamente o bastante, pelo menos um segundo pulso óptico 2-162 (devido à oscilação de relaxamento) pode começar a acumular na cavidade do

laser e a adicionar uma cauda 2-172 a um pulso de saída com comutação de ganho 2-170, tal como mostrado na FIGURA 2-1C. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que tal cauda pode ser indesejável em algumas aplicações, tais como as aplicações voltadas à distinção de moléculas fluorescentes com base em tempo de vida fluorescentes. Se a cauda de um pulso de excitação não for reduzida de maneira suficientemente rápida, a radiação de excitação pode oprimir um detector a menos que a filtragem do comprimento de onda seja empregada. Alternativa ou adicionalmente, uma cauda em um pulso de excitação pode continuar a excitar uma molécula fluorescente e pode complicar a detecção do tempo de vida fluorescente.

[00115] Se a cauda de um pulso de excitação for reduzida de maneira suficientemente rápida (por exemplo, até no máximo 40 dB abaixo do pico do pulso por não mais do que 500 ps após o pico do pulso), pode haver uma radiação de excitação insignificante ou gerenciável presente durante a emissão fluorescente. Em tais implementações, a filtragem da radiação de excitação durante a detecção da emissão fluorescente pode não ser necessária para detectar a emissão fluorescente e distinguir tempos de vida da molécula fluorescente. Em alguns casos, a eliminação da filtragem de excitação pode simplificar e reduzir de maneira significativa o custo de um chip bio-optoeletrônico 1-141, bem como permitir uma configuração mais compacta para o sistema. Por exemplo, quando um filtro não é necessário para suprimir o comprimento de onda de excitação durante a emissão fluorescente, a fonte de excitação e o detector fluorescente podem ser posicionados bastante próximos (por exemplo, uma mesma placa de circuito ou dispositivo integrado, e até mesmo dentro de micra entre si).

[00116] Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que, em alguns casos, uma quantidade de radiação de um

pulso de excitação pode ser tolerada e/ou pode ser filtrada por uma película finas de discriminação de comprimento de onda de baixo custo ou uma pilha de múltiplas camadas de películas finas depositada entre o fotodetector de intervalos de tempo 1-322 e o poço de amostras 1-330. Por exemplo, um chip bio-optoeletrônico 1-141 pode ter uma configuração óptica que permita a incorporação de um filtro de comprimento de onda de película fina em um trajeto óptico de detecção. O filtro de comprimento de onda pode ser selecionado para rejeitar comprimentos de onda de excitação no trajeto óptico de detecção, de modo que um detector 1-322 receba a fluorescência quantificável de uma amostra biológica. Em consequência disto, a radiação de excitação da fonte óptica pulsada pode não oprimir a fluorescência detectada. Nesses casos, o filtro de comprimento de onda pode compreender um revestimento óptico de uma só camada ou de múltiplas camadas que é formado entre a câmara de reação 1-330 e seu fotodetector associado 1-322.

[00117] Em algumas modalidades, o tempo de vida da emissão de uma molécula fluorescente τ pode ser caracterizado por um valor de intensidade 1/e, embora outras métricas possam ser usadas em algumas modalidades (por exemplo, $1/e^2$, meia vida da emissão, etc.). A exatidão da determinação do tempo de vida de uma molécula fluorescente é melhorada quando um pulso de excitação, usado para excitar a molécula fluorescente, tem uma duração que é menor do que o tempo de vida da molécula fluorescente. De preferência, o pulso de excitação tem uma duração de FWHM que é menor do que o tempo de vida da emissão da molécula fluorescente por pelo menos um fator igual a três. Um pulso de excitação que tem uma duração mais longa ou uma cauda 2-172 com energia apreciável pode continuar a excitar a molécula fluorescente durante um tempo em que a emissão de deterioração esteja sendo avaliada, e complicar a análise do tempo de vida da

molécula fluorescente. Para melhorar nesses casos a determinação do tempo de vida fluorescente, técnicas de desconvolução podem ser usadas para desconvular o perfil do pulso de excitação da fluorescência detectada.

[00118] De acordo com algumas modalidades, o intervalo de separação de pulsos T (vide a FIGURA 1-2) também pode ser um aspecto importante de um sistema de laser pulsado. Por exemplo, quando é usado um laser pulsado para avaliar e/ou distinguir os tempos de vida da emissão de moléculas fluorescentes, o tempo entre os pulsos de excitação é de preferência mais longo do que todo o tempo de vida da emissão da espécie fluorescente examinada a fim de permitir a determinação suficientemente exata de um tempo de vida da emissão. Por exemplo, um pulso subsequente não deve chegar antes de uma molécula fluorescente excitada ou um aglomerado de moléculas fluorescentes excitadas de um pulso precedente ter (ou terem) tido uma quantidade de tempo razoável para apresentar fluorescência. Em algumas modalidades, o intervalo T precisa ser suficientemente longo para determinar um tempo entre um pulso de excitação que excita uma molécula fluorescente e um fóton subsequente emitido pela molécula fluorescente após o término do pulso de excitação e antes do pulso de excitação seguinte.

[00119] Embora o intervalo entre os pulsos de excitação t deva ser suficientemente longo para determinar as propriedades da deterioração da espécie fluorescente, também é desejável que o intervalo de separação de pulsos T seja curto o bastante para permitir que muitas medições sejam feitas em um período de tempo curto. A título de exemplo e não de limitação, os tempos de vidas da emissão (valores 1/e) das moléculas fluorescentes usadas em algumas aplicações podem ficar na faixa de cerca de 100 picosegundos a cerca de 10 nanossegundos. Portanto, dependendo das moléculas fluorescentes

usadas, um intervalo de separação de pulsos tão curto quanto cerca de 200 ps pode ser usado, ao passo que para as moléculas fluorescentes de um tempo de vida mais longo um intervalo de separação de pulsos T de mais de cerca de 20 nanossegundos pode ser usado. Por conseguinte, os pulsos de excitação usados para excitar a fluorescência para a análise do tempo de vida fluorescente podem ter durações de FWHM entre cerca de 25 picosegundos e cerca de 2 nanossegundos, de acordo com algumas modalidades.

[00120] Um exemplo de um diodo laser pulsado 2-200 é mostrado na FIGURA 2-2A. De acordo com algumas modalidades, um diodo laser pulsado 2-200 pode compreender um diodo laser semicondutor comercial ou feito sob encomenda 2-201 formado sobre um substrato 2-208. Um diodo laser pode ser acondicionado em um invólucro 2-212 que inclui conector elétrico ou pinos 2-224 para aplicar um sinal de impulso ao diodo laser 2-201. Pode haver um ou mais elementos ópticos 2-205 (por exemplo, uma janela, e/ou uma ou mais lentes) incluídos com o pacote para transmitir, remoldar e/ou mudar a divergência de um feixe de saída do diodo laser.

[00121] O diodo laser 2-20 pode ser impelido por um circuito de impulsão de pulsos 2-210 que pode prover uma sequência de pulsos de corrente por um cabo ou interconexão condutora 2-226 e pelo menos um fio 2-220 (por exemplo, um fio de ligação no pacote) ao diodo laser 2-201. Em alguns casos, o circuito de impulsão de pulsos pode ser integrado em uma mesma placa que o diodo laser 2-201. A corrente de impulsão do circuito de impulsão de pulsos 2-210 pode produzir um trem de pulsos ópticos 2-222 que são emitidos do diodo laser. Em algumas implementações, os pulsos ópticos podem se expandir no tamanho enquanto se deslocam da superfície de emissão do diodo laser 2-201.

[00122] De acordo com algumas modalidades, um diodo laser 2-201 pode compreender uma junção semicondutora que compreende uma

primeira camada 2-202 que tem um primeiro tipo de condutividade (por exemplo, p-tipo) e uma segunda camada 2-206 que tem um tipo de condutividade oposto. Pode haver uma ou mais camadas intermediárias 2-204 formadas entre a primeira e a segunda camadas. Por exemplo, as camadas intermediárias podem compreender camadas de múltiplos poços de quantum (MQW) em que os portadores injetados da primeira e da segunda camadas se recombinam para produzir fótons. Em algumas modalidades, as camadas intermediárias podem incluir camadas de elétrons e/ou de bloqueio de furos que ajudam a reter elétrons e furos na região ativa do diodo onde podem se recombinar e emitir fótons. O diodo laser pode compreender materiais inorgânicos e/ou materiais semicondutores orgânicos em algumas implementações. Os materiais podem ser selecionados para obter um comprimento de onda de emissão desejado. Por exemplo e para os semicondutores inorgânicos, composições de III-nitreto podem ser usadas para os lasers que emitem a comprimentos de onda menores do que cerca de 500 nm, e composições de III-nitreto, III-arsenieto, ou de III-fosfeto podem ser usados para os lasers que emitem a comprimentos de onda de mais de cerca de 500 nm. Qualquer tipo apropriado de diodo laser 2-201 pode ser usado incluindo, mas sem ficar a eles limitado, um laser emissor de superfície de cavidade vertical (VCSEL), um diodo laser de emissão de borda, ou um laser de guia de onda óptico acoplado a placa (SCOWL).

[00123] Em algumas modalidades, um diodo laser pode ser usado, tal como um diodo laser verde, modelo PL 520B disponível junto à OSRAM Opto Semiconductors GmbH de Regensburg, Alemanha, embora outros diodos laser possam ser usados em outras modalidades. O diodo laser pode emitir com um único comprimento de onda característico em uma faixa entre 515 nm e 530 nm, de acordo com algumas modalidades, e ser provido em um pacote montável em placa (por exemplo, em um pacote de lata de metal TO). Tal pacote pode ser

montado ou soldado diretamente à placa da fonte pulsada 1-110, de acordo com algumas modalidades. Por exemplo, o conector elétrico 2-224 pode compreender pinos que se estendem de um fundo do invólucro 2-212. Os pinos podem ser soldados diretamente a interconexões condutoras na placa da fonte pulsada 1-110 em algumas modalidades, ou podem ser inseridos em um receptáculo de plugue que seja soldado a interconexões condutoras na placa da fonte pulsada em outras modalidades.

[00124] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que alguns diodos laser convencionais e driver de corrente podem ser modelados tal como mostrado na FIGURA 2-2B. Por exemplo, o circuito de impulsão de pulsos 2-210 pode compreender uma fonte de voltagem pulsada 2-230 configurada para aplicar pulsos de corrente a um diodo laser 2-201. A conexão ao diodo laser pode ser feita, pelo menos em parte, através de um único fio de ligação 2-220 que pode ser ligado a uma almofada de contato no diodo laser 2-201. A conexão do laser pode incluir uma indutância serial L1 e a resistência serial R1. A conexão também pode incluir pequenas capacitâncias de junção (não mostradas) associadas com os contatos e/ou a junção do diodo. A altas frequências de impulsão, a indutância L1 pode limitar uma quantidade de corrente aplicada ao diodo laser 2-201.

[00125] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram o aumento do número de ligações de fio (por exemplo, entre o conector 2-224 e o diodo laser 2-201) pode reduzir a indutância e/ou resistência da conexão a um diodo laser 2-201. Tal redução na indutância e/ou na resistência pode permitir a modulação da corrente a uma velocidade mais elevada do diodo laser e pulsos de saída mais curtos. De acordo com algumas modalidades, uma única ligação de fio 2-220 pode ser substituída por múltiplas ligações de fios paralelas para melhorar a velocidade de um diodo laser. Por exemplo, o número de

ligações de fios pode ser aumentado para três ou mais. Em algumas implementações, pode haver até 50 ligações de fio a um diodo laser.

[00126] Os autores da presente invenção investigaram os efeitos do aumento do número de ligações de fios 2-220 em um diodo laser comercial. Os resultados das simulações numéricas do aumento de um número de ligações de fios são ilustrados na FIGURA 2-2C. Para esta simulação, um diodo laser comercial foi considerado (um diodo laser Oclaro, modelo HL63133DG, agora disponível junto à Ushio, de Cypress, Califórnia). A simulação aumentou o número de ligações de fios de uma única ligação para o dispositivo comercial (curva 2-250) para três ligações de fios (curva 2-252) e para 36 ligações de fios (curva 2-254). A corrente de impulsão média aplicada ao diodo laser para um pulso de 18V fixo foi determinada em uma faixa de frequências para os três casos diferentes. Os resultados indicam que um número maior de ligações de fios permite que mais corrente seja aplicada ao diodo laser a frequências mais elevadas. Por exemplo, a 1 GHz, o uso de apenas três ligações de fios (curva 2-252) permite que mais de quatro vezes da corrente sejam aplicadas ao diodo laser do que para uma única ligação de fio. Uma vez que os pulsos curtos e ultracurtos requerem uma largura de faixa maior (componentes de frequência mais elevada para formar o pulso curto), a adição de múltiplas ligações de fios permite que os componentes de uma frequência mais elevada impilam o diodo laser a um pulso mais curto do que uma única ligação de fio. Em algumas implementações, múltiplas ligações de fios podem se estender entre uma única almofada de contato ou múltiplas almofadas de contato em um diodo laser e um adaptador ou conector 2-224 em um pacote de diodo laser. O conector pode ser configurado para a conexão a um cabo padronizado externo (por exemplo, a um cabo de 50 ohms BNC ou SMA) ou compreenda pinos para a montagem direta a uma placa de fonte pulsada 1-110.

[00127] Em algumas modalidades, o número de ligações de fios e a configuração da ligação de fio podem ser selecionados para combinar uma impedância do adaptador e/ou dos circuitos conectados ao diodo laser. Por exemplo, a impedância de entrada ao diodo laser que compreende as ligações de fios pode ser combinada à impedância de um conector 2-224, do cabo 2-226, ou do circuito conectado ao diodo laser para reduzir as reflexões de potência do diodo laser ao driver de corrente, de acordo com algumas modalidades. Em outras modalidades, a impedância das ligações de fios pode não combinar intencionalmente a impedância de entrada do diodo laser. A má combinação pode gerar um pulso negativo entre pulsos de impulsão de corrente positivos. A seleção de um método de acondicionamento para um diodo laser (por exemplo, a seleção de um número de ligações de fios que conectam a um diodo laser) pode melhorar a modulação da corrente fornecida ao diodo laser a frequências mais elevadas. Isto pode tornar o diodo laser mais responsivo aos sinais da comutação de ganho de alta velocidade, e pode permitir pulsos ópticos mais curtos, uma redução mais rápida da potência óptica após o pico do pulso, e/ou taxas de repetição de pulso aumentadas.

[00128] Um exemplo de um circuito de impulsão de pulsos 2-210 é mostrado na FIGURA 2-3, de acordo com algumas modalidades. Um circuito de impulsão de pulsos pode compreender um gerador de pulsos 2-380 e um circuito de impulsão de diodo 2-390. O gerador de pulsos 2-380 pode receber um ou mais sinais de sincronismo, ou derivado de um sincronismo do sistema, por exemplo, e enviar um trem de pulsos elétricos ao circuito de impulsão de diodo 2-390. Os pulsos elétricos no trem de pulsos podem ser pulsos unipolares que, além de qualquer som transiente e de baixo nível (por exemplo, menos de 10% da amplitude do pulso), se estendem de um sinal de nível base em uma única direção. O circuito de impulsão de diodo 2-390 pode operar nos pulsos elétricos

do gerador de pulsos 2-380 e injetar os pulsos de corrente correspondentes em um diodo laser. Os pulsos de corrente são convertidos em pulsos ópticos pelo diodo laser. Por conseguinte, os pulsos ópticos de saída do diodo laser podem ser sincronizados ao sincronismo do sistema. O sincronismo do sistema, ou um sincronismo derivado do mesmo, também pode ser provido para e usado para operar os componentes eletrônicos de aquisição de dados no chip bio-optoeletrônico 1-141. Desta maneira, a excitação óptica de amostras e a aquisição de dados podem ser sincronizadas.

[00129] De acordo com algumas modalidades, o gerador de pulsos 2-380 pode ser formado de uma combinação de componentes eletrônicos passivos e digitais. Em alguns casos, um gerador de pulsos 2-380 pode incluir componentes de circuito analógico. O gerador de pulsos 2-380 pode ser formado na placa da fonte pulsada 1-110, ou em uma placa separada. Em outras modalidades, uma porção do gerador de pulsos 2-380 pode ser formada em uma mesma placa que o circuito de impulsão de diodo 2-390, e uma porção do gerador de pulsos 2-380 pode ser formada em uma placa separada distante do circuito de impulsão de diodo 2-390. O circuito de impulsão de diodo 2-390 pode ser formado a partir de componentes eletrônicos passivos, analógicos e digitais, e pode ser formado em um circuito idêntico ou diferente que o gerador de pulsos 2-380 ou a porção do gerador de pulsos. Em algumas implementações, o gerador de pulsos 2-380 e/ou o circuito de impulsão de diodo 2-390 podem incluir elementos lógicos acoplados a emissor. Uma fonte óptica (diodo laser) pode ser incluída em uma placa de circuito com o circuito de impulsão de diodo 2-390, ou pode ficar localizada em um sistema e ser conectada ao circuito de impulsão de diodo 2-390 por cabeamento de alta velocidade (por exemplo, cabos SMA). De acordo com algumas modalidades, o gerador de pulsos 2-380, o circuito de impulsão de diodo 2-390 e o diodo laser 2-201 podem

ser integrados em uma mesma placa de circuito impresso, um laminado, ou um circuito integrado. Por exemplo, o gerador de pulsos 2-380, o circuito de impulsão de diodo 2-390 e o diodo laser 2-201 podem ser integrados na placa da fonte pulsada 1-110, que pode ser uma placa substituível pelo usuário no instrumento bioanalítico 1-100.

[00130] Mais detalhes de um gerador de pulsos 2-380 são mostrados na FIGURA 2-4A e na FIGURA 2-4C, de acordo com algumas modalidades. De acordo com as modalidades, um gerador de pulsos 2-380 pode incluir um primeiro estágio que produz duas saídas de sincronismo diferencial, uma retardada com respeito à outra. O primeiro estágio pode receber uma entrada de sincronismo e compreender um chip de saída em leque 2-481 e o retardo de sinal 2-483. A saída em leque pode compreender drivers lógicos e inversores lógicos arranjados para produzir duas cópias do sinal do sincronismo e duas cópias invertidas do sinal de sincronismo. De acordo com modalidade, o sincronismo pode ter um ciclo de operação simétrico, embora ciclos de operação assimétricos possam ser usados em alguns casos. Uma cópia e uma cópia invertida podem forma uma saída de sincronismo diferencial (CK1, /CK1) e podem ser retardadas pelo elemento de retardo 2-483 com respeito a uma segunda cópia e uma segunda cópia invertida (CK2, /CK2). O elemento de retardo pode compreender qualquer elemento de retardo apropriado variável ou fixo. Os exemplos de elementos de retardo incluem as linhas de retardo RF e os retardos de porta lógica. Em algumas implementações, o primeiro par de sinais de sincronismo (CK1, /CK1) é retardado pelo menos uma fração de um ciclo de sincronismo com respeito ao segundo par de sinais de sincronismo (CK2, /CK2). O retardo pode incluir um ou mais ciclos completos além de um ciclo fracionário. Dentro de cada par de sinais de sincronismo, o sinal invertido pode ser sincronizado à sua contraparte de modo que as bordas de elevação e de queda do sincronismo ocorram

essencialmente no mesmo tempo.

[00131] Os autores da presente invenção verificaram que a pulsação ultracurta de um diodo laser pode ser controlada de modo mais confiável ao ajustar uma duração de um pulso elétrico de impulsão de corrente do gerador de pulsos 2-380 e ao manter uma amplitude fixa de pulso ao invés de ajustar uma amplitude de um pulso de impulsão de corrente ultracurto. O ajuste do comprimento do pulso de impulsão de corrente ajusta uma quantidade de energia aplicada ao diodo laser por pulso. Em algumas modalidades, os circuitos de alta velocidade permitem o controle de alta resolução da fase do sinal (por exemplo, ao ajustar um retardo ou uma fase com um elemento de retardo analógico ou digital 2-483), que pode ser usado para obter o controle de alta resolução do comprimento do pulso, de acordo com algumas implementações.

[00132] De acordo com algumas modalidades, os sinais de sincronismo retardados CK1, CK2 e seus inversos podem ser transmitidos por linhas de transmissão de alta velocidade a uma porta lógica de alta velocidade 2-485. Para a transmissão de sinal por cabos entre placas, os sincronismos podem deteriorar devido ao cabeamento. Por exemplo, a largura de faixa limitada de linhas da transmissão pode distorcer os sincronismos de maneira diferente e resultar em um sincronismo desigual. Em algumas implementações, um mesmo tipo de linha cabeamento ou linha de transmissão pode ser usado para todos os sinais de sincronismo, de modo que as distorções da transmissão afetem os quatro sinais de sincronismo igualmente. Por exemplo, quando as distorções de sinal e os deslocamentos de temporização são essencialmente os mesmos para os quatro sinais de sincronismo, um pulso de impulsão resultante produzido pela porta lógica de recepção 2-485 será essencialmente o mesmo que seria o caso se não houvesse nenhuma distorção do sinal de transmissão dos sinais de sincronismo. Por conseguinte, a transmissão de sinais de pulso de disparo por

distâncias de um pé ou mais podem ser toleradas sem afetar a duração do pulso de impulsão. Isto pode ser útil para a produção de pulsos de impulsão ultracurtos que são sincronizados a um sincronismo do sistema e têm uma duração de pulso finamente ajustável (por exemplo, ajustável em incrementos de cerca de 3 ps).

[00133] Se os sinais de sincronismo para o circuito de impulsão de diodo 2-390 forem produzidos localmente perto do circuito do driver (por exemplo, em uma mesma placa que o circuito de impulsão de diodo 2-390), as distorções do sinal associadas com a transmissão dos sinais do sincronismo podem não ser significativas e as linhas da transmissão podem diferir até alguma extensão. Neste caso, dois sinais de sincronismo diferencial podem não ser necessários e o gerador de pulsos 2-380 pode ter uma estrutura de circuito diferente.

[00134] De acordo com algumas modalidades, os dois sinais de sincronismo diferencial podem ser acoplados em C. A. com os capacitores C_1 e providos às entradas de dados de uma porta lógica de alta velocidade 2-485. O acoplamento de C. A. pode ser usado nos casos em que há uma diferença entre o padrão lógico de saída do relógio 2-430 e o padrão lógico de entrada da porta lógica 2-485. Os capacitores C_1 podem ter uma capacidade entre cerca de 10 nF e cerca de 1 µF. De acordo com algumas modalidades, a porta lógica pode compreender uma porta AND/NAND diferencial de duas saídas lógica acoplada a emissor (ECL). Um exemplo da porta lógica 2-485 inclui o modelo MC100EP05 disponível junto à ON Semiconductor de East Greenwich, Rhode Island. Em algumas modalidades, pode não haver um acoplamento de C. A. entre o relógio 2-430 e a porta lógica 2-485, por exemplo, se o padrão lógico de saída do relógio combinar com o padrão lógico de entrada da porta lógica.

[00135] Os sinais acoplados em C. A. dos sinais de sincronismo diferencial que são fornecidos às entradas de dados (D1, /D1, D2, /D2)

de uma porta lógica 2-485 podem parecer tal como mostrado na FIGURA 2-4B, onde a linha tracejada horizontal indica um nível de voltagem igual a zero. As ilustrações na FIGURA 2-4B não incluem as distorções introduzidas por linhas da transmissão. As distorções podem arredondar e alterar os formatos dos perfis de sinais, mas não podem afetar as fases relativas dos sinais de sincronismo quando um mesmo tipo e comprimento de cabeamento é usado para cada sinal de sincronismo. O elemento de retardo 2-483 pode prover um retardo Δt indicado pelas linhas tracejadas verticais na FIGURA 2-4B, o qual pode ser ajustável em incrementos tão pequenos quanto 3 ps. Em algumas implementações, o elemento de retardo 2-483 pode prover um retardo ajustável em incrementos que tem um valor entre 1 ps e 10 ps. A porta lógica 2-485 pode processar os sinais de sincronismo recebidos e produzir um sinal de saída em uma porta de saída Q que corresponde ao retardo introduzido pelo elemento de retardo 2-483.

[00136] Com um pequeno retardo Δt, o sinal de saída de uma saída não invertidora da porta lógica 2-485 pode compreender uma sequência de pulsos curtos ou ultracurtos, tal como mostrado no traço mais baixo da FIGURA 2-4B. Com uma porta lógica de alta velocidade 2-485, as durações do pulso podem ficar entre cerca de 50 ps e cerca de 2 ns (FWHM) em algumas modalidades, entre cerca de 50 ps e cerca de 0,5 ns em algumas modalidades, entre cerca de 50 ps e cerca de 200 ps em algumas modalidades, e ainda entre cerca de 50 ps e cerca de 100 ps em algumas modalidades. Os pulsos de impulsão da porta Q podem ter um perfil substancialmente quadrado devido às taxas de volteio de alta velocidade da porta lógica ECL 2-485. Em algumas modalidades, um circuito de impulsão 2-487 pode ser conectado à porta de saída Q, e uma voltagem V_1 aplicada para a lógica acoplada a emissor positiva. O circuito de impulsão 2-487 pode compreender os resistores de divisão de voltagem R_1 e R_2 conectados em série entre uma fonte de voltagem

V_1 e um potencial de referência (por exemplo, terra). Os pulsos de saída provenientes de um terminal de saída P_{OUT} do gerador de pulsos 2-380 podem incluir um desvio de C.C., de acordo com algumas modalidades.

[00137] Em alguns casos, o primeiro estágio de um gerador de pulsos 2-381 pode compreender um relógio de saída dupla 2-430 em vez da saída em leque 2-481 e do retardo 2-483, tal como mostrado na FIGURA 2-4C. Um relógio de saída dupla 2-430 pode gerar dois sinais de sincronismo diferencial, e prover o retardo de fase ajustável entre os dois sinais de sincronismo diferencial. Em algumas implementações, o retardo de fase ajustável pode ter uma resolução temporal correspondente tão pequena quanto 3 ps. Com relação à FIGURA 2-4B, esse incremento de ajuste para Δt provê um controle temporal fino da duração dos pulsos elétricos de saída.

[00138] Em algumas implementações, os dois sinais de sincronismo diferencial podem ser fornecidos em paralela às entradas de dados de duas portas lógicas de alta velocidade 2-485 arranjadas em paralelo tal, como mostrado na FIGURA 2-4C. Quando duas ou mais portas lógicas de alta velocidade 2-485 são conectadas em paralelo, as portas lógicas podem ser as mesmas e operar em paralela para conferir uma capacidade de impulsão de corrente maior em uma saída P_{OUT} do gerador de pulsos. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que a porta lógica 2-485, ou portas, precisam prover uma comutação de alta velocidade (isto é, tempos de elevação e queda rápidos para produzir pulsos de impulsão ultracurtos), e precisam prover corrente de saída suficiente para prover pelo menos um transistor no circuito de impulsão de diodo 2-390. Em algumas implementações, a conexão das portas lógicas 2-485 em paralelo propicia um desempenho melhorado do circuito de impulsão de pulsos, e permite a produção de pulsos ópticos de sub-100-ps.

[00139] Dependendo da estrutura do circuito de impulsão de diodo 2-

390, uma saída não invertedora ou invertedora pode ser tomada da porta ou portas lógicas 2-485. Para a modalidade mostrada na FIGURA 2-4C, é usada uma saída invertedora. Em tal modalidade, uma rede de pull-down 2-488 pode conectar entre uma porta de saída do gerador de pulsos um potencial de referência (por exemplo, terra). A saída invertedora pode ser subsequentemente invertida por um amplificador no circuito de impulsão de diodo 2-390.

[00140] Em algumas modalidades, um circuito de impulsão de diodo 2-390 pode compreender múltiplos estágios de amplificação conectados em série. Os estágios exemplificadores para um circuito de impulsão de diodo 2-390 são mostrados na FIGURA 2-5A, na FIGURA 2-5B e na FIGURA 2-5C, embora um circuito de impulsão de diodo não seja apenas limitado à configuração mostrada de componentes elétricos. De acordo com algumas modalidades, um primeiro estágio 2-510 (FIGURA 2-5A) de um circuito de impulsão de diodo pode compreender um amplificador FET de fonte comum que inverte e confere um ganho da voltagem para um sinal S1 recebido do gerador de pulsos 2-380. Um segundo estágio 2-520 do circuito de impulsão de diodo 2-390 pode compreender um seguidor de fonte, tal como mostrado na FIGURA 2-5B. O seguidor de fonte pode fornecer a voltagem e a corrente necessárias para impelir um transistor de alta potência M3 no terceiro estágio 2-530 do circuito de impulsão de diodo 2-390.

[00141] De acordo com algumas implementações e com relação à FIGURA 2-5A, um primeiro estágio de um circuito de impulsão de diodo 2-390 pode compreender um transistor de alta velocidade M1 conectado em uma configuração de amplificador de fonte comum ou de emissor comum. Em algumas implementações, o transistor M1 pode compreender um transistor de elevada mobilidade de elétrons (HEMT), tal como um pHEMT, modelo ATF-331M-BLK, disponível junto à Broadcom® Limited de San Jose, Califórnia, embora outros transistores

de alta velocidade possam ser usados. Uma rede de entrada de acoplamento de C. A. (C_3, R_3, R_4) pode conectar a uma porta do transistor M1. Um valor de C_3 pode ficar entre 0,25 microfarad (µF) e 4 µF, um valor de R_3 pode ficar entre 10 ohms e 200 ohms, e um valor de R_4 pode ficar entre 5 ohms e 100 ohms, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor do C_3 fica dentro de 20% de 1 µF, um valor de R_3 fica dentro de 20% de 50 ohms, e um valor de R_4 fica dentro de 20% de 20 ohms. Um indutor L_1 pode ser conectado em série com um resistor R_5 entre um potencial de alimentação V_1 e o dreno do transistor. O indutor pode ter um valor entre 10 nanoHenries (nH) e 200 nH, e um valor de R_5 pode ficar entre 10 ohms e 200 ohms, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor de L_1 fica dentro de 20% de 47 nH, e um valor de R_5 fica dentro de 20% de 50 ohms. Em algumas implementações, o dreno do transistor M1 pode ser conectado a uma fonte de 3,3 V ou a uma fonte de 5 V, embora outras fontes de voltagem que têm mais ou menos esses valores possam ser usadas. Uma voltagem de alimentação de 3,3 V, por exemplo, pode ser usada para reduzir o consumo de potência pelo transistor M1, contanto que o circuito de impulsão de diodo confira a operação pulsada adequada do diodo. Uma voltagem de alimentação de 5 V, por exemplo, pode ser usada para obter um ganho mais elevado do primeiro estágio 2-510 do circuito de impulsão de diodo 2-390. Um ganho mais elevado pode ser necessário para melhorar o desempenho da comutação de ganho do laser do diodo e/ou da saída de luz aumentada. Um resistor de desvio (R_6, C_4) pode ser conectado entre a fonte do transistor e um potencial de referência para a polarização estável do transistor. Um valor de R_6 pode ficar entre 2 ohms e 20 ohms, e um valor de C_4 pode ficar entre 0,25 µF e 5 µF, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor de R_6 fica dentro de 20% de 5 ohms, e um valor de C_4 fica dentro de 20% de 1 µF. Em alguns aspectos, uma rede de

saída (C_5, R_7) pode conectar entre uma saída do transistor M1 e um potencial de referência. Um valor de C_5 pode ficar entre 0,5 picofarad (pF) e 10 pF, e um valor de R_7 pode ficar entre 2 ohms e 50 ohms, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor de C_5 fica dentro de 20% de 1,8 pF, e um valor de R_7 fica dentro de 20% de 10 ohms. Em algumas implementações, o indutor L1 pode ajudar a carregar o capacitor C_5 rapidamente na desativação do transistor M1 para aumentar mais rapidamente a voltagem do pulso de saída.

[00142] Devido ao fato que o primeiro estágio 2-510 inverte e amplifica um sinal de entrada S_1, um sinal de saída S_2 do primeiro estágio pode compreender um trem de pulsos elétricos curtos. Esses pulsos podem ter uma duração de pulso de não mais do que 500 ps, de acordo com algumas modalidades. A duração desses pulsos pode ser ajustada eletronicamente ao ajustar um retardo Δt no circuito do gerador de pulsos 2-380. Tal como explicado acima, o ajuste da duração desses pulsos pode controlar uma quantidade de corrente injetada no diodo laser.

[00143] Um segundo estágio 2-520 do circuito de impulsão de diodo 2-390 pode compreender um segundo transistor M2 conectado em uma configuração de seguidor de fonte ou seguidor de emissor, tal como mostrado na FIGURA 2-5B, por exemplo. Uma rede de entrada de acoplamento de C. A. e polarização (C_3, R_8, R_9, C_6) pode conectar a uma porta do segundo transistor. Um valor de C_3 pode ficar entre 0,25 µF e 5 µF, um valor de R_8 pode ficar entre 25 ohms e 400 ohms, um valor de R_9 pode ficar entre 2 ohms e 50 ohms, e um valor de C_6 pode ficar entre 0,025 µF e 0,5 µF, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor de C_3 fica dentro de 20% de 1 µF, um valor de R_8 fica dentro de 20% de 100 ohms, um valor de R_9 fica dentro de 20% de 10 ohms, e um valor de C_6 fica dentro de 20% de 0,1 µF. Um capacitor de derivação C_7 que tem um valor entre 0,025 µF e 0,5 µF

pode conectar a um dreno do transistor M2, de acordo com algumas modalidades, e o dreno pode conectar a uma fonte de voltagem V2. Em alguns casos, o capacitor de derivação C_7 tem um valor dentro de 20% de 0,1 µF. O capacitor de derivação C_7 pode ajudar a prover a corrente ao transistor M_2 na ativação. Em algumas modalidades, a alimentação V_2 para M2 no segundo estágio 2-520 pode ser uma mesma alimentação que a alimentação V_1 para o primeiro estágio 2-510. Uma rede de resistor de desvio (R_{10}, R_{11}, C_8) pode conectar entre a fonte do segundo transistor M2 e um potencial de referência para a polarização estável do transistor M2. Um valor de R_{10} pode ficar entre 5 ohms e 100 ohms, um valor de R_{11} pode ficar entre 10 ohms e 200 ohms, e um valor de C_8 pode ficar entre 0,25 µF e 5 µF, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor de R_{10} fica dentro de 20% de 20 ohms, um valor de R_{11} fica dentro de 20% de 50 ohms, e um valor de C_8 fica dentro de 20% de 1 µF.

[00144] De acordo com algumas modalidades, uma voltagem pode ser aplicada a um pino de polarização P1 no segundo estágio 2-520. Devido ao fato que o segundo transistor M2 é configurado como um seguidor de voltagem, a voltagem de polarização, menos uma pequena queda da voltagem no transistor, será passada à saída de M2 além do trem de pulsos curtos recebidos de M1. Em algumas modalidades, a voltagem de polarização pode ser usada para polarizar um diodo laser 2-201 no terceiro estágio 2-530 do circuito de impulsão de diodo 2-390 perto de seu ponto de geração laser inicial. Com a polarização do diodo laser perto de seu limite, um tempo ligação mais rápido de pulsos ópticos do diodo laser pode ser obtido. Em algumas implementações, a voltagem de polarização pode ser usada para polarizar um transistor M3 no terceiro estágio 2-530 do circuito de impulsão de diodo 2-390 imediatamente abaixo de sua voltagem de ativação. A polarização do transistor M3 imediatamente abaixo de sua voltagem de ativação pode

prover uma ativação mais rápida do transistor e subsequentemente uma ativação mais rápida do diodo laser 2-201.

[00145] A saída do segundo estágio 2-520 pode ser provida diretamente à porta de um transistor de alta potência M3 localizado em um terceiro estágio 2-530 (FIGURA 2-5C) do circuito de impulsão de diodo 2-390. Um exemplo de um transistor de alta potência é um transistor de potência GaN do modo de realce, modelo EPC2037, disponível junto à Efficient Poder Conversion Corporation de El Segundo, Califórnia. O transistor de potência M3 pode ser conectado à corrente de comutação através do diodo laser 2-201. Por exemplo, o diodo laser pode ser conectado entre um dreno do transistor M3 e uma alimentação de alta voltagem V_{ld} (por exemplo, uma alimentação de mais de 12 V). Um resistor R_{14} pode ser conectado em série com o diodo laser para limitar a corrente aplicada ao diodo laser 2-201. Um valor do resistor R_{14} pode ficar entre 4 ohms e 60 ohms, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, R_{14} tem um valor dentro de 20% de 15 ohms. Para aumentar a velocidade de ativação do diodo laser 2-201, um capacitor de armazenagem de carga C_9 pode ser conectado através do diodo laser e do transistor M3. Um valor do capacitor de armazenagem de carga C_9 pode ficar entre 100 pF e 1.200 pF, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, C_9 tem um valor dentro de 20% de 440 pF. Na ativação do transistor M3, a carga acumulada no capacitor C_9 pode prover uma corrente inicial ao diodo laser 2-201.

[00146] De acordo com algumas modalidades, um indutor de desvio L_2 pode ser conectado em série com um resistor R_{13} através do diodo laser 2-201. Um valor do indutor de desvio L_2 pode ficar entre 10 nH e 120 nH, e um valor do resistor R_{13} pode ficar entre 5 ohms e 100 ohms, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, um valor de L_2 fica dentro de 20% de 30 nH e um valor de R_{13} fica dentro de 20% de

25 ohms. O indutor de desvio L_2 pode reduzir um tempo de desativação do diodo laser 2-201 mediante a provisão de uma polarização reversa transiente ao diodo laser quando o transistor de potência M3 é desligado (para de conduzir).

[00147] Em algumas implementações, uma porta de monitor pode conectar a um dreno do transistor de potência M3 através de um resistor de alta impedância R_{12}. Um valor de R_{12} pode ser de cerca de 5 kilo-ohms, de acordo com algumas modalidades. A porta de monitor pode ser usada para monitorar as durações de pulsos elétricos aplicadas ao diodo laser 2-201. Os autores da presente invenção também reconheceram e apreciaram que a porta de monitor e a porta de polarização do segundo estágio 2-520 podem ser usadas para avaliar a saúde do diodo laser 2-201. Por exemplo, uma voltagem de polarização pode ser varrida na entrada de polarização para o segundo estágio 2-250 quando um sinal pulsado não é aplicado ao diodo laser. Uma voltagem do dreno do transistor M3 pode ser medida, a partir da qual uma voltagem aplicada através do diodo laser 2-201 e uma corrente através do diodo laser pode ser determinada. Em algumas implementações, um fotodiodo (não mostrado) também pode ser usado para monitorar uma saída óptica do diodo laser 2-201 para avaliar a saúde do diodo laser.

[00148] Um perfil temporal de um pulso óptico de saída de um diodo laser 2-201 (modelo PL520B disponível junto à OSRAM Opto Semiconductors GmbH de Regensburg, Alemanha) que é impelido com o circuito do gerador de pulsos 2-380 tal como aquele mostrado na FIGURA 2-4C e o circuito de impulsão de pulsos 2-390 tal como aquele mostrado na FIGURA 2-5A a 2-5C é traçado na FIGURA 2-6. Para esta demonstração, o diodo laser é polarizado a 20 V e a potência óptico de saída média é de cerca de 2,8 mW. A potência óptica cai de um valor de pico de cerca de 62 para 40 dB em cerca de 550 ps. A redução da

potência óptica de saída média (ao encurtar a duração do pulso elétrico aplicado) encurta o tempo de desativação do diodo laser 2-201. Por exemplo, quando a potência óptica média é reduzida a cerca de 1 mW na mesma polarização de 20 V, o tempo de desativação é reduzido para cerca de 490 ps. Para os circuitos de impulsão mostrados, o tempo de desativação é altamente estável em uma ampla gama de potências de saída (quase um fator de mudança três na potência de saída).

[00149] Caso desejado, um diodo laser 2-201 pode ser modificado para reduzir ainda mais o tempo de desativação do pulso óptico. Uma modificação pode compreender a adição de ligações de fios paralelas adicionais entre uma interconexão ou pino condutor da placa de circuito e o chip do diodo laser, tal como descrito em relação à FIGURA 2-2C acima. Uma outra modificação pode compreender a provisão de uma saída do diodo laser a um absorvente saturável, que é um elemento óptico não linear que atenua os níveis baixos de radiação mais do que os níveis elevados de radiação. Em algumas implementações, um absorvente saturável pode compreender um dispositivo semicondutor que é integrado em um mesmo chip que o diodo laser. De acordo com algumas modalidades, o absorvente saturável pode ser formado como um espelho de absorvente saturável formado em uma extremidade da cavidade óptica do diodo laser.

[00150] De acordo com algumas modalidades, um absorvente saturável pode compreender uma junção p-n semicondutora e incluir uma fonte de polarização configurada para aplicar uma polarização através da junção. A fonte de polarização pode ser usada para varrer portadores para fora da região ativa depois de cada pulso óptico e melhorar a resposta do absorvente saturável. Em algumas modalidades, a polarização pode ser modulada (por exemplo, à taxa de repetição de pulso) para fazer com que o tempo de recuperação saturável seja dependente do tempo. Esta modulação também pode

melhorar as características do pulso. Por exemplo, um absorvente saturável pode suprimir uma cauda do pulso por uma absorção diferencial mais elevado a baixa intensidade, se o tempo da recuperação do absorvente saturável for suficiente. Tal absorção diferencial também pode reduzir a extensão do pulso. O tempo de recuperação de um absorvente saturável pode ser ajustado ao aplicar ou aumentar uma polarização reversa ao absorvente saturável.

III. Acoplamento de Pulsos Ópticos a um Chip Bio-optoeletrônico

[00151] Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que é um desafio óptico e mecânico o acoplamento de maneira confiável dos pulsos de saída 1-122 do diodo laser 2-201 às dezenas de milhares de câmaras de reação 1-330, ou mais, localizadas dentro de um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 que um usuário pode inserir e remover do instrumento bioanalítico portátil 1-100. É importante que a potência óptica, quando acoplada ao chip, seja acoplada eficientemente e distribuída uniformemente entre as dezenas de milhares de câmaras de reação. Tal acoplamento óptico pode requerer uma exatidão de posicionamento ao nível de mícron ou ao nível de sub-mícron do feixe de saída do diodo laser em um acoplador óptico 1-310 do chip bio-optoeletrônico por períodos de até horas, por exemplo, durante uma corrida de arranjo em sequência de genes. Além disso, o instrumento portátil 1-100 deve poder localizar de maneira confiável o feixe óptico do diodo laser 2-201 no acoplador óptico 1-310 depois de cada instalação de um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 sem nenhuma intervenção ou intervenção mínima do usuário. Isto pode requerer um controle de posicionamento de longo alcance e graúdo (um décimo de um milímetro e um décimo de um grau) e o ajuste angular do feixe óptico para orientar corretamente o feixe na localização do acoplador óptico 1-130.

[00152] Os autores da presente invenção planejaram um sistema

opto-eletromecânico que permite a localização confiável do feixe óptico do diodo laser 2-201 em um acoplador óptico 1-310 do chip bio-optoeletrônico 1-141 depois de cada instalação de um chip acondicionado 1-140, e provê o controle de posicionamento fino do feixe para manter o alinhamento estável por horas de operação do instrumento. Com relação outra vez à FIGURA 1-1, um sistema opto-eletromecânico para o instrumento bioanalítico 1-100 pode compreender uma combinação de uma estrutura de alinhamento 1-102, um conjunto de direcionamento de feixe compacto 1-115, e um ou mais componentes ópticos ajustáveis (1-121, 1-127) montados na estrutura de alinhamento 1-102. A estrutura de alinhamento 1-102 pode prover uma estrutura de registro para o alinhamento exato de componentes ópticos e eletrônicos do instrumento bioanalítico 1-100. Além disso, sensores (por exemplo, um ou mais fotodiodos, um detector de quad, etc.) podem ser posicionados no chip bio-optoeletrônico 1 141 e fornecer sinais de realimentação para controlar o conjunto de direcionamento de feixe 1-115 para manter o alinhamento exato do feixe óptico a um acoplador óptico 1-310 no chip bio-optoeletrônico 1-141. Tal circuito de feedback pode ser incorporado no hardware, no software, ou em uma combinação destes com um circuito de controle de derivada-integral-proporcional (PID).

[00153] Um exemplo de uma estrutura de alinhamento 1-102 é mostrado na FIGURA 3-1A, embora uma estrutura de alinhamento possa ser manufaturada para que tenha outras formas e características do que aquelas mostradas. De acordo com algumas modalidades, uma estrutura de alinhamento 1-102 compreende um material sólido que é formado para conferir suporte estrutural e alinhamento registrado aos componentes ópticos e eletrônicos (tal como o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140) no instrumento bioanalítico portátil 1-100. Por exemplo e com relação outra vez à FIGURA 1-1, uma estrutura de

alinhamento 1-102 pode ser adaptada para ter montada na mesma, com alinhamento exato, o conjunto de direcionamento de feixe 1-115, a placa de fonte pulsada 1-110, e os componentes ópticos (por exemplo, o espelho rotativo 1-121 e a lente de foco 1-127) que operam no feixe óptico da placa da fonte pulsada 1-110. Esses componentes ópticos e o conjunto de direcionamento de feixe 1-115 podem dirigir um feixe de saída do diodo laser 2-201 ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140.

[00154] Uma estrutura de alinhamento 1-102 também pode incluir elementos para registrar o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 à estrutura de alinhamento, o que ajuda no alinhamento óptico reproduzível e estável do feixe do diodo laser 2-201 a um acoplador óptico 1-310 e os guias de ondas na escala de micra no chip bio-optoeletrônico 1-141 após a inserção de um chip acondicionado 1-140 no instrumento por um usuário. Por exemplo, os elementos de alinhamento podem ser formados na estrutura de alinhamento que acoplam com os elementos em um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 e/ou componente intermediário tal como um pino intermediário. Os elementos de alinhamento podem ajudar a registrar de maneira confiável cada chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 em uma mesma posição com respeito à estrutura de alinhamento 1-102 quando montado no instrumento bioanalítico 1-100. O chip bio-optoeletrônico 1-141 pode ser montado com alta precisão dentro do pacote de maneira tal que cada chip bio-optoeletrônico 1-141 registra mais ou menos em uma mesma orientação quando o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 é colocado no instrumento 1-100. Desta maneira, o feixe do diodo laser, que também é registrado na estrutura de alinhamento, pode ser localizado de maneira confiável e reproduzível até dentro de 10 micra de uma posição alinhada ao acoplador óptico 1-310 depois que cada chip acondicionado 1-140 é

inserido no instrumento bioanalítico 1-100. Quando localizado dentro de 10 micra de uma posição alinhada, uma rotina automatizada do alinhamento no instrumento bioanalítico 1-100 pode prover o alinhamento final a nível de mícron ou de submícron sem a necessidade da intervenção do usuário. A estrutura de alinhamento 1-102 pode conferir estabilidade mecânica para manter o diodo laser 2-201, o conjunto de direcionamento de feixe 1-115, os componentes ópticos de acoplamento (por exemplo, o espelho rotativo 1-121 e a lente de foco 1-127) e o chip acondicionado 1-140 em uma configuração alinhada uns em relação aos outros durante a operação do instrumento.

[00155] De acordo com algumas implementações, a estrutura de alinhamento 1-102 também pode prover a funcionalidade de dissipação de calor para ajudar na remoção de calor da fonte óptica e do chip bio-optoeletrônico 1-141. Em alguns casos, do alinhamento da estrutura 1-102 também pode formar pelo menos uma porção do envoltório para o instrumento bioanalítico 1-100. Com a formação de uma parte do envoltório do instrumento, a estrutura de alinhamento 1-102 pode dissipar o calor diretamente ao exterior do instrumento.

[00156] Em mais detalhes e com relação agora à FIGURA 3-1A, uma estrutura de alinhamento 1-102 pode compreender uma plataforma de registro 3-102, em algumas implementações. A FIGURA 3-1A mostra uma foto em perspectiva do lado de cima de uma estrutura de alinhamento 1-102. A plataforma de registro 3-102 pode ser usinada, fundida ou então moldada a partir de qualquer material apropriado e compreender uma porção da estrutura de alinhamento 1-102 na qual os componentes ópticos e o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 são montados. Por exemplo, a plataforma de registro 3-102 pode compreender uma porção do tipo placa da estrutura de alinhamento 1-102. Em alguns casos, uma estrutura de alinhamento 1-102 pode ser usinada ou fundida a partir de alumínio, uma liga de alumínio, ou de

qualquer metal apropriado. Em outras modalidades, uma estrutura de alinhamento pode ser moldada a partir de um plástico rígido. Em algumas modalidades, a estrutura de alinhamento pode ser formada de um material termicamente condutor (tal como o alumínio ou uma liga de alumínio) que ajuda a dissipar o calor dos componentes montados na estrutura de alinhamento. Por exemplo, o calor pode se deslocar através da estrutura de alinhamento 1-102 até as paredes externas 3-150, onde o calor pode ser dissipado para fora do instrumento. Em alguns casos, a plataforma de registro 3-102 e/ou os elementos adicionais na estrutura de alinhamento 1-102 (por exemplo, paredes, nervuras) compreendem pelo menos uma parte de um defletor quando montados no instrumento bioanalítico 1-100 que ajuda a direcionar ou bloquear o fluxo de ar dentro do instrumento.

[00157] Pode haver uma pluralidade de elementos formados em uma estrutura de alinhamento 1-102 que pode ser usada para o registro de componentes ópticos e eletrônicos na plataforma e uns nos outros. Por exemplo, pode haver primeiros rebaixos cinemáticos 3-140 (por exemplo, furos cônicos) que podem ser usados para alinhar um suporte de espelho rotativo 1-106 à estrutura de alinhamento 1-102. Além disso, pode haver um trilho de ajuste óptico 3-130 formado na plataforma de registro. Um suporte de lente 1-108 pode ser montado no trilho óptico e ser ajustável manualmente. Uma estrutura de alinhamento 1-102 também pode incluir furos de montagem 3-142 de modo que a estrutura de alinhamento possa ser montada em outros componentes do instrumento bioanalítico 1-100 (por exemplo, presa a um envoltório base).

[00158] Uma estrutura de alinhamento 1-102 pode incluir uma abertura de chip 3-120 e um guia de chip rebaixado 3-110 formado na plataforma de registro 3-102. A abertura de chip e o guia de chip rebaixado podem prover um receptáculo de alinhamento que recebe e

alinha o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 à plataforma de registro 3-102, de acordo com algumas modalidades. Dentro do guia de chip 3-110, pode haver furos de retenção 3-112 que podem acomodar componentes de retenção de chip, tais como ímãs em alguns casos.

[00159] Mais detalhes de um lado de baixo de uma estrutura de alinhamento 1-102, de acordo com algumas modalidades, podem ser vistos na FIGURA 3-1B. Em alguns casos, pode haver segundos rebaixos cinemáticos 3-160 localizados em um lado de baixo da plataforma de registro. Os segundos rebaixos cinemáticos 3-160 podem ser usados para alinhar de maneira reproduzível o conjunto de direcionamento de feixe 1-115 à plataforma de registro 3-102 quando montados na plataforma. Pode haver um furo passante óptico 3-170 que passa através da plataforma de registro 3-102 de modo que um feixe óptico da placa da fonte pulsada 1-110 possa passar através da plataforma para um lado superior da plataforma de registro 3-102.

[00160] De acordo com algumas modalidades, uma estrutura de alinhamento 1-102 pode incluir paredes 3-150 que podem conferir rigidez à plataforma de registro 3-102. As paredes 3-150 podem estar em uma periferia da plataforma 1-102, embora algumas implementações possam incluir paredes que seguem para e/ou através de uma região interna da plataforma. As paredes 3-150 podem se estender se afastando (por exemplo, verticalmente ou a um ângulo) da plataforma de registro 3-102. Em algumas modalidades, uma estrutura de alinhamento pode incluir adicional ou alternativamente as nervuras de reforço 3-155 que podem seguir para e/ou através das regiões internas da plataforma de registro 3-102.

[00161] Em algumas implementações, os componentes ópticos que dirigem um feixe óptico do diodo laser 2-201 ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 podem ser localizados centralmente ao longo da plataforma de registro 3-102 em uma localização que é

substancialmente neutra aos modos de empenamento ou de torção ou à expansão térmica da estrutura de alinhamento. A localização dos componentes ópticos centralmente ao longo da plataforma de registro 3-102 pode reduzir as influências da mudança de temperatura, das mudanças de tensão e das vibrações de torção no alinhamento do feixe.

[00162] Um sistema óptico 3-205 exemplificador para um instrumento bioanalítico 1-100 é mostrado na FIGURA 3-2A. Em alguns casos, um sistema óptico 3-205 compreende três lentes e um espelho rotativo, embora em algumas modalidades mais ou menos componentes ópticos possam ser usados. Por exemplo, pode haver uma primeira lente 3-210 montada por um suporte de lente da placa 3-205 à placa da fonte pulsada 1-110. A primeira lente 3-210 pode ser montada no suporte de lente da placa 3-205, alinhada com cuidado sobre o diodo laser 2-201, e aderida ou então unida à placa da fonte pulsada 1-110 através do suporte de lente da placa 3-205. Uma segunda lente 3-220 pode ser montada em um suporte de eixo cardam de inclinação da ponta dentro do conjunto de direcionamento de feixe 1-115. Em algumas implementações, em vez de uma segunda lente 3-220 montada no eixo cardam, um plano óptico (não mostrado) pode ser usado em seu lugar. Em tais implementações, somente duas lentes podem ser necessárias entre a placa da fonte pulsada 1-110 e o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140. O conjunto de direcionamento de feixe 1-115 e placa da fonte pulsada 1-110 podem ser alinhados e montados em um lado de baixo da estrutura de alinhamento 1-102 ao usar os rebaixos cinemáticos 3-160. Um espelho rotativo 1-121 e a lente de focalização 1-127 podem ser alinhados e montados em um lado superior da plataforma de registro 3-102, de acordo com as modalidades.

[00163] Embora a FIGURA 3-2A mostre um diodo laser 2-201 montado na placa da fonte pulsada 1-110, outras modalidades podem

ter um ou mais diodos laser ou diodos emissores de luz montados em outra parte interna ou externa ao instrumento bioanalítico 1-100, e a fibra óptica pode ser usada para aplicar a radiação de excitação à localização do diodo laser 2-201 mostrada na FIGURA 3-2A. Por exemplo, um ou mais diodos laser (que têm um mesmo comprimento de ondas ou comprimentos de onda diferentes) pode ser acoplado a uma ou mais fibras ópticas. As saídas das fibras podem ser combinadas em uma única fibra óptica. Uma extremidade da única fibra óptica pode ser montada na localização do diodo laser 2-201 e apontar para a primeira lente 3-210. Em alguns casos, uma lente de índice de refração graduado pode ser acoplada à extremidade da única fibra óptica e ser usada em vez da primeira lente 3-210.

[00164] Um ou mais lasers acoplados com fibras podem ser localizados externos ao instrumento bioanalítico 1-100 em algumas implementações. Nesses casos, um sinal(s) de sincronismo pode(m) ser derivado(s) dos componentes eletrônicos de impulsão para o(s) laser(s) acoplado(s) com fibras ou dos pulsos ópticos provenientes do(s) laser(s) acoplado(s) com fibras. O(s) sinal(is) de sincronismo pode(m) ser fornecido(s) ao chip bio-optoeletrônico 1-141 e ser usado(s) para ativar a aquisição de dados no chip 1-141. Por exemplo, o(s) sinal(is) de sincronismo pode(m) ser usado(s) para determinar o sincronismo de intervalos de acumulação de carga dos fotodetectores de armazenagem de tempo 1-322 no chip 1-141.

[00165] Em algumas implementações, a primeira lente 3-210 pode compreender uma lente asférica de comprimento focal curto (não mais do que 10 mm) que coleta a radiação do diodo laser 2-201 e colima parcialmente a radiação. O comprimento focal pode ficar entre 2 mm e 5 mm. De acordo com algumas implementações, a primeira lente 3-210 pode ter um comprimento focal de cerca de 3 mm. A primeira lente 3-210 pode ser montada a uma distância da superfície de emissão do

diodo laser 2-201 que fica dentro de 5% do comprimento focal da primeira lente. O feixe óptico depois da primeira lente pode divergir. Em algumas modalidades, a primeira lente 3-210 tem uma grande abertura numérica (NA), por exemplo, não menor do que 0,5. Em alguns casos, a NA fica entre 0,5 e 0,9. Em alguns aspectos, a NA da primeira lente 3-210 pode ser selecionada para combinar mais ou menos com uma NA do diodo laser 2-201. A primeira lente 3-210 pode ter um revestimento antirrefletivo para o comprimento de onda de geração de laser λ do diodo laser 2-201, e pode fornecer uma distorção da frente da onda não maior do que $\lambda/4$ do pico ao vale. Em alguns casos, a primeira lente 3-210 pode prover uma distorção da frente da onda não maior do que $\lambda/10$ do pico ao vale.

[00166] Uma segunda lente 3-220 (ou em algumas modalidades um plano óptico) do sistema óptico 3-205 pode ser montada em um suporte de eixo cardam de ponta inclinada do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 a uma distância curta da primeira lente 3 210. A segunda lente 3-220 (ou plano óptico) pode ser girável em torno de dois eixos (em torno dos eixos X e Y na FIGURA 3-2) para deslocar o feixe de saída 3-201, causando lateralmente as translações de Y e X, respectivamente, no chip bio-optoeletrônico 1-141. O feixe óptico 3-201 depois da segunda lente pode ser quase colimado (por exemplo, dentro de 3 graus de ser colimado). Em alguns casos, a segunda lente pode ser uma lente plano-convexa que tem um revestimento antirrefletivo para o comprimento de onda de geração de laser λ do diodo laser 2-201, e contribui para uma distorção da frente da onda não maior do que $\lambda/4$ do pico ao vale. Em alguns casos, a segunda lente 3-220 pode prover uma distorção da frente da onda não maior do que $\lambda/10$ do pico ao vale.

[00167] Em algumas modalidades, a segunda lente 3-220 pode ter um comprimento focal significativamente mais longo e uma NA menor

do que a primeira lente 3-210. Por exemplo, a segunda lente 3-220 podem ter um comprimento focal entre 40 mm e 80 mm e uma NA entre 0,02 e 0,1. De acordo com algumas modalidades, a segunda lente 3-220 pode ficar localizada dentro de 10 mm da primeira lente 3-210. Por exemplo, a segunda lente 3-220 pode ficar desespaçada ao longo do trajeto do feixe óptico de uma distância do comprimento focal da segunda lente em relação à primeira lente. O desespaçamento da segunda lente pode ser tanto quanto 80% do comprimento focal da segunda lente 3-220. Pelo desespaçamento da segunda lente 3-220, a rotação da segunda lente pode prover essencialmente um deslocamento na posição do feixe no acoplador óptico 1-310 no chip bio-optoeletrônico 1-141 com uma quantidade insignificante de mudança no ângulo da direção do feixe no acoplador óptico.

[00168] O sistema óptico 3-205 para o instrumento bioanalítico 1-100 também pode incluir um primeiro espelho rotativo 1-121 que é autoalinhado e montado em um lado superior da estrutura de alinhamento 1-102 ao usar os primeiros rebaixos cinemáticos 3-140 e um suporte de espelho rotativo 1-106. Em algumas modalidades, o suporte de espelho rotativo 1-106 é manualmente ajustável e trava no lugar ao usar parafusos contrapostos. Um exemplo de um suporte de espelho rotativo manualmente ajustável 3-225 é mostrado na FIGURA 3-3A. O ajuste m anual do espelho rotativo 1-121 pode ser usado para obter o alinhamento inicial da fábrica para o instrumento e o alinhamento de manutenção no campo se necessário. De acordo com algumas modalidades, três parafusos 3-227 podem ser ajustados para tombar, inclinar, levantar e abaixar o espelho rotativo 1-121. Por exemplo, os três parafusos podem compreender um contato de três pontos com a plataforma de registro 3-102. O espelho rotativo 1-121 pode ser localizado mais ou menos a um comprimento focal da terceira lente 1-127 em relação à terceira lente. Por conseguinte, os ajustes de

tombamento e inclinação do espelho rotativo 1-121 podem mudar a posição lateral do feixe óptico do diodo laser em um acoplador óptico do chip bio-optoeletrônico 1-141. O içamento e o abaixamento do espelho rotativo podem mudar um ângulo de saída do feixe óptico da terceira lente 1-127 e desse modo mudar um ângulo incidente de passo (θi com referência à FIGURA 1-3) do feixe óptico em um acoplador óptico do chip bio-optoeletrônico 1-141. Os parafusos contrapostos (contrários aos parafusos de ajuste) podem ser usados para travar a suporte de espelho rotativo no lugar depois que o alinhamento grosseiro é obtido. De acordo com algumas modalidades, o primeiro espelho rotativo 1-121 é um plano óptico orientado a cerca de 45 graus com respeito ao feixe de entrada que contribui para uma distorção da frente da onda não maior do que λ/4 do pico ao vale Em alguns casos, o primeiro espelho rotativo 1-121 pode fornecer uma distorção da frente da onda não maior do que λ/10 do pico ao vale.

[00169] Uma terceira lente de focalização 1-127 também pode ser montada em um lado superior da plataforma de registro 3-102 ao usar um suporte de lente ajustável de um só eixo ou de múltiplos eixos manual 1-108 e um ou mais trilhos de ajuste óptico 3-130. A FIGURA 3-1A ilustra uma modalidade com um suporte de lente ajustável de um só eixo 1-108. A FIGURA 3-2B ilustra uma modalidade em que um suporte de lente ajustável de eixo duplo 3-208 é implementado. A terceira lente 1-127 pode deslizar ao longo do(s) trilho(s) de ajuste óptico 3-130 e travar no lugar com parafusos. O ajuste da posição da terceira lente pode ser feito durante um alinhamento inicial da fábrica ou durante a manutenção no campo, de acordo com algumas modalidades.

[00170] De acordo com algumas modalidades, um ângulo de guinada da terceira lente 1-127 pode ser ajustável. Por exemplo, o suporte de lente 1-108 pode prover a rotação da terceira lente. O ajuste da guinada da terceira lente pode ser usado para ajustar um ângulo incidente da

guinada (ϕi com referência à FIGURA 1-3) do feixe em um acoplador óptico do chip bio-optoeletrônico 1-141. Em outras modalidades, tal como mostrado na FIGURA 3-2B, um ângulo de guinada da terceira lente não é ajustável, e de preferência o movimento lateral da terceira lente 1-127 é ajustável. Embora os ajustes para o suporte de lente 3-208 e o suporte de espelho rotativo 3-225 sejam ilustrados como ajustes manuais de parafusos, o espelho rotativo 1-121 e/ou a terceira lente 1-127 podem ser ajustados ao usar suportes ajustáveis automatizados ou semiautomatizados. Em tais modalidades, atuadores (por exemplo, atuadores de movimentos lineares, atuadores de parafusos motorizados, piezoatuadores, drivers de bobina de voz, etc.) podem ser usados para fazer ajustes no espelho rotativo 1-121 e/ou na terceira lente 1-127.

[00171] Em algumas implementações, a terceira lente 1-127 pode ser de um mesmo desenho que a segunda lente 3-220, embora a terceira lente possa ter um comprimento focal e um NA diferente do que a segunda lente 3-220 em outras modalidades. A terceira lente pode ficar localizada dentro de 50 mm da segunda lente, e de maneira tal que a distância entre a terceira lente 1-127 e o acoplador óptico do chip bio-optoeletrônico seja mais ou menos igual ao comprimento focal da terceira lente. Em alguns casos, a terceira lente 1-127 pode ser uma lente plano-convexa que tem um revestimento antirrefletivo para o comprimento de onda de geração de laser λ do diodo laser 2-201, e contribui para uma distorção da frente da onda não maior do que $\lambda/4$ do pico ao vale Em alguns casos, a terceira lente 1-127 pode prover uma distorção da frente da onda não maior do que $\lambda/10$ do pico ao vale. Em algumas implementações, a terceira lente 1-127 pode ser cortada em um formato retangular ou semirretangular com as extremidades curtas redondas, tal como mostrado na FIGURA 3-2B, a partir de uma lente circular para reduzir uma quantidade de altura requerida pela terceira

lente.

[00172] De acordo com algumas modalidades, um segundo espelho rotativo 3-240 pode ser posicionado no chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140. Por conseguinte, o segundo espelho rotativo 3-240 e o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 podem ser inseridos em e tirados do instrumento bioanalítico 1-100 com cada amostra a ser analisada.

[00173] Em algumas implementações, o sistema óptico 3-205 amplia a saída do feixe do diodo laser 2-201. A ampliação de um feixe focalizado no acoplador óptico 1-310 no chip bio-optoeletrônico 1-141 pode ficar entre 10 e 30. Além disso, o feixe ampliado pode ter um perfil de intensidade transversal elíptico que é bem combinado com o acoplador óptico. Em algumas modalidades, o ponto focal no acoplador óptico 1-310 pode ter uma relação de aspecto de cerca de 1:3 (por exemplo, 25 micra por 70 micra). O longo eixo da elipse pode ser orientado para distribuir uniformemente a radiação em múltiplos guias de ondas paralelos posicionados na superfície do chip bio-optoeletrônico 1-141. O longo eixo do feixe elíptico pode ter um comprimento entre 50 micra e 150 micra na superfície do chip bio-optoeletrônico 1-141, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, mais alongamento do feixe no chip bio-optoeletrônico pode ser desejável, por exemplo, para aumentar uma quantidade de potência acoplada em um número aumentado de guias de ondas. Nesses casos, uma ou mais lentes cilíndricas ou prismas podem ser incluídos no sistema óptico depois do primeiro espelho rotativo 1-121.

[00174] Mais detalhes de um conjunto de direcionamento de feixe 1-115 são mostrados na FIGURA 3-3, de acordo com algumas modalidades. Um conjunto de direcionamento de feixe 1-115 pode compreender um invólucro de direcionamento de feixe 3-305 que suporta uma placa A rotativa 3-320 e um quadro Y rotativo 3-330. A

segunda lente 3-220 pode ser montada em um suporte de lente 3-360 na placa X 3-32. A rotação da placa X pode deslocar um feixe que passa através da segunda lente na direção X, e a rotação do quadro Y 3-330 pode deslocar um feixe que passa através da segunda lente na direção Y. A placa X 3-320 pode ser suportada pelos rolamentos X 3-325 que são unidos ao quadro Y 3-330. O quadro Y 3-330 pode ser conectado ao invólucro de direcionamento de feixe 3-305 pelos rolamentos Y 3-335, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, o quadro Y 3-330 pode ser conectado à placa de circuito pulsada 110 ou outra placa de circuito pelos rolamentos Y 3-335. Pode haver dois rolamentos X 3-325 e dois rolamentos Y 3-335. Em algumas modalidades, a placa X 3-320 e o quadro Y 3-330 são balanceados no peso em torno dos seus eixos de rotação, de modo que há uma rotação insignificante ou nenhuma rotação preferencial de uma ou outra placa devido ao peso.

[00175] Pode haver duas ou mais bobinas de voz 3-340 localizadas abaixo da placa X 3-320 que são usadas para dirigir a rotação da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330. Pode haver um material ferromagnético ou hastes magnéticas mantidos bastante próximos das bobinas de voz 3-340 localizadas no lado de baixo da placa X 3-320. Quando ativadas, as bobinas de voz 3-340 podem prover uma força eletromotriz no material ferromagnético ou nas hastes magnéticas para girar qualquer uma ou ambos a placa X 3-320 e o quadro Y 3-330. Em algumas implementações, para detectar o movimento da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330, pode haver eletrodos interdigitados 3-350 que mudam a capacitância quando a placa X ou o quadro Y são girados. A detecção eletrônica de uma quantidade de capacitância nesses eletrodos (por exemplo, ao usar um circuito LC ressonante) pode determinar uma posição da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330 e/ou a posição de um feixe defletido 3-201. Em outras modalidades, sensores indutivos podem ser usados para detectar a rotação da placa X ou do quadro Y,

tal como descrito mais adiante.

[00176] Para ajudar no alinhamento do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 à estrutura de alinhamento 1-102, pode haver terceiros rebaixos cinemáticos 3-310 usinados no invólucro de direcionamento de feixe 3-305. O primeiro, segundo e terceiro rebaixos cinemáticos podem compreender rebaixos cônicos usinados nas superfícies dos componentes respectivos. Os terceiros rebaixos cinemáticos 3-310 podem alinhar aos segundos rebaixos cinemáticos 3-160 que sãos formados em um lado de baixo da estrutura de alinhamento 1-102 (vide a FIGURA 3-1B). Para o exemplo mostrado, há três segundos rebaixos cinemáticos 3-160 na plataforma 1-102 e três terceiros rebaixos cinemáticos acopláveis 3-310 usinados em um lado superior do invólucro de direcionamento de feixe 3-305. Durante a montagem, três rolamentos de esferas podem ser colocados entre os pares acopláveis de rebaixos cinemáticos e prover o alinhamento preciso do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 à plataforma de registro 3-102 quando o conjunto de direcionamento de feixe é unido à estrutura de alinhamento. O suporte de espelho rotativo 1-106 pode ser montado em um lado superior da plataforma de registro 3-102 ao usar o mesmo método. De acordo com algumas implementações, a placa da fonte pulsada 1-110 pode então ser alinhada e unida (através de pinos e/ou parafusos) a um lado de baixo do invólucro de direcionamento de feixe 3-305, tal como mostrado na FIGURA 3-3.

[00177] Mais detalhes de uma placa da fonte pulsada 1-110 são mostrados na FIGURA 3-4A, de acordo com algumas modalidades. O desenho mostra uma vista de planta de uma placa da fonte pulsada 1-110. De acordo com algumas modalidades, o suporte da lente da placa 3-205 e as bobinas de voz 3-340 podem ser montados perto do centro da placa da fonte pulsada 1-110. Para a modalidade mostrada na FIGURA 3-4A, dois sensores indutivos que compreendem os indutores

3-450 são usados para detectar a rotação da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330.

[00178] Em operação, um feixe do diodo laser 2-201 (localizado dentro do suporte da lente da placa 3-205) será coletado pela primeira lente 3-210 que é montada no suporte da lente da placa 3-205 e dirigido através de uma segunda lente suportada pelo segundo suporte da lente 3-360 n placa X 3-320 do conjunto de direcionamento de feixe 1-115. Quando a segunda lente 3-220 tomba e inclina através da rotação da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330, o feixe do diodo laser 2-201 vai defletir nas direções X e Y.

[00179] Normalmente, não se tenta encontrar uma fonte óptica (por exemplo, o diodo laser 2-201) em uma mesma placa de circuito impressa que os atuadores para a placa X 3-320 e o quadro Y 3-330 do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 onde as tolerâncias de alinhamento a nível de mícron são necessárias, uma vez que as forças exercidas pelos impulsores ou pelos atuadores podem distorcer a PCB e afetar adversamente o alinhamento do feixe óptico da fonte óptica para o chip bio-optoeletrônico 1-141. No entanto, a localização dos impulsores em uma PCB diferente deve requerer um espaço adicional dentro do instrumento. Tal como descrito a seguir, os autores da presente invenção implementaram membros de reforço que podem reduzir o movimento indesejado da PCB devido à ação dos atuadores (por exemplo, a ação das bobinas de voz 3-340).

[00180] Algumas modalidades de uma placa da fonte pulsada 1-110 podem incluir um elemento condutor térmico 3-430 arranjado para acoplar com e remover o calor da fonte óptica. Mais detalhes de um elemento condutor térmico 3-430 exemplificador são ilustrados na FIGURA 3-4B. Um elemento condutor térmico 3-430 pode ser formado a partir de um metal ou uma combinação de metais que conferem uma elevada condutividade térmica. Tais metais incluem, mas sem ficar a

eles limitados, o ouro, o alumínio e o cobre. Um elemento condutor térmico 3-430 pode ser unido à placa da fonte pulsada 1-110 por quaisquer meios apropriados (por exemplo, adesivo, prendedores, encaixe de pressão, ou uma combinação destes). Uma primeira porção 3-431 do elemento condutor térmico 3-430 pode se estender através de uma superfície da placa da fonte pulsada 1-110 e entrar em contato com um conjunto em que o diodo laser 2-201 é montado, de acordo com algumas modalidades. Por exemplo, a primeira porção 3-431 pode entrar em contato com um pacote de lata no qual o diodo laser 2-201 é montado. Um epóxi térmico 3-440 pode ser aplicado a uma junção do conjunto do diodo laser e na primeira porção 3-431 do elemento condutor térmico 3-430 para melhorar a transferência de calor ao elemento condutor térmico 3-430. Em alguns casos, a compressão entre um pacote ou o invólucro 2-212 que contém o diodo laser 2-201 e o elemento condutor térmico 3-430 confere uma dissipação de calor suficiente ao elemento condutor térmico 3-430, de modo que um epóxi térmico pode não ser usado. O pacote de diodo laser pode ser montado na placa da fonte pulsada através dos pinos 3-420, por exemplo, para prover a conexão elétrica ao diodo laser 2-201. Em alguns casos, um exemplo do pacote de diodo laser pode compreender uma conexão elétrica ao diodo laser 2-201, e o elemento condutor térmico 3-430 também pode ser usado como um eletrodo para aplicar uma voltagem ou um potencial de referência ao diodo laser 2-201.

[00181] Uma segunda porção 3-433 do elemento condutor térmico 3-430 pode se estender através da placa da fonte pulsada 1-110, de modo a prover a transferência de calor através da placa 1-110 a um elemento condutor de calor no lado de trás e de reforço 3-710. As características do elemento de reforço 3-710 são descritas a seguir em relação à FIGURA 3-7.

[00182] Os autores da presente invenção reconheceram e

apreciaram que a detecção da posição do feixe do diodo laser, a operação do conjunto de direcionamento de feixe 1-115, e a sua manufatura podem ser melhoradas ao usar sensores indutivos ao invés dos eletrodos interdigitados capacitivos 3-350. Por exemplo, os autores da presente invenção verificaram que a mudança na capacitância em relação ao movimento dos estágios rotativos era da ordem de vários picofarads, uma mudança que é difícil de medir com alta resolução.

[00183] Um exemplo de detecção indutiva é mostrado na FIGURA 3-5. Em tais modalidades, um indutor 3-450 pode ser colocado na placa da fonte pulsada 1-110 para cada eixo de rotação em vez dos eletrodos interdigitados 3-350. Pequenos indutores 3-450 (por exemplo, indutores de Wurth) podem ser montados diretamente na placa da fonte pulsada 1-110 perto das porções móveis da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330 (mostrado na FIGURA 3-3). Além disso, os elementos condutores 3-550 (tais como copos condutores ou copos ferrosos) podem ser unidos às porções móveis da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330. O elemento condutor 3-550 pode se mover para cima e para baixo em relação ao indutor 3-450. Com relação à FIGURA 3-3, um elemento condutor 3-550 pode ser montado dentro de um rebaixo em um lado de baixo da placa X 3-320 e encaixado sobre um indutor de detecção X 3-450 ilustrado no lado direito da FIGURA 3-4A. Similarmente, um elemento condutor 3-550 pode ser montado dentro de um rebaixo em um lado de baixo do Quadro Y 3-330 e encaixado sobre um indutor de detecção Y 3-450 ilustrado no lado esquerdo inferior da FIGURA 3-4A.

[00184] Em operação, um sinal elétrico alternado pode ser aplicado ao indutor 3-450. Uma vez que o elemento condutor 3-550 se move para cima e para baixo em relação ao indutor, o campo eletromagnético alterado pode gerar correntes de fuga no elemento condutor 3-550 que agem de volta no indutor 3-450 e mudam a indutância do indutor 3-450. As mudanças na indutância podem ser detectadas ao incluir o indutor

3-450 em um circuito LC ressonante e ao rastrear a frequência ressonante, por exemplo. Os autores da presente invenção reconheceram e apreciaram que a mudança na indutância é significativamente maior do que a mudança na capacitância para os eletrodos interdigitados 3-350, e uma resolução significativamente maior movimento do eixo cardam e da posição de feixe pode ser medida ao usar a detecção indutiva.

[00185] Um efeito potencial com um suporte de eixo cardam, tal como mostrado na FIGURA 3-3, é que pode haver um acoplamento cruzado entre os eixos de movimento. Por exemplo, a instrução das bobinas de voz para girar a placa X 3-320 em torno do eixo Y pode causar uma pequena quantidade de rotação do quadro Y em torno do eixo X. As medições foram realizadas para determinar uma quantidade de tal acoplamento cruzado. A FIGURA 3-6A é um gráfico que mostra o acoplamento de X a Y típico para os sensores indutivos ao usar o conjunto de direcionamento de feixe do eixo cardam 1-115 em cada eixo tal como mostrado na FIGURA 3-5. O gráfico mostra um desvio detectado de um feixe laser focalizado do diodo laser 2-201 na direção X enquanto a placa X foi mantida fixa e o quadro Y foi movido pela sua faixa. O gráfico mostra que o quadro Y pode ser movido 400 µm, ao passo que o desvio X é menor do que cerca de 2 µm. Um gráfico que mostra o acoplamento de X a Y típico é mostrado na FIGURA 3-6B. Este gráfico mostra o movimento da posição Y insignificante quando a posição X do feixe do diodo laser é movido por 400 µm.

[00186] Os autores da presente invenção verificaram que a placa da fonte pulsada 1-110 com as bobinas de voz ativadas 3-340 pode ser suscetível a vibrações ressonantes durante a operação. Por exemplo, quando as bobinas de voz 3-340 são ativadas para estabilizar a posição do eixo cardam e do feixe laser ao usar um circuito de feedback ativo, uma ressonância mecânica pode ser excitada na placa da fonte pulsada

1-110. Isto pode conduzir a uma oscilação na posição do feixe laser por vários micra na localização do chip bio-optoeletrônico 1-141. De acordo com algumas modalidades, um membro de reforço da placa 3-710 pode ser montado em um lado de trás da placa da fonte pulsada 1-110 (tal como mostrado na FIGURA 3-7) para impedir que as vibrações eletromecânicas ressonantes sejam excitadas na placa da fonte pulsada 1-110.

[00187] O membro de reforço da placa 3-710 pode ser formado a partir de alumínio ou um plástico rígido, de acordo com algumas modalidades. Em alguns casos, o membro de reforço da placa 3-710 pode ser configurado para transpor uma região não suportada de uma placa de circuito impressa e ser unido a várias localizações na placa de circuito impressa. Por exemplo, o membro de reforço da placa 3-710 pode transpor uma maior parte da placa da fonte pulsada 1-110 e ser unido a várias localizações não suportadas na placa da fonte pulsada e a uma periferia da placa da fonte pulsada 1-110. Em alguns casos, a membro de reforço da placa 3-710 pode ser unido às localizações perto das bobinas de voz 3-340 em um lado de trás da placa da fonte pulsada 1-110. Em algumas modalidades, a membro de reforço da placa 3-710 pode ser termicamente condutor e também unido a um lado de trás da placa da fonte pulsada 1-110 perto do diodo laser 2-201. Em tais modalidades, a membro de reforço da placa 3-710 pode ajudar na remoção do calor do diodo laser 2-201 além de conferir a estabilidade mecânica da placa da fonte pulsada 1-110.

[00188] A estabilidade de longa duração do suporte de eixo cardam X, Y no conjunto de direcionamento de feixe 1-115 foi medida pelos autores da presente invenção para sensores capacitivos e indutivos. Um gráfico exemplificador dos resultados para ambos o desvio do eixo X e o desvio do eixo Y ao usar sensores indutivos para manter as posições constantes da placa X 3-320 e do quadro Y 3-330 é mostrado na

FIGURA 3-8. Para esta medição, o feixe do diodo laser foi focalizado em uma disposição da imagem e a posição de feixe na disposição foi rastreada com o passar do tempo. O gráfico mostra que a posição de feixe desviou por não mais do que 1 µm por um período de quase 2 horas, mostrando uma estabilidade de longa duração excelente do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 com sensores indutivos. Quando os sensores capacitivos foram usados, o desvio do feixe foi medido para ser tanto quanto 8 µm para o mesmo período de tempo. Acredita-se que o desvio maior para os sensores capacitivos seja devido à sua definição de detecção menor.

[00189] O alinhamento confiável e fácil de obter pelo usuário de um feixe óptico focalizado 3-201 em um chip bio-optoeletrônico 1-141 requer o registro reproduzível do chip na estrutura de alinhamento 1-102, de acordo com algumas modalidades. Uma vista aproximada de uma região da estrutura de alinhamento 1-102 que recebe o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 é mostrada na FIGURA 3-9A, de acordo com algumas modalidades. Na fotografia, é visível uma porção de um módulo de interface de chip 1-145 que pode ser visto através da abertura de chip 3-120 na plataforma de registro 3-102. No centro da abertura de chip 3-120 há um borne térmico 1-185 que provê o contato térmico e a remoção do calor do chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140. Um lado inferior do borne térmico 1-185 pode ficar em contato íntimo com um elemento dissipador de calor 1-190 (vide a FIGURA 1-1), tal como um resfriador termoelétrico. O elemento dissipador de calor 1-190 pode ser montado em molas na placa de controle principal 1-180, de acordo com algumas modalidades, de modo que o borne térmico 1-185 possa se mover de encontro à força da mola com respeito à placa de controle principal 1-180 quando o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 é montado no instrumento bioanalítico 1-100. Um borne térmico 1-185 pode ser formado a partir de qualquer material

apropriado ou combinação de materiais que conferem uma elevada condutividade de calor tais como, mas sem ficar a eles limitados, o alumínio, o cobre, o ouro, o grafite, o tungstênio e o zinco. Em alguns casos, um borne térmico 1-185 pode ser formado a partir de um material não eletricamente condutor, tal como uma cerâmica ou alumina.

[00190] Para ajudar no alinhamento óptico do chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 ao feixe óptico 3-201 que provém do diodo laser 2-201, um guia de chip rebaixado 3-110 é formado na plataforma de registro 3-102 da estrutura de alinhamento 1-102. O guia de chip rebaixado 3-110 pode prover o registro do chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140, quando inserido no instrumento por um usuário, à estrutura de alinhamento e aos componentes ópticos que também são registrados na plataforma de registro 3-102. Desta maneira, os chips bio-optoeletrônico podem ser intercambiados com um alinhamento confiável ao feixe óptico 3-201.

[00191] O guia de chip rebaixado 3-110 também pode conferir alinhamento e registro para um intercalador 3-930 (mostrado na FIGURA 3-9B) ao módulo de interface de chip 1-145. Por exemplo, pode haver um guia intercalador 3-920 formado no guia de chip rebaixado 3-110 que acopla com uma aba de intercalador correspondente 3-950 n o intercalador 3-930. O guia do intercalador 3-920, a aba do intercalador 3-950 e o guia de chip rebaixado3-110 podem ajudar o usuário na orientação do pino intercalador 3-930 com respeito ao módulo de interface de chip subjacente 1-145. Quando o usuário insere o intercalador no guia de chip rebaixado 3-110, os pinos de alinhamento do intercalador 3-961, 3-962 podem acoplar nos furos correspondentes 3-963, 3-964 (ligeiramente visível na figura) localizados no módulo de interface de chip 1-145. Os pinos de alinhamento do intercalador 3-961, 3-962 podem prover o alinhamento exato para a pluralidade de pinos de mola 3-940 no intercalador às almofadas condutoras correspondentes

3-942 localizadas no módulo de interface de chip 1-145.

[00192] Para reter o intercalador 3-930 no lugar, os retentores magnéticos 3-910, 3-912 podem ser posicionados em torno da periferia do guia de chip rebaixado 3-110 e da periferia do intercalador 3-930 para puxar os pinos de mola do intercalador 3-940 em um contato íntimo com as almofadas condutoras correspondentes 3-942 no módulo de interface de chip 1-145. De acordo com algumas modalidades, os retentores magnéticos podem ser pares de ímãs ou um ímã e material ferromagnético correspondente que são montados nos furos de retenção 3-112 (vide a FIGURA 3-1A), por exemplo. Quando um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 é colocado no instrumento bioanalítico 1-100, os pinos elétricos no chip bio-optoeletrônico acondicionado podem comprimir de encontro aos pinos no intercalador 3-930, provendo uma pluralidade de contatos elétricos entre o chip bio-optoeletrônico 1-141 e o instrumento bioanalítico 1-100. Além disso, uma almofada térmica no chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 pode comprimir de encontro ao perno térmico 1-185, provendo o contato térmico íntimo e condução térmica ao elemento dissipador de calor 1-190 localizado abaixo do módulo de interface de chip 1-145. De acordo com algumas modalidades, uma tampa do instrumento bioanalítico 1-100 pode comprimir de encontro ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 10140, melhorando o contato elétrico com os pinos e o contato térmico com borne térmico 1-185. De acordo com algumas modalidades, o guia de chip rebaixado 3-110 e/ou elementos de alinhamento em um lado superior do pino intermediário 3-930 podem conferir características de alinhamento preciso para alinhar o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 (por exemplo, dentro de dezenas de micra) à plataforma de registro 3-102 e do sistema óptico 3-205 do instrumento bioanalítico 1-100.

[00193] Em algumas implementações, o chip bio-optoeletrônico 1-

141 e seu pacote podem ser descartáveis, ao passo que em outras implementações o chip pode ser reutilizável. Quando o chip é recebido pelo instrumento, ele pode estar em comunicação elétrica com o instrumento 1-100 através da pluralidade de almofadas do contato 3-942 e em comunicação óptica com o sistema óptico do instrumento 3-205 e o diodo laser 2-201. A placa de controle principal 1-180 pode incluir circuitos configurados para fornecer energia elétrica, um ou mais sinais de sincronismo, e sinais de controle ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140, e circuitos de processamento de sinais arranjados para receber os sinais representativos da emissão fluorescente detectada pelos fotodetectores nas câmaras de reação. A placa de controle principal 1-180 e/ou módulo de interface de chip 1-145 também podem incluir circuitos configurados para receber os sinais de feedback que são relacionados ao acoplamento óptico e níveis de potência dos pulsos ópticos 1-122 acoplados aos guias de ondas do chip bio-optoeletrônico 1-141. Os dados retornados do chip bio-optoeletrônico podem ser processados tanto parcial quanto completamente pelo instrumento 1-100, embora os dados possam ser transmitidos através de uma conexão de rede a um ou mais processadores de dados remotos, em algumas implementações.

[00194] A este respeito, a placa de controle principal 1-180 pode incluir recursos de computação gráficos para render uma interface do usuário em uma tela (por exemplo, uma tela de toque ou uma tela de LCD que pode ser montada no instrumento bioanalítico). A interface do usuário pode permitir que um usuário selecione, por exemplo, uma fonte óptica para aplicar os pulsos de excitação ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140. A interface do usuário pode permitir que um usuário selecione uma fonte de energia para o instrumento (por exemplo, baterias a bordo ou energia em linha). Em alguns casos, a interface do usuário pode permitir que um usuário configure um

instrumento bioanalítico em uma rede de instrumentos bioanalíticos, de modo que eles possam operar em paralelo uma amostra ou amostras diferentes. A conectividade da rede também pode permitir que recursos de computação externos mais rápido acessem os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico 1-141, de modo que a análise da amostra possa ser executada mais rapidamente.

[00195] Mais detalhes sobre como os componentes de um instrumento bio-optoeletrônico portátil podem ser arranjados são mostrados na FIGURA 3-10A e na FIGURA 3-10B. O arranjo dos componentes mostrados na FIGURA 3-10A é similar àquele mostrado na FIGURA 1-1, embora a estrutura de alinhamento 1-102 não seja mostrada. De acordo com algumas modalidades, um módulo de interface de chip 1-145 pode ser posicionado perto do guia de receptáculo 1-107 e configurado para fazer conexões elétricas com o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140. Um elemento dissipador de calor 1-190 pode ser montado no módulo de interface de chip 1-145 e um borne térmico 1-185 pode passar através do módulo de interface de chip 1-145, de acordo com algumas implementações.

[00196] Nas modalidades, um módulo de interface de chip 1-145 pode compreender uma placa de circuito impressa e componentes eletrônicos (por exemplo, chips de circuito integrado e componentes distintos tais como resistores, os capacitores, diodos, transistores, indutores, etc.). O módulo de interface de chip pode fazer conexões elétricas ao chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 (por exemplo, através do intercalador 3-930) e configurado para executar várias funcionalidades que são relacionadas ao chip. Tais funcionalidades incluem, mas sem ficar a elas limitadas: a distribuição de potência ao chip bio-optoeletrônico 1-141, a avaliação e o controle da temperatura do chip, a avaliação e o controle do alinhamento do feixe óptico ao chip, a provisão de um ou mais sinais de sincronismo ao chip para a aquisição

de dados, a recepção de dados do chip, o acondicionamento e/ou a formatação de dados do chip para a transmissão por um link de dados a um processador para análise adicional, e a avaliação de um status da carga do chip e controle de uma trava de segurança para o laser que pode desabilitar o laser quando um chip não estiver no instrumento ou quando uma tampa sobre o chip for aberta.

[00197] Os conectores elétricos 3-1005 podem ser usados para passar energia e/ou dados entre a placa de controle 1-180, uma bateria 3-1010, o módulo de interface de chip 1-145, a placa da fonte pulsada 1-110 e o conjunto de direcionamento de feixe 1-115. Em algumas modalidades, um ventilador de resfriamento 3-1020 pode ser montado em um invólucro 3-1030 (indicado como uma linha tracejada) e ser posicionado perto da placa da fonte pulsada 1-110 para ajudar na remoção de calor da fonte óptica. Uma porta de acesso articulada 3-1035 (indicada pelas linhas tracejadas) pode abrir para permitir acesso ao guia de receptáculo 1-107 para a inserção e a remoção do chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140.

[00198] De acordo com algumas modalidades, a bateria 3-1010 pode compreender uma ou mais baterias recarregáveis que podem ser usadas para energizar o instrumento bio-optoeletrônico portátil por várias horas quando usadas em um local remoto (por exemplo, quando a energia em linha ou a energia do gerador não está disponível). Em algumas implementações, a bateria 3-1010 pode compreender um conjunto de não mais do que oito baterias de íons de lítio modelo 18650, de 3,7 V. Em algumas modalidades, a bateria 3-1010 pode ser montada dentro do invólucro do instrumento 3-1030, tal como mostrado na FIGURA 3-10A.

[00199] Em outras modalidades, tal como mostrado na FIGURA 3-10B, a bateria 3-1010 do instrumento pode ser montada fora do invólucro do instrumento 3-1030. A montagem externa pode prove um

instrumento mais compacto e permitir a troca fácil do bloco da bateria, de modo que o instrumento possa ser operado por durações mais longas ao usar a energia da bateria. Em alguns casos, um elemento de armazenagem de energia (por exemplo, um capacitor, não mostrado) pode ser incluído dentro do instrumento para permitir a troca de calor da bateria 3-1010 durante a operação do instrumento, de modo que uma bio-análise possa continuar com uma interrupção mínima ou nula durante a troca da bateria.

[00200] Quando um número maior de câmaras de reação é incluído no chip bio-optoeletrônico 1-141, o tamanho da fonte óptica de excitação pode aumentar e a capacidade de manipulação de dados irá aumentar. Um aumento na capacidade de manipulação de dados pode conduzir a uma placa de controle do instrumento 1-180 maior. Um aumento no tamanho, ou no número, da fonte óptica pode conduzir a um aumento do aquecimento dentro do instrumento, o que pode afetar de maneira indesejável o alinhamento óptico ao chip bio-optoeletrônico. Em algumas modalidades, a placa da fonte pulsada 1-110 e a fonte ou fontes ópticas montadas na mesma podem ser movidas se afastando do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 e mais para perto do ventilador 3-1020. Além disso, um elemento de dissipação térmica 3-1050 (por exemplo, aletas de resfriamento ou placa termicamente condutora) pode ser montado na placa da fonte pulsada 1-110 para ajudar na remoção do calor da fonte óptica. Com a separação da placa da fonte pulsada 1-110 e do conjunto de direcionamento de feixe 1-115, a placa de controle do instrumento 1-180 pode ser aumentada no tamanho de modo a acomodar mais componentes eletrônicos. A placa de controle do instrumento 1-180 pode incluir um furo que permite que o feixe da fonte óptica 1-110 passe através do mesmo rumo ao conjunto de direcionamento de feixe 1-115. Outros arranjos de componentes do instrumento também são possíveis.

[00201] A FIGURA 3-10C ilustra um outro arranjo dos componentes em um instrumento bioanalítico 1-100. Nesta ilustração, a estrutura de alinhamento 1-102 é ilustrada em uma vista destacada, de modo que os componentes em uma câmara superior 3-1090, parcialmente envolvida pela estrutura de alinhamento 1-102, possam ser vistos. A câmara superior 3-1090 pode ser substancialmente envolvida pela estrutura de alinhamento 1-102 e pela placa de controle do instrumento 1-180, que é montada na estrutura de alinhamento. A câmara superior 3-1090 pode conter uma maior parte dos componentes eletrônicos do instrumento.

[00202] Na modalidade ilustrada, pelo menos um componente óptico é unido a uma superfície superior da plataforma de registro 3-302 da estrutura de alinhamento 1-102. Por exemplo, o espelho rotativo 1-121, a o suporte de espelho rotativo 3-225, a segunda lente 1-127 e o segundo suporte da lente 3-208 podem registrar em uma superfície superior da plataforma de registro 3-102. Além disso, o chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 pode registrar na mesma superfície. O conjunto de direcionamento de feixe 1-115 e a placa da fonte pulsada 1-110 com diodo laser 2-201 podem registrar em uma superfície inferior oposta da plataforma de registro 1-102, de modo que todos esses componentes e os componentes ópticos possam ser alinhados e mantidos em um alinhamento estável, tal como descrito acima. O chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 pode ser um pino intermediário 3-930 que é posicionado em uma guia de chip rebaixado 3-110, tal como descrito acima em conexão com a FIGURA 3-9A e a FIGURA 3-9B. O intercalador 3-930 pode prover conexões elétricas entre os contatos no chip acondicionado 1-140 e os contatos em um módulo de interface de chip 1-145.

[00203] Para remover o calor do chip bio-optoeletrônico 1-141, o chip pode ser montado em contato térmico com um ou mais bornes térmicos 1-185 que conduzem o calor através de aberturas no intercalador 3-930

e o módulo de interface de chip 1-145. Um borne térmico 1-185 também pode se estender através uma abertura na placa de controle do instrumento 1-180 e entrar em contato térmico com um elemento de dissipação térmica 3-1052 montado em uma câmara inferior 3-1091 do instrumento. Em algumas implementações, um borne térmico 1-185 pode entrar em contato térmico com um elemento dissipador de calor 1-190 (por exemplo, um resfriador termoelétrico) que entra em contato térmico com o elemento de dissipação térmica 3-1052, tal como ilustrado na FIGURA 3-10C. Desta maneira, uma maior parte do calor do chip bio-optoeletrônico 1-141 pode ser transportada do chip e da câmara superior 3-1090 ao elemento de dissipação térmica 3-1052 na câmara inferior 3-1091.

[00204] Um ventilador de resfriamento 3-1020 pode ser posicionado na câmara inferior e forçar um fluxo de ar (indicado por setas largas na FIGURA 3-10C) através da câmara inferior em qualquer direção apropriada. Para melhorar a dissipação de calor, uma pluralidade de aletas 3-1053 pode ser posicionada através do elemento de dissipação térmica 3-1052. O elemento de dissipação térmica 3-1052 pode ser formado a partir de qualquer material apropriado ou combinação de materiais que têm uma elevada condutividade térmica tais como, mas sem ficar a ele limitados, o alumínio. Em algumas implementações, o fluxo de ar pode na maior parte ser confinado à câmara inferior 3-1091 pela placa de controle do instrumento 1-180. Por exemplo, a placa de controle do instrumento 1-180 pode compreender a maior parte de uma superfície estendida que forma pelo menos uma parede de uma câmara 3-1091 no instrumento bioanalítico 1-100. No exemplo ilustrado, a placa de controle do instrumento 1-180 forma substancialmente uma parede superior ou teto para a câmara inferior 3-1091 e ajuda a conter o fluxo de ar dentro da câmara inferior.

[00205] Para remover o calor do diodo laser 2-201 e da placa da fonte

pulsada 1-110, um elemento de reforço termicamente condutor 3-710 pode acoplar termicamente com o segundo elemento de dissipação térmica 3-1050 localizado na câmara inferior 3-1091. O segundo elemento de dissipação térmica 3-1050 também pode incluir uma pluralidade de aletas de resfriamento 3-1051 sobre a quais flui o ar. Em alguns casos, o elemento de reforço 3-710 pode entrar diretamente em contato com o segundo elemento de dissipação térmica 3-1050. Em outros casos, o elemento de reforço 3-710 pode entrar em contato térmico com um elemento dissipador de calor 1-190 (por exemplo, um refrigerador termoelétrico) que entra em contato térmico com o segundo elemento de dissipação térmica 3-1050, tal como ilustrado na FIGURA 3-10C.

[00206] De acordo com algumas implementações, uma ou mais baterias 3-1010 para energizar o instrumento podem ser posicionadas na câmara inferior 3-1091. Quando essas baterias são descarregadas, elas podem produzir calor. O calor da descarga das baterias pode ser removido pelo fluxo de ar na câmara inferior 3-1091.

[00207] Em algumas implementações, a estrutura de alinhamento 1-102 pode participar de ou prover alguns meios para a remoção do calor. Por exemplo, o calor dos componentes elétricos montados adjacentes à estrutura de alinhamento 1-102 ou dentro de uma câmara 3-1090 que é pelo menos parcialmente envolvida pela estrutura de alinhamento pode irradiar para e ser absorvido pela estrutura de alinhamento 1-102. O excesso de calor pode então ser dissipado externamente ao instrumento bioanalítico 1-100 (por exemplo, dissipado pelas paredes 1-103 localizadas em ou perto de uma periferia do instrumento).

[00208] Em algumas implementações, a estrutura de alinhamento 1-102 pode formar a maior parte de pelo menos uma superfície da parede de uma câmara 3-1090 dentro do instrumento bioanalítico 1-100. Em alguns casos, a forma da estrutura de alinhamento 1-102 pode formar

pelo menos uma porção do envoltório exterior do instrumento bioanalítico. Em alguns casos, a estrutura de alinhamento 1-102 e/ou a plataforma de registro 3-102 podem formar pelo menos uma porção de uma parede que guia ou bloqueia o fluxo de ar no instrumento. Por exemplo, uma parede superior ou teto da estrutura de alinhamento 1-102 (em que a plataforma de registro pode ser formada) pode guiar qualquer fluxo de ar recebido da câmara inferior de volta à câmara inferior e esgotar e impedir que o fluxo de ar turbulento alcance o trajeto do feixe óptico (indicado por linhas tracejadas) onde tal turbulência pode afetar adversamente o alinhamento do feixe ao chip bio-optoeletrônico 1-141. Em alguns casos, o fluxo de ar pode ser admitido em uma câmara 3-1090 que é pelo menos parcialmente envolvida por uma ou mais paredes da estrutura de alinhamento 1-102, e uma ou mais paredes podem prover a dissipação de calor externamente ao instrumento bioanalítico 1-100.

[00209] De acordo com algumas modalidades, um instrumento bio-optoeletrônico portátil 1-100 pode ser de tamanho pequeno e facilmente portátil. Por exemplo, o instrumento 1-100 pode ter uma dimensão externa que seja não maior do que 30 cm, e o instrumento pode pesar não mais do que 3 quilogramas, ou em alguns casos não mais do que 2 quilogramas, incluindo o peso da bateria. Em algumas modalidades, o instrumento 1-100 pode ter uma dimensão externa que seja não maior do que 25 cm, e o instrumento pode pesar não mais do que 2 quilogramas incluindo o peso da bateria. Em algumas modalidades, o instrumento 1-100 pode ter uma dimensão externa que seja não maior do que 20 cm, e o instrumento pode pesar não mais do que 2 quilogramas incluindo o peso da bateria. O formato total do instrumento pode ser retangular.

IV. Alinhamento Automatizado do Feixe Óptico ao Chip Bio-optoeletrônico

[00210] De acordo com algumas modalidades, um procedimento e um aparelho de alinhamento automatizado podem ser usados para alinhar o feixe laser de uma placa da fonte pulsada 1-110 a um acoplador 1-310 (por exemplo, um acoplador de grade) em um chip bio-optoeletrônico 1-140. Um procedimento de alinhamento pode compreender a execução de uma busca espiral para o acoplador de grade 1-310, tal como mostrado na FIGURA 4-1. A busca espiral pode ser executada ao girar a placa X 3-320 e o quadro Y 3-330 no conjunto de direcionamento de feixe 1-115 para defletir o feixe óptico nas direções x e y na superfície do chip 1-141. Por exemplo, depois que um chip acondicionado 1-140 é carregado em um instrumento bioanalítico 1-100 e o diodo de laser pulsado é ativado, o feixe laser pode atingir a superfície do chip no local marcado por "A" na FIGURA 4-1. Nessa localização, não pode haver nenhum sinal detectado por um detector de quad 1-320 localizado no chip 1-141. Um trajeto da busca espiral 4-110 pode ser executado, enquanto os sinais do detector de quad são monitorados. Na posição "B" o detector de quad pode começar a registrar os sinais da posição x, y do feixe de seus detectores. Os circuitos de controle podem então determinar a localização do feixe com respeito a um centro do detector de quad, cancelar a execução do trajeto espiral, e operar as bobinas de voz 3-340 para dirigir o feixe a um centro do detector de quad 1-320, ponto "C". O acoplador 1-310 pode ser posicionado mais ou menos centralmente em relação ao detector de quad. Subsequentemente, ajustes finos da posição e do ângulo incidente podem ser feitos para aumentar uma quantidade de energia óptica acoplada no guia de ondas 1-312 ou guias de ondas. Em algumas modalidades, as potências ópticas de múltiplos fotodiodos integrados 1-324 nas extremidades de múltiplos guias de ondas 1-312 são monitoradas, de modo que os ajustes finos possam ser feitos no feixe laser no acoplador de grade para aumentar a uniformidade das

potências acopladas a múltiplos guias de ondas ópticos.

[00211] Outros métodos e aparelhos podem ser usados para a busca pelo detector de quad 1-320 e alinhar o feixe focalizado 3-205 ao acoplador de grade 1-310. Em algumas modalidades, a sensibilidade do detector de quad 1-320 pode ser melhorada para expandir a faixa na qual o feixe laser pode ser detectado. Por exemplo, os sinais do detector de quad com a energia laser a uma potência elevada (por exemplo, totalmente ativada) podem ser comparados contra os sinais do detector de quad com a energia laser a um ajuste baixo (por exemplo, desativado ou quase desativado). Além disso, os sinais podem ser integrados por períodos de tempo mais longos para melhorar a sensibilidade da detecção da localização do detector de quad, quando o feixe laser pode ser posicionado a uma distância apreciável do detector de quad.

[00212] Em algumas modalidades, os elementos de dispersão de luz (não mostrados na FIGURA 4-1) podem ser fabricados no chip 1-141 em torno do detector de quad 1-320. Quando o feixe focalizado é desalinhado e em uma localização periférica afastada do detector de quad, os elementos de dispersão podem dispersar a luz do feixe focalizado para o detector de quad 1-320. A luz dispersa detectada pode então indicar uma posição do feixe.

[00213] Em algumas implementações, um elemento de dispersão linear estreito ou detector de linha, similar na largura ao tamanho do feixe focalizado antecipado, pode ser colocado através do centro do detector de quad (ou em qualquer orientação apropriada com respeito ao detector de quad), e se estender significativamente além das bordas opostas do detector de quad (por exemplo, até uma distância maior do que uma expectativa razoável do erro de desvio do feixe inicial). Uma vez que a orientação desse elemento ou detector seja conhecida pelo desenho, o feixe focalizado pode ser primeiramente escaneado em uma direção perpendicular ao elemento até que o feixe atinja o elemento ou

detector e seja detectado positivamente, tanto pelo dispersador ao detector de quad 1-320 quanto diretamente pelo detector de linha. Então, o feixe pode ser escaneado na outra direção para encontrar o detector de quad 1-320.

[00214] Em algumas implementações, os fotodetectores 1-322 podem ser usados para alinhar o feixe a um acoplador óptico 1-310 no chip bio-optoeletrônico 1-141. Por exemplo, um ou mais fotodetectores 1-322 podem ser usados para detectar uma quantidade de radiação de excitação aplicada a uma ou mais câmaras de reação 1-330 enquanto o feixe de pulsos é escaneado pelo conjunto de direcionamento de feixe 1-115. Em alguns casos, um subgrupo de fotodetectores 1-322 (por exemplo, um grupo de fotodetectores localizado em um centro da disposição) pode ser usado para monitorar a radiação de excitação acoplada às câmaras de reação.

[00215] Após o alinhamento, o feixe laser incidente pode ser mantido ativamente em uma posição alinhada. Por exemplo, uma posição x, y do feixe determinada após o alinhamento inicial com respeito ao detector de quad 1-320 pode ser ativamente mantida ao usar o feedback do detector de quad e a ativação das bobinas de voz 3-340 para manter o feixe em uma posição mais ou menos fixa. Além disso, uma quantidade de energia acoplada nos guias de ondas pode ser mantida mais ou menos a um nível constante por todas as medições ao ajustar uma corrente de injeção ao diodo laser 2-201, por exemplo.

[00216] Os circuitos exemplificadores para o alinhamento do feixe e a estabilização da potência são mostrados na FIGURA 4-2, de acordo com algumas modalidades. O detector de quad 1-320 é representado como quatro fotodiodos, e um fotodiodo do guia de ondas 1-324 é representado como um quinto fotodiodo no desenho. Em algumas implementações, pode haver uma grande pluralidade de guias de ondas aos quais a potência óptica é acoplada de um único acoplador de grade

1-310. Por conseguinte, pode haver uma grande pluralidade de fotodiodos de guias de ondas 1-324 na extremidade do guia de ondas que têm saídas de sinal conectadas aos circuitos de controle 4-230. Os circuitos de amplificação 4-210 podem ser arranjados para detectar a voltagem produzida pela fotocondução dos diodos. Os circuitos de amplificação 4-210 podem compreender componentes eletrônicos de CMOS (por exemplo, FETs, circuitos de amostragem, conversores analógico em digital) que convertem um sinal analógico em um sinal digital, de acordo com algumas modalidades. Em outras modalidades, os sinais analógicos podem ser providos dos circuitos de amplificação ao circuito de controle 4-230.

[00217] Em algumas modalidades, o circuito de controle pode compreender um elemento ou uma combinação dos elementos a seguir: circuitos analógicos e digitais, um ASIC, um FPGA, um DSP, um microcontrolador e um código de microcontrolador, e um microprocessador e um código. O circuito de controle 4-230 pode ser configurado para processar os sinais recebidos de um ou mais fotodiodos do guia de ondas para determinar um nível de potência óptica em cada guia de ondas. Os circuitos de controle 4-230 também podem ser configurados para processar os sinais recebidos do detector de quad 1-320 para determinar uma localização x, y do feixe óptico com respeito ao detector de quad. Em algumas implementações, o circuito de controle 4-230 é configurado para detectar a potência acoplada em cada guia de ondas, e fornecer um sinal de controle aos atuadores para mover o feixe laser de maneira tal que a potência seja igualada nos guias de ondas ou tenham uma maior uniformidade através dos guias de ondas.

[00218] Uma posição do feixe laser na direção x pode ser determinada, por exemplo, pelo circuito de controle 4-230 adaptado para executar o algoritmo a seguir:

$$S_x = [(V_{Q2} + V_{Q3}) - (V_{Q1} + V_{Q4})]/V_T$$

onde S_x é um nível de sinal normalizado que corresponde à direção x, V_{Qn} é um nível de sinal (por exemplo, voltagem) recebido do nº fotodiodo do detector de quad, e V_T é um nível de sinal total recebido ao somar o sinal de todos os quatro fotodiodos. Além disso, uma posição do feixe laser na direção y pode ser determinada, por exemplo, ao usar o algoritmo a seguir:

$$S_y = [(V_{Q3} + V_{Q4}) - (V_{Q1} + V_{Q2})]/V_T$$

[00219] Uma potência média acoplada a todos os guias de ondas no chip 1-141 pode ser determinado ao somar os sinais de todos os fotodiodos 1-324 arranjados para detectar a potência em cada um dos guias de ondas no chip.

[00220] Os sinais de controle podem ser gerados pelo circuito de controle 4-230 responsivo à posição de feixe detectada de x e y e responsivo aos níveis de potência detectados em um ou mais guias de ondas do chip bio-optoeletrônico 1-141 por um ou mais fotodiodos. Os sinais de controle podem ser providos como sinais digitais nos links de comunicação (SM1, SM2) às bobinas de voz 3-340 do conjunto de direcionamento de feixe 1-115 e um link de comunicação DP à placa da fonte pulsada 1-110 que controla uma quantidade de potência do diodo laser.

[00221] Um implementação, a potência em um ou mais guias de ondas pode ser mantida a valores essencialmente constantes ao usar um circuito de controle de PID que é implementado em hardware, software, ou em uma combinação destes. A potência em um ou mais guias de ondas pode ser detectada por um ou mais fotodiodos arranjados para receber a luz de um ou mais guias de ondas. A saída do circuito de controle de PID pode ser fornecida ao conjunto de direcionamento de feixe 1-115 para fazer os ajustes finos que irão manter essencialmente os níveis de potência constantes em um ou mais

guias de ondas.

[00222] De acordo com algumas modalidades, a potência aplicada da fonte óptica pode ser estabilizada ao usar um circuito de controle de PID que é implementado em hardware, software, ou em uma combinação destes. Por exemplo, a potência de um diodo laser 2-201 pode ser monitorada com um fotodiodo e provida como um sinal de entrada a um circuito de controle de PID. O fotodiodo pode ser interno a um pacote de diodo laser 2-212 ou pode ser montado externo ao pacote e posicionado para detectar a luz de excitação dispersa ou a luz parcialmente transmitida de um espelho rotativo, tal como o espelho rotativo 1-121.

[00223] Um método 4-300 exemplificador para alinhar e manter o alinhamento do feixe laser pulsado a um acoplador óptico (por exemplo, um acoplador de grade) em um chip bio-optoeletrônico 1-141 é ilustrado na FIGURA 4-3. De acordo com algumas modalidades, o circuito de controle 4-230 dentro do instrumento bioanalítico 1-100 pode ser configurado para detectar (ato 4-305) o carregamento de um chip bio-optoeletrônico acondicionado 1-140 no instrumento. Quando um novo chip é carregado, o seu acoplador óptico pode não ser alinhado com precisão ao feixe laser focalizado do diodo laser pulsado 2-201, mas pode ficar dentro de 10 micra de uma posição alinhada. Responsivo à detecção do carregamento, o circuito de controle 4-230 pode operar o conjunto de direcionamento de feixe 1-115 para executar (ato 4-310) a varredura espiral (ou qualquer outro método apropriado de varredura descrito acima) do feixe laser pulsado sobre a superfície do chip bio-optoeletrônico, tal como mostrado na FIGURA 4-1, por exemplo. O circuito de controle pode operar as bobinas da voz 3-340 na placa da fonte pulsada 1-110 para mover o feixe em um trajeto espiral 4-110, ou em qualquer outro trajeto apropriado. Em quanto o feixe laser pulsado está sendo escaneado sobre a superfície do chip, os sinais de um

detector de quad 1-320 podem ser monitorados (ato 4-315) pelo circuito de controle 4-230 para determinar se uma posição do feixe laser é detectada.

[00224] Se os sinais do detector de quad indicarem (ato 4-320) que uma posição do feixe laser pulsado não foi detectada, então o circuito de controle pode continuar fazendo a varredura (ato 4-310) do feixe laser sobre a superfície do chip bio-optoeletrônico. Alternativamente, se a posição de feixe for detectada, a varredura espiral pode ser interrompida e as bobinas de voz do conjunto de direcionamento de feixe podem ser dirigidas para centralizar mais ou menos (ato 4-325) o feixe laser pulsado sobre o detector de quad 1-320. De acordo com algumas modalidades, um acoplador de grade 1-310 pode ser mais ou menos centralizado sobre o detector de quad, de modo que a centralização do feixe laser sobre o detector de quad alinhe mais ou menos o feixe ao acoplador de grade. Com o feixe laser pulsado na localização aproximada do acoplador de grade, o circuito de controle pode impelir as bobinas de voz 3-340 da placa da fonte pulsada 1-110 para executar (ato 4-330) uma varredura x-y na vizinhança imediata do acoplador de grade. Por exemplo, o conjunto de direcionamento de feixe pode ser impelido para executar uma varredura linear sequencial na direção x para encontrar um primeiro valor de acoplamento ideal e uma varredura linear na direção y para encontrar então um segundo valor de acoplamento ideal. Enquanto o feixe laser está sendo escaneado, os sinais de saída do detector de quad 1-320 e um ou mais dos fotodiodos do guia de ondas 1-324 podem ser monitorados (ato 4-335).

[00225] Uma vez que o feixe laser pulsado é escaneado na vizinhança do acoplador de grade, a potência detectada de um ou mais fotodiodos do guia de ondas 1-324 pode aumentar e diminuir. Em algumas modalidades, pode haver um valor máximo na potência total acoplada aos guias de ondas (detectados por um ou mais fotodiodos do

guia de ondas 1-324) que correspondem a uma primeira posição x_1, y_1 do feixe laser pulsado (tal como determinado pelo detector de quad 1-320). Em alguns casos, pode haver uma segunda posição x_2, y_2 do feixe laser pulsado para a qual os níveis de potência detectados em uma pluralidade de guias de ondas conectados ao acoplador de grade são mais ou menos iguais (por exemplo, dentro de ± 20% ou até mesmo dentro de ± 10%). Na segunda posição, a potência total acoplada aos guias de ondas pode ser menor do que a quantidade acoplada nos guias de ondas na primeira posição.

[00226] De acordo com algumas modalidades, o circuito de controle 4-230 pode ser adaptado para mover o feixe laser pulsado até ser obtida uma potência total mais elevada acoplada aos guias de ondas dentro de uma uniformidade predeterminada (por exemplo, ± 15%) através dos guias de ondas. A posição correspondente pode ser uma primeira posição otimizada x_3, y_3, que pode ser diferente da primeira posição x_1, y_1 e da segunda posição x_2, y_2. Em algumas implementações, variações da potência maiores através dos guias de ondas podem ser toleradas (por exemplo, as variações de potência podem ser normalizadas dos dados resultantes). Em tais implementações, a primeira posição otimizada x_3, y_3 pode ser uma posição na qual a potência total nos guias de ondas é maximizada.

[00227] Se o circuito de controle 4-230 determinar (ato 4-340) que uma primeira posição otimizada x_3, y_3 não foi encontrada, o circuito de controle pode continuar operando as bobinas da voz 3-340 da placa da fonte pulsada 1-110 para executar (ato 4-330) uma varredura x-y do feixe laser pulsado na vizinhança do acoplador de grade 1-310. Se uma primeira posição de acoplamento otimizada for encontrada, então o circuito de controle 4-230 pode manter (ato 4-345) a posição do feixe laser na posição detectada (por exemplo, ao operar as bobinas da voz 3-340 para manter o feixe laser em uma posição fixa detectada pelo

detector de quad 1-320.

[00228] Com a posição de feixe laser pulsado sendo mantida, uma medição no chip bio-optoeletrônico 1-141 pode ser iniciada. Em algumas modalidades, a posição de feixe laser pulsado pode ser mantida com respeito ao detector de quad 1-320 durante uma medição, a qual pode durar por dezenas de minutos, horas, ou mais tempo. Por exemplo, o feedback ativo pode ser empregado para detectar a posição de feixe no acoplador óptico (com o detector de quad 1-320) e manter o feixe laser pulsado na posição detectada (por exemplo, ao operar as bobinas de voz 3-340 para compensar o desvio ou as vibrações no sistema).

[00229] Quando uma medição é iniciada, os níveis da potência óptica nas câmaras de reação também podem ser mantidos (ato 4-370). De acordo com algumas modalidades, a manutenção do nível de potência óptica pode compreender o monitoramento dos níveis de potência do guia de ondas com um ou mais fotodiodos do guia de ondas 1-324 localizados na extremidade de um ou mais guias de ondas, e a compensação das mudanças na potência óptica ao mudar uma quantidade de corrente injetada no diodo laser 2-201 no sistema de laser pulsado 1-110. Tal como descrito acima, a quantidade de corrente injetada pode ser alterada ao mudar a duração do pulso elétrico aplicado ao diodo laser. Desta maneira, as flutuações da potência que devem ocorrer de outra maneira nas câmaras de reação podem ser reduzidas de maneira significativa.

[00230] Em algumas modalidades, o circuito de controle 4-230 pode receber um sinal de final de medição do chip bio-optoeletrônico 1-141 ou do instrumento bioanalítico 1-100 na conclusão de uma medição. Se o circuito de controle não detectar (ato 4-375) um sinal de final de medição, a posição de feixe e os níveis de potência podem ser mantidos. Se o circuito de controle detectar (ato 4-375) um sinal de final

de medição, o processo pode terminar. Em algumas modalidades, a finalização do processo pode compreender a desenerginação da placa da fonte pulsada 1-110, das suas bobinas de voz 3-340 e do diodo laser 2-201.

[00231] Várias configurações de um instrumento bioanalítico são possíveis. Algumas configurações exemplificadoras são listadas a seguir.

[00232] (1) Um sistema para identificar espécimes bioquímicos diferentes dentro de uma amostra, em que o sistema compreende um instrumento portátil que contém: um diodo laser configurado para operar a um único comprimento de onda característico; um circuito de impulsão conectado ao diodo laser que faz com que o diodo laser emita um feixe de pulsos ópticos que têm um único comprimento de onda característico; um receptáculo de chip adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado que compreende um chip bio-optoeletrônico que inclui uma pluralidade de pixels de análise de amostra, em que o receptáculo de chip inclui uma primeira pluralidade de contatos que conectam eletricamente a uma segunda pluralidade de contatos no chip bio-optoeletrônico acondicionado de modo a receber uma pluralidade de sinais elétricos gerados pela pluralidade de pixels de análise de amostra; e um conjunto de direcionamento de feixe adaptado para direcionar o feixe de pulsos ópticos do diodo laser ao chip bio-optoeletrônico acondicionado e para manter automaticamente o alinhamento do feixe de pulsos ópticos a um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico.

[00233] (2) O sistema da configuração 1, em que o instrumento portátil é configurado para receber três sinais eletrônicos diferentes de cada pixel de análise de amostra da pluralidade de pixels de análise de amostra que distinguem três espécimes bioquímicos diferentes em resposta à excitação dos fluoróforos ligados aos três espécimes

bioquímicos diferentes e excitados apenas com os pulsos ópticos que têm o único comprimento de onda característico.

[00234] (3) O sistema da configuração 2, em que os três espécimes bioquímicos diferentes são três espécimes bioquímicos diferentes selecionados do grupo de: nucleotídeos e análogos de nucleotídeos.

[00235] (4) O sistema de qualquer uma das configurações 1 a 3, em que o único comprimento de onda característico tem um valor entre 505 nm e 535 nm.

[00236] (5) O sistema de qualquer uma das configurações 1 a 4, em que o instrumento portátil pesa não mais do que três quilogramas.

[00237] (6) O sistema de qualquer uma das configurações 1 a 5, em que o instrumento portátil tem um comprimento máximo da borda não maior do que 25 centímetros.

[00238] (7) O sistema de qualquer uma das configurações 1 a 6, em que o conjunto de direcionamento de feixe provê uma estabilidade da posição de feixe no acoplador óptico de não mais do que um mícron de desvio por um período tão longo quanto duas horas.

[00239] (8) O sistema de qualquer uma das configurações 1 a 7, em que o instrumento portátil compreende uma estrutura de alinhamento na qual um rebaixo para o receptáculo de chip é formado.

[00240] (9) O sistema da configuração (8), em que a estrutura de alinhamento inclui elementos que registram e alinham o conjunto de direcionamento de feixe, o chip bio-optoeletrônico acondicionado, e componentes ópticos intermediários à estrutura de alinhamento e a um trajeto de feixe óptico que se estende do diodo laser ao chip bio-optoeletrônico acondicionado.

[00241] (10) Um sistema para identificar espécimes bioquímicos diferentes dentro de uma amostra, em que o sistema compreende um instrumento portátil que contém: um diodo laser configurado para operar a um único comprimento de onda característico; um circuito de

impulsão conectado ao diodo laser que faz com que o diodo laser emita um feixe de pulsos ópticos que têm um único comprimento de onda característico; um receptáculo de chip adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado que compreende um chip bio-optoeletrônico que tem uma pluralidade de câmaras de reação nas quais é contida uma pluralidade de amostras; um conjunto de direcionamento de feixe configurado para direcionar o feixe de pulsos ópticos do diodo laser ao chip bio-optoeletrônico e para manter automaticamente o alinhamento dos pulsos ópticos a um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico, em que o circuito de impulsão é formado em uma placa de circuito impressa e inclui bobinas de voz que ativam componentes ópticos no conjunto de direcionamento de feixe; e uma estrutura de alinhamento, em que o conjunto de direcionamento de feixe e o chip bio-optoeletrônico acondicionado são alinhados e montados na estrutura de alinhamento.

[00242] (11) Um sistema para identificar espécimes bioquímicos diferentes dentro de uma amostra, em que o sistema compreende um instrumento portátil que contém: um diodo laser configurado para operar a um único comprimento de onda característico; um circuito de impulsão conectado ao diodo laser que faz com que o diodo laser emita um feixe dos pulsos ópticos que têm um único comprimento de onda característico; um receptáculo de chip adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado que compreende um chip bio-optoeletrônico que tem uma pluralidade de câmaras de reação nas quais é contida uma pluralidade de amostras; e um conjunto de direcionamento de feixe e um sistema óptico adaptado para direcionar o feixe de pulsos ópticos do diodo laser ao chip bio-optoeletrônico e para manter automaticamente o alinhamento dos pulsos ópticos a um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico, em que o conjunto de direcionamento de feixe e o sistema óptico incluem três lentes, uma das

quais é tomada e inclinada para mudar uma posição do feixe de pulsos ópticos no chip bio-optoeletrônico.

[00243] (12) Uma placa de circuito impressa suportada em um instrumento, em que a placa de circuito impressa compreende: bobinas de voz arranjadas para agir em ímãs ou em materiais ferromagnéticos posicionados adjacentes à placa de circuito impressa; e um membro de reforço de placa unido a uma ou mais regiões não suportadas da placa de circuito impressa para impedir a oscilação eletromecânica da placa de circuito impressa.

[00244] (13) Um instrumento bioanalítico portátil que compreende: uma estrutura de alinhamento; uma fonte óptica pulsada registrada na estrutura de alinhamento; um receptáculo de chip formado na estrutura de alinhamento e adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado; e um conjunto de direcionamento de feixe registrado na estrutura de alinhamento e adaptado para direcionar um feixe de pulsos ópticos da fonte óptica pulsada ao chip bio-optoeletrônico acondicionado, em que a estrutura de alinhamento forma uma maior parte de pelo menos uma parede envolvente ou no instrumento bioanalítico portátil.

[00245] (14) O instrumento bioanalítico de (13), em que pelo menos uma parede envolvente dissipa o calor gerado dentro do instrumento bioanalítico.

[00246] (15) O instrumento bioanalítico de (13) ou (14), em que pelo menos uma parede envolvente guia ou bloqueia o fluxo de ar forçado dentro do instrumento bioanalítico.

[00247] (16) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (15), em que o instrumento bioanalítico pesa não mais do que três quilogramas.

[00248] (17) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (16), em que o instrumento bioanalítico tem um comprimento máximo

da borda não maior do que 25 centímetros.

[00249] (18) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (17), em que a estrutura de alinhamento compreende uma plataforma de registro à qual a fonte óptica pulsada e o conjunto de direcionamento de feixe são registrados, e também compreende pelo menos um componente óptico montado na plataforma de registro que opera no feixe de pulsos ópticos.

[00250] (19) O instrumento bioanalítico de (18), em que o chip bio-optoeletrônico acondicionado e pelo menos um componente óptico registram em uma primeira superfície da plataforma de registro e a fonte óptica pulsada e o conjunto de direcionamento de feixe registram em uma segunda superfície da plataforma de registro que é oposta à primeira superfície.

[00251] (20) O instrumento bioanalítico de (19), o qual também compreende rebaixos cinemáticos formados na segunda superfície da plataforma de registro, em que o conjunto de direcionamento de feixe é autoalinhado à plataforma de registro através dos rebaixos cinemáticos.

[00252] (21) O instrumento bioanalítico de (18), em que a estrutura de alinhamento inclui paredes ou nervuras de reforço que enrijecem a plataforma de registro.

[00253] (22) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (21), o qual também compreende uma placa de controle de circuito impresso que forma a maior parte de uma parede de uma câmara dentro do instrumento bioanalítico.

[00254] (23) O instrumento bioanalítico de (22), em que a placa de controle de circuito impresso confina uma maior parte de fluxo de ar forçado dentro do instrumento bioanalítico à câmara.

[00255] (24) O instrumento bioanalítico de (22) ou (23), o qual também compreende: um borne térmico posicionado adjacente ao receptáculo de chip e arranjado para conduzir o calor do chip bio-

optoeletrônico acondicionado até a câmara; e um elemento dissipador de calor localizado na câmara e acoplado termicamente ao borne térmico.

[00256] (25) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (22) a (24), o qual também compreende: um elemento de reforço termicamente condutor unido a uma placa de circuito em que a fonte óptica pulsada é montada e arranjada para conduzir o calor da fonte óptica pulsada até a câmara; e um elemento dissipador de calor localizado na câmara e acoplado termicamente ao elemento de reforço termicamente condutor.

[00257] (26) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (22) a (25), o qual também compreende pelo menos uma bateria localizada na câmara.

[00258] (27) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (26), em que a fonte óptica pulsada compreende: uma placa de circuito da fonte pulsada em que um diodo laser é montado; e um circuito de impulsão para o diodo laser formado na placa da fonte pulsada, em que a placa da fonte pulsada é unida diretamente ao conjunto de direcionamento de feixe.

[00259] (28) O instrumento bioanalítico de (27), o qual também compreende sensores indutivos localizados na placa de circuito da fonte pulsada que detectam o movimento de componentes móveis no conjunto de direcionamento de feixe.

[00260] (29) O instrumento bioanalítico de (28), o qual também compreende elementos condutores montados nos componentes móveis no conjunto de direcionamento de feixe que alteram uma indutância dos sensores indutivos enquanto os componentes móveis se movem.

[00261] (30) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (27) a (29), o qual também compreende: uma lente de coleta montada na placa de circuito da fonte pulsada; e duas ou mais bobinas de voz montadas na placa de circuito da fonte pulsada, em que as duas ou mais bobinas

de voz são configuradas para ativar componentes móveis no conjunto de direcionamento de feixe.

[00262] (31) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (30), em que o conjunto de direcionamento de feixe estabiliza o movimento de uma posição do feixe de pulsos ópticos em uma localização do receptáculo de chip até não mais do que um mícron do desvio por um período tão longo quanto duas horas.

[00263] (32) O instrumento bioanalítico de (30) ou (31), o qual também compreende um circuito de controle de feixe configurado para receber sinais de pelo menos um fotodiodo no chip bio-optoeletrônico e para ativar duas ou mais bobinas de voz para posicionar os pulsos ópticos com respeito ao acoplador óptico.

[00264] (33) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (27) a (32), o qual também compreende um elemento de reforço de placa unido à placa de circuito da fonte pulsada que enrijece a placa da fonte pulsada.

[00265] (34) O instrumento bioanalítico de (33), em que o elemento de reforço da placa acopla termicamente a um elemento dissipador de calor.

[00266] (35) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (27) a (34), em que o circuito de impulsão compreende: um circuito gerador de pulsos configurado para produzir pulsos unipolares; e um circuito de impulsão de diodo que envia um pulso elétrico ao diodo laser.

[00267] (36) O instrumento bioanalítico de (35), em que o circuito gerador de pulsos compreende uma porta lógica configurada para receber sinais de sincronismo diferencial e para emitir os pulsos unipolares.

[00268] (37) O instrumento bioanalítico de (35) ou (36), em que o circuito de impulsão de diodo compreende: um primeiro transistor conectado como um amplificador de fonte comum e arranjado para

receber os pulsos unipolares do circuito gerador de pulsos; e um segundo transistor conectado como um seguidor da fonte e arranjado para receber uma saída do amplificador de fonte comum.

[00269] (38) O instrumento bioanalítico de (37), em que o primeiro transistor e o segundo transistor são transistores de elevada mobilidade de elétrons.

[00270] (39) O instrumento bioanalítico de (37) ou (38), o qual também compreende um indutor conectado entre um dreno do primeiro transistor e uma fonte de voltagem para o primeiro transistor.

[00271] (40) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (35) a (39), em que o circuito de impulsão de diodo compreende: um transistor de efeito de campo conectado entre um cátodo do diodo laser e um potencial de referência; um indutor e um resistor conectados em série entre um ânodo e o cátodo do diodo laser; e um capacitor conectado entre o ânodo e o potencial de referência.

[00272] (41) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (37) a (40), em que o circuito de impulsão de diodo faz com que o diodo laser emita um pulso óptico que tem em média um valor meio máximo de largura total entre 40 ps e 250 ps em resposta à aplicação de um pulso unipolar dos pulsos unipolares a uma porta do transistor de efeito de campo.

[00273] (42) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (35) a (41), em que o circuito de impulsão de diodo faz com que o diodo laser emita o pulso óptico de maneira tal que uma intensidade do pulso é reduzida por não menos do que 40 dB por no máximo 600 ps de um valor de pico do pulso óptico.

[00274] (43) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (42), em que o conjunto de direcionamento de feixe compreende: uma lente; e um eixo cardam que suporta e gira a lente em torno de dois eixos para transladar lateralmente um feixe que passa através da lente.

[00275] (44) O instrumento bioanalítico de qualquer uma de (13) a (43), o qual também compreende: uma primeira lente montada adjacente à fonte óptica pulsada; uma segunda lente montada em um componente móvel do conjunto de direcionamento de feixe; e uma terceira lente arranjada para focalizar um feixe da segunda lente em um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico.

[00276] (45) O instrumento bioanalítico de (44), em que a primeira lente, a segunda lente e a terceira lente são as únicas lentes localizadas entre a fonte óptica pulsada e o receptáculo de chip.

[00277] (46) O instrumento bioanalítico de (44) ou (45), em que a primeira lente, a segunda lente e a terceiro lente produzem um feixe ampliado na localização do acoplador óptico de um feixe emitido em uma face de emissão do diodo laser, em que um fator da ampliação para o feixe ampliado fica entre 10 e 30.

[00278] (47) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (44) a (46), em que a primeira lente, a segunda lente e a terceira lente produzem um feixe elíptico na localização do acoplador óptico.

[00279] (48) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (47), em que o instrumento bioanalítico é configurado para processar os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico acondicionado para determinar as informações sobre o DNA.

[00280] (49) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (47), em que o instrumento bioanalítico é configurado para processar os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico acondicionado para determinar as informações sobre uma ou mais proteínas.

[00281] (50) O instrumento bioanalítico de qualquer um de (13) a (47), em que o instrumento bioanalítico é configurado para processar os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico acondicionado para determinar as informações sobre pelo menos uma reação metabólica.

V. Conclusão

[00282] Tendo desse modo sido descritos vários aspectos de várias modalidades de um instrumento bioanalítico portátil, deve ser apreciado que várias alterações, modificações e melhorias irão ocorrerão prontamente aos elementos versados na técnica. Tais alterações, modificações e melhorias devem fazer parte desta divulgação, e devem ficar dentro de caráter e âmbito da invenção. Embora os presentes ensinamentos tenham sido descritos em conjunto com várias modalidades e exemplos, não se pretende que os presentes ensinamentos sejam limitados a tais modalidades ou exemplos. Pelo contrário, os presentes ensinamentos abrangem várias alternativas, modificações e equivalentes, tal como será apreciado pelos elementos versados no estado da técnica.

[00283] Embora várias modalidades da invenção tenham sido descritas e ilustradas, os elementos normalmente versados no estado da técnica irão vislumbrar prontamente uma variedade de outros meios e/ou estruturas para executar a função e/ou obter os resultados e/ou uma ou mais das vantagens descritas, e cada uma de tais variações e/ou modificações é considerada como enquadrada dentro do âmbito das modalidades da invenção descritas. De modo mais geral, os elementos versados na técnica irão apreciar prontamente que todos os parâmetros, dimensões, materiais e configurações descritos se prestam como exemplos e que os parâmetros, as dimensões, os materiais e/ou as configurações reais irão depender da aplicação ou das aplicações específicas para as quais os ensinamentos de invenção são usados. Os elementos versados na técnica irão reconhecer, ou poderão verificar ao usar não mais do que a experimentação rotineira, muitos equivalentes às modalidades da invenção específicas descritas. Portanto, deve ser compreendido que as modalidades acima são apresentadas apenas a título de exemplo e que, dentro do âmbito das reivindicações anexas e seus equivalentes, as modalidades da invenção podem ser praticadas

de outra maneira que não tal como especificamente descrito e reivindicado. As modalidades da invenção da presente divulgação podem ser dirigidas a cada característica, sistema, atualização do sistema e/ou método individuais descritos. Além disso, qualquer combinação de dois ou mais de tais características, sistemas e/ou métodos, se tais características, sistemas, atualização do sistema e/ou métodos não forem mutuamente inconsistentes, é incluída dentro do âmbito da invenção da presente divulgação.

[00284] Além disso, embora algumas vantagens da presente invenção possam ser indicadas, deve ser apreciado que nem toda modalidade da invenção irá incluir cada vantagem descrita. Algumas modalidades podem não implementar quaisquer características descritas como vantajosas. Por conseguinte, a descrição acima e os desenhos são apenas a título de exemplo.

[00285] Toda a literatura e materiais similares citados no presente pedido de patente, incluindo, mas sem ficar a eles limitados, patentes, pedidos de patente, artigos, livros, tratados, e páginas da Web, independentemente do formato de tal literatura e materiais similares, são incorporados expressa pela referência em sua totalidade. No caso em que um ou mais da literatura e materiais similares incorporados diferem de ou são contraditórios ao presente pedido de patente, incluindo, mas sem ficar a eles limitados, os termos definidos, o uso dos termos, as técnicas descritas, ou outros ainda, o presente pedido de patente prevalece.

[00286] Os títulos das seções usados se prestam apenas a finalidades organizacionais e não devem ser interpretados como limitadores do objeto descrito de nenhuma maneira.

[00287] Além disso, a tecnologia descrita pode ser incorporada como um método, do qual pelo menos um exemplo foi fornecido. Os atos executados como parte do método podem ser ordenados em qualquer

maneira apropriada. Por conseguinte, modalidades podem ser construídas nas quais os atos são executados em uma ordem diferente do que aquela ilustrada, o que pode incluir a execução de alguns atos simultaneamente, mesmo que sejam mostrados como atos sequenciais em modalidades ilustrativas.

[00288] Todas as definições, tal como definido e usado, devem ser compreendidas como prevalecentes em relação a definições de dicionários, definições nos documentos incorporados a título de referência, e/ou significados ordinários dos termos definidos.

[00289] Os valores numéricos e as faixas podem ser descritos no relatório descritivo e nas reivindicações como valores ou faixas aproximados ou exatos. Por exemplo, em alguns casos os termos "cerca de", "aproximadamente" e "substancialmente" podem ser usados em referência a um valor. Tais referências se prestam a abranger o valor referenciado, bem como as variações mais ou menos razoáveis do valor. Por exemplo, uma expressão "entre cerca de 10 e cerca de 20" se presta a significar "entre exatamente 10 e exatamente 20" em algumas modalidades, bem como "entre 10% ± δ1 e 20 ± δ2" em algumas modalidades. A quantidade de variação δ1, δ2 para um valor pode ser menor do que 5% do valor em algumas modalidades, menor do que 10% do valor em algumas modalidades, e ainda menor do que 20% do valor em algumas modalidades. Nas modalidades onde uma grande gama de valores é fornecida, por exemplo, uma faixa que inclui duas ou mais ordens de magnitude, a quantidade de variação de δ1, δ2 para um valor pode ser tão elevada quanto 50%. Por exemplo, se uma faixa operável se estender de 2 a 200, "cerca de 80" pode abranger valores entre 40 e 120 e a faixa pode ser tão grande quanto entre 1 e 300. Quando os valores exatos são pretendidos, é usado o termo "exatamente", por exemplo, "entre exatamente 2 e exatamente 200".

[00290] O termo "adjacente" pode se referir a dois elementos

arranjados dentro de bastante proximidade um do outro (por exemplo, dentro de uma distância que é menor do que cerca de um quinto de uma dimensão transversal ou vertical de um maior dos dois elementos). Em alguns casos pode haver estruturas ou camadas intermediárias entre elementos adjacentes. Em alguns casos os elementos adjacentes podem ser imediatamente adjacentes um ao outro sem nenhuma estrutura ou elementos intermediários.

[00291] Os artigos indefinidos "um" e "um", tal como usado no relatório descritivo e nas reivindicações, a menos que esteja indicado claramente de alguma outra maneira, devem ser compreendidos com significando "pelo menos um".

[00292] A expressão "e/ou", tal como usado no relatório descritivo e nas reivindicações, deve ser compreendida como significando "qualquer um ou ambos" os elementos assim unidos, isto é, os elementos que estão conjuntamente presentes em alguns casos e não conjuntamente presentes em outros casos. Os múltiplos elementos listados com "e/ou" devem ser interpretados da mesma forma, isto é, "um ou mais" dos elementos assim unidos. Outros elementos podem estar opcionalmente presentes com exceção dos elementos identificados especificamente pela cláusula "e/ou", quer estejam ou não relacionados àqueles elementos identificados especificamente. Desse modo, como um exemplo não limitador, uma referência a "A e/ou B", quando usado em conjunto com a linguagem de sentido aberto tal como "compreende", pode se referir, em uma modalidade, apenas a A (incluindo opcionalmente elementos com exceção de B); em uma outra modalidade, apenas B (opcionalmente incluindo elementos com exceção de A); em ainda uma outra modalidade, A e B (incluindo opcionalmente outros elementos); etc.

[00293] Tal como usado no relatório descritivo e nas reivindicações, "ou" deve ser compreendido como tendo o mesmo significado que

"e/ou" tal como definido acima. Por exemplo, ao separar itens em uma lista, "ou" ou "e/ou" será interpretado como sendo inclusivo, isto é, a inclusão de pelo menos um, mas também incluindo mais de um, de um número ou lista de elementos e, opcionalmente, itens não listados adicionais. Somente os termos indicados claramente ao contrário, tais como "somente um de" ou "exatamente um de" ou, quando usados nas reivindicações, "consistindo", irão se referir à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos. De modo gral, o termo "ou" tal como usado será interpretado somente como indicativo de alternativas exclusivas (isto é, "um ou outro, mas não ambos") quando precedido por termos de exclusividade tais como "qualquer um de", "um de", "somente um de", ou "exatamente um de", "que consiste essencialmente em", quando usado nas reivindicações, terá seu significado ordinário tal como usado no campo da legislação de patentes.

[00294] Tal como usado no relatório descritivo e nas reivindicações, a expressão "pelo menos um", em referência a uma lista de um ou mais elementos, deve ser compreendida como se referindo a pelo menos um elemento selecionado de qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, mas não incluindo necessariamente pelo menos um de cada elemento listado especificamente dentro da lista de elementos e não excluindo quaisquer combinações de elementos na lista de elementos. Esta definição também permite que os elementos possam estar opcionalmente presentes, com exceção dos elementos identificados especificamente dentro da lista de elementos aos quais se refere a expressão "pelo menos um", quer sejam ou não relacionados àqueles elementos identificados especificamente. Desse modo, como um exemplo não limitador, "pelo menos um A e B" (ou, de modo equivalente, "pelo menos um de A ou B" ou, de modo equivalente "pelo menos um de A e/ou B") pode se referir, em uma modalidade, a pelo

menos um, opcionalmente incluindo mais de um, A, sem nenhum B presente (e opcionalmente incluindo elementos com exceção de B); em uma outra modalidade, pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, B, sem nenhum A presente (e opcionalmente incluindo elementos com exceção de A); em ainda uma outra modalidade, pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, A, e pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, B (e opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

[00295] Nas reivindicações, bem como no relatório descritivo acima, todas as expressões transicionais tais como "compreende", "inclui", "carrega", "tem", "contém", "envolve", "mantém", "composto de", e outras ainda devem ser compreendidas como sendo de sentido aberto, isto é, devem significar incluindo, mas sem nenhuma limitação. Somente as expressões transicionais "que consiste em" e "que consiste essencialmente em" serão expressões transicionais fechadas semifechadas, respectivamente.

[00296] As reivindicações não devem ser lidas como limitadas à ordem ou elementos descritos, a menos que seja indicado para esse efeito. Deve ser compreendido que várias mudanças na forma e nos detalhes podem ser feitas por um elemento normalmente versado no estado da técnica sem desviar do caráter e âmbito das reivindicações anexas. Todas as modalidades que se enquadram dentro do caráter e do âmbito das reivindicações a seguir e seus equivalentes são reivindicadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Instrumento bioanalítico portátil, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma estrutura de alinhamento;

uma fonte óptica pulsada registrada na estrutura de alinhamento;

um receptáculo de chip formado na estrutura de alinhamento e adaptado para receber um chip bio-optoeletrônico acondicionado; e

um conjunto de direcionamento de feixe registrado na estrutura de alinhamento e adaptado para dirigir um feixe de pulsos ópticos da fonte óptica pulsada ao chip bio-optoeletrônico acondicionado, em que a estrutura de alinhamento forma uma maior parte de pelo menos uma parede envolvente em ou sobre o instrumento bioanalítico portátil.

2. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma parede envolvente dissipa o calor gerado dentro do instrumento bioanalítico.

3. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as guias ou blocos de pelo menos uma parede envolvente forçou o fluxo de ar dentro do instrumento bioanalítico

4. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o instrumento bioanalítico pesa não mais do que três quilogramas.

5. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o instrumento bioanalítico tem um comprimento máximo da borda não maior do que 25 centímetros.

6. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a estrutura de alinhamento compreende uma plataforma de registro à qual a fonte

óptica pulsada e o conjunto de direcionamento de feixe são registrados, e também compreende pelo menos um componente óptico montado na plataforma de registro que opera no feixe de pulsos ópticos.

7. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o chip bio-optoeletrônico acondicionado e pelo menos um componente óptico se registram em uma primeira superfície da plataforma de registro e a fonte óptica pulsada e o conjunto de direcionamento de feixe se registram em uma segunda superfície da plataforma de registro que é oposta à primeira superfície.

8. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que também compreende rebaixos cinemáticos formados na segunda superfície da plataforma de registro, em que o conjunto de direcionamento de feixe se auto alinha à plataforma de registro através dos rebaixos cinemáticos.

9. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a estrutura de alinhamento inclui paredes ou nervuras de reforço que enrijecem a plataforma de registro.

10. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente uma placa de controle de circuito impresso que forma a maior parte de uma parede de uma câmara dentro do instrumento bioanalítico.

11. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a placa de controle de circuito impresso confina uma maior parte de fluxo de ar forçado dentro do instrumento bioanalítico à câmara.

12. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

um borne térmico localizado adjacente ao receptáculo de chip e arranjado para conduzir o calor do chip bio-optoeletrônico

acondicionado para a câmara; e

um elemento dissipador de calor localizado na câmara e acoplado termicamente ao borne térmico.

13. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

um elemento de reforço termicamente condutor unido a uma placa de circuito em que a fonte óptica pulsada é montada e arranjada para conduzir o calor da fonte óptica pulsada para a câmara; e

um elemento dissipador de calor localizado na câmara e acoplado termicamente ao elemento de reforço termicamente condutor.

14. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente pelo menos uma bateria localizada na câmara.

15. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a fonte óptica pulsada compreende:

uma placa de circuito da fonte pulsada em que um diodo laser é montado; e

um circuito de impulsão para o diodo laser formado na placa da fonte pulsada, em que a placa da fonte pulsada é fixada diretamente ao conjunto de direcionamento de feixe.

16. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que também compreende sensores indutivos localizados na placa de circuito da fonte pulsada que detectam o movimento de componentes móveis no conjunto de direcionamento de feixe.

17. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que também compreende elementos condutores montados nos componentes móveis no conjunto de direcionamento de feixe que alteram uma indutância dos sensores

indutivos enquanto os componentes móveis se movem.

18. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

uma lente de coleta montada na placa de circuito da fonte pulsada; e

duas ou mais bobinas da voz montaram à placa de circuito da fonte pulsada, em que os dois ou mais bobinas de voz configuradas para ativar os componentes móveis no conjunto de direcionamento de feixe.

19. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o conjunto de direcionamento de feixe estabiliza o movimento de uma posição do feixe de pulsos ópticos em uma localização do receptáculo de chip até não mais do que um mícron de desvio por um período tão longo quanto duas horas.

20. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um circuito de controle de feixe configurado para receber sinais de pelo menos um fotodiodo no chip bio-optoeletrônico e para ativar as duas ou mais bobinas de voz para posicionar os pulsos ópticos com respeito ao acoplador óptico.

21. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um elemento de reforço de placa unido à placa de circuito da fonte pulsada que enrijece a placa da fonte pulsada.

22. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o elemento de reforço de placa acopla termicamente a um elemento dissipador de calor.

23. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o circuito de impulsão compreende:

um circuito gerador de pulsos configurado para produzir

pulsos unipolares; e

um circuito de impulsão de diodo que envia um pulso elétrico ao diodo laser.

24. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o circuito gerador de pulsos compreende uma porta lógica configurada para receber sinais de sincronismo diferencial e emitir os pulsos unipolares.

25. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o circuito de impulsão de diodo compreende:

um primeiro transistor conectado como um amplificador da fonte comum e arranjado para receber os pulsos unipolares do circuito gerador de pulsos; e

um segundo transistor conectado como um seguidor da fonte e arranjado para receber uma saída do amplificador da fonte comum.

26. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o primeiro transistor e segundo transistor são transistores da elevada mobilidade de elétrons.

27. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um indutor conectado entre um dreno do primeiro o transistor e uma fonte de voltagem para o primeiro transistor.

28. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o circuito de impulsão de diodo compreende:

um transistor de efeito de campo conectado entre um cátodo do diodo laser e um potencial de referência;

um indutor e um resistor conectados em série entre um ânodo e o cátodo do diodo laser; e

um capacitor conectado entre o ânodo e o potencial de

referência.

29. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o circuito de impulsão de diodo faz com que o diodo laser emita um pulso óptico que tem em média um valor meio máximo de largura completa temporal entre 40 picosegundos e 250 picosegundos em resposta à aplicação de um pulso unipolar dos pulsos unipolares a uma porta do transistor de efeito de campo.

30. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o circuito de impulsão de diodo faz com que o diodo laser emita o pulso óptico de maneira tal que uma intensidade do pulso é reduzida em não menos do que 40 dB por no máximo 600 ps de um valor de pico do pulso óptico.

31. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o conjunto de direcionamento de feixe compreende:

uma lente; e

um eixo cardam que suporta e gira a lente em torno de dois eixos para transladar lateralmente um feixe que passa através da lente.

32. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

uma primeira lente montada adjacente à fonte óptica pulsada;

uma segunda lente montada em um componente móvel do conjunto de direcionamento de feixe; e

uma terceira lente arranjada para focalizar um feixe da segunda lente em um acoplador óptico no chip bio-optoeletrônico.

33. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a primeira lente, a segunda lente e a terceira lente são as únicas lentes localizadas entre a fonte óptica

pulsada e o receptáculo de chip.

34. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a primeira lente, a segunda lente e a terceira lente produzem um feixe ampliado na localização do acoplador óptico de um feixe emitido em uma face da emissão do diodo laser, em que um fator de ampliação para o feixe ampliado fica entre 10 e 30.

35. Instrumento bioanalítico de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a primeira lente, a segunda lente e a terceira lente produzem um feixe elíptico na localização do acoplador óptico.

36. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o instrumento bioanalítico é configurado para processar os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico acondicionado para determinar as informações sobre o DNA.

37. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o instrumento bioanalítico é configurado para processar os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico acondicionado para determinar as informações sobre uma ou mais proteínas.

38. Instrumento bioanalítico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o instrumento bioanalítico é configurado para processar os dados recebidos do chip bio-optoeletrônico acondicionado para determinar as informações sobre pelo menos uma reação metabólica.

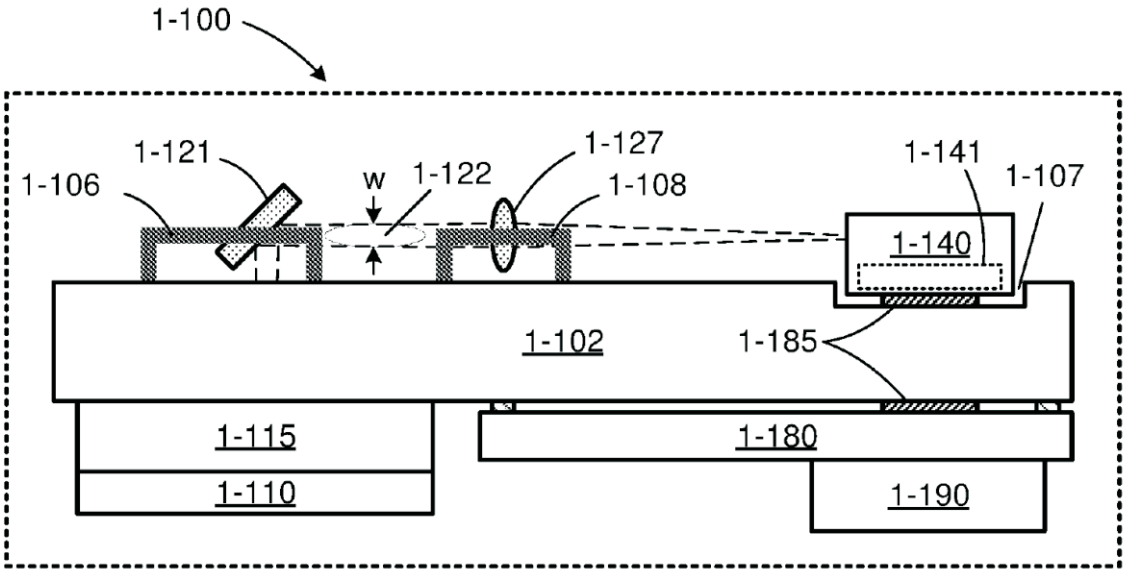

1-100
1-121
1-106
w
1-122
1-127
1-108
1-141
1-107
1-140
1-102
1-185
1-115
1-110
1-180
1-190

FIG. 1-1

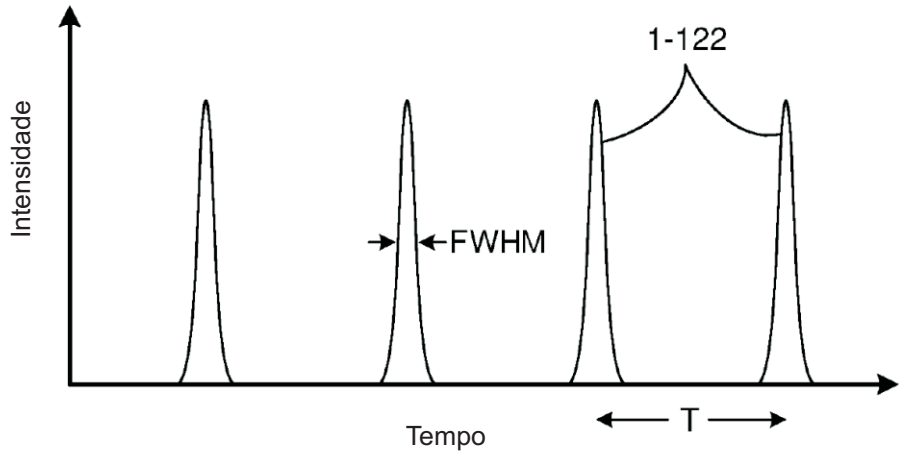

1-122
Intensidade
FWHM
T
Tempo

FIG. 1-2

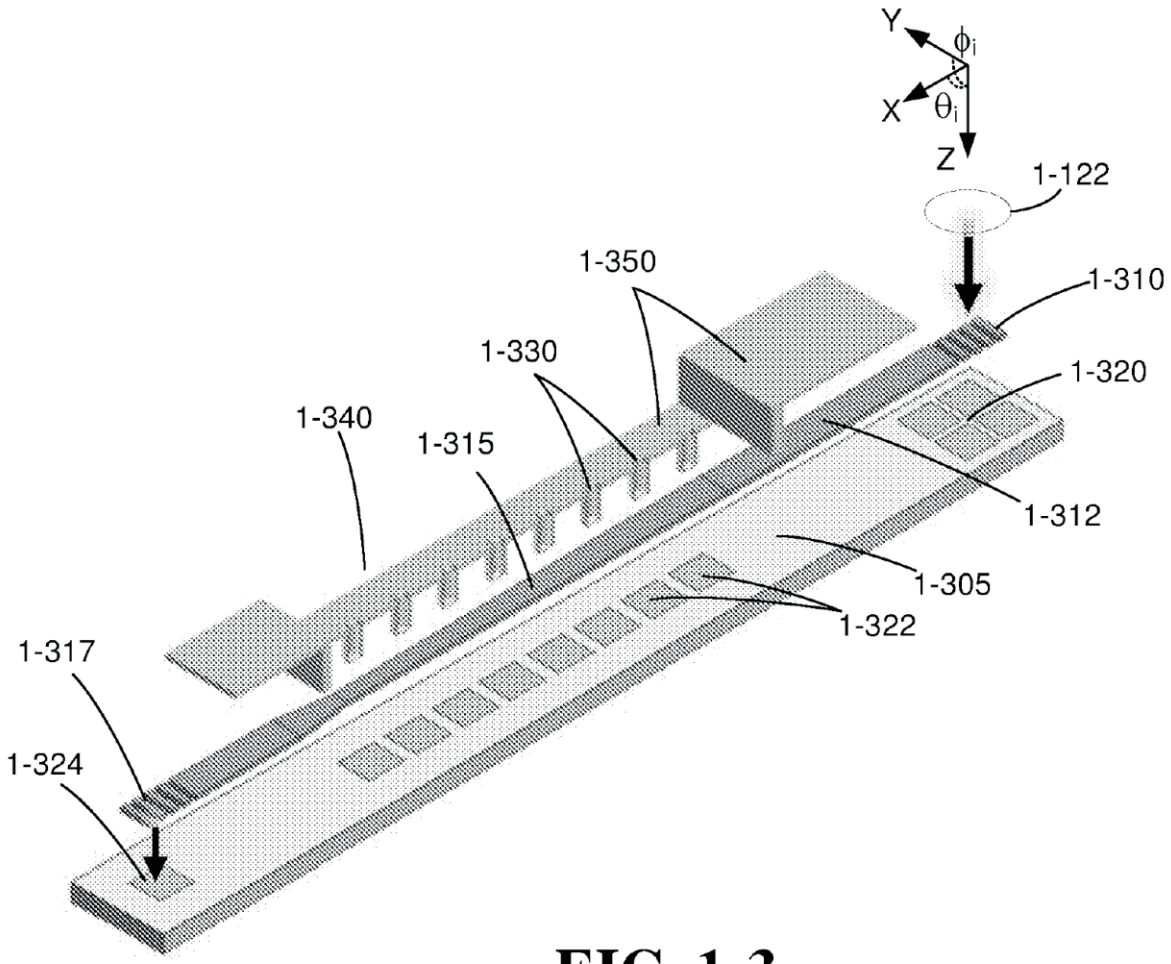

Y
ϕ_i
X
θ_i
Z
1-122
1-350
1-310
1-330
1-320
1-340
1-315
1-312
1-305
1-322
1-317
1-324

FIG. 1-3

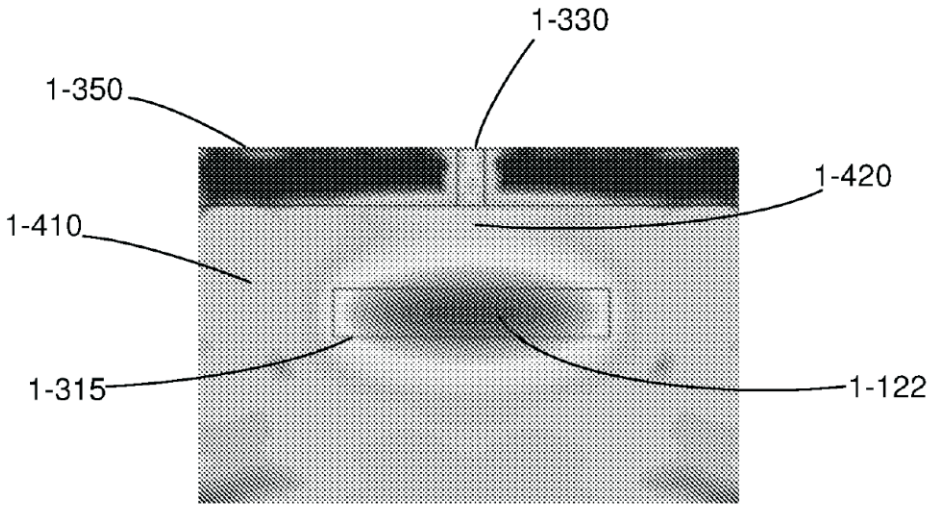

1-330
1-350
1-420
1-410
1-315
1-122

FIG. 1-4

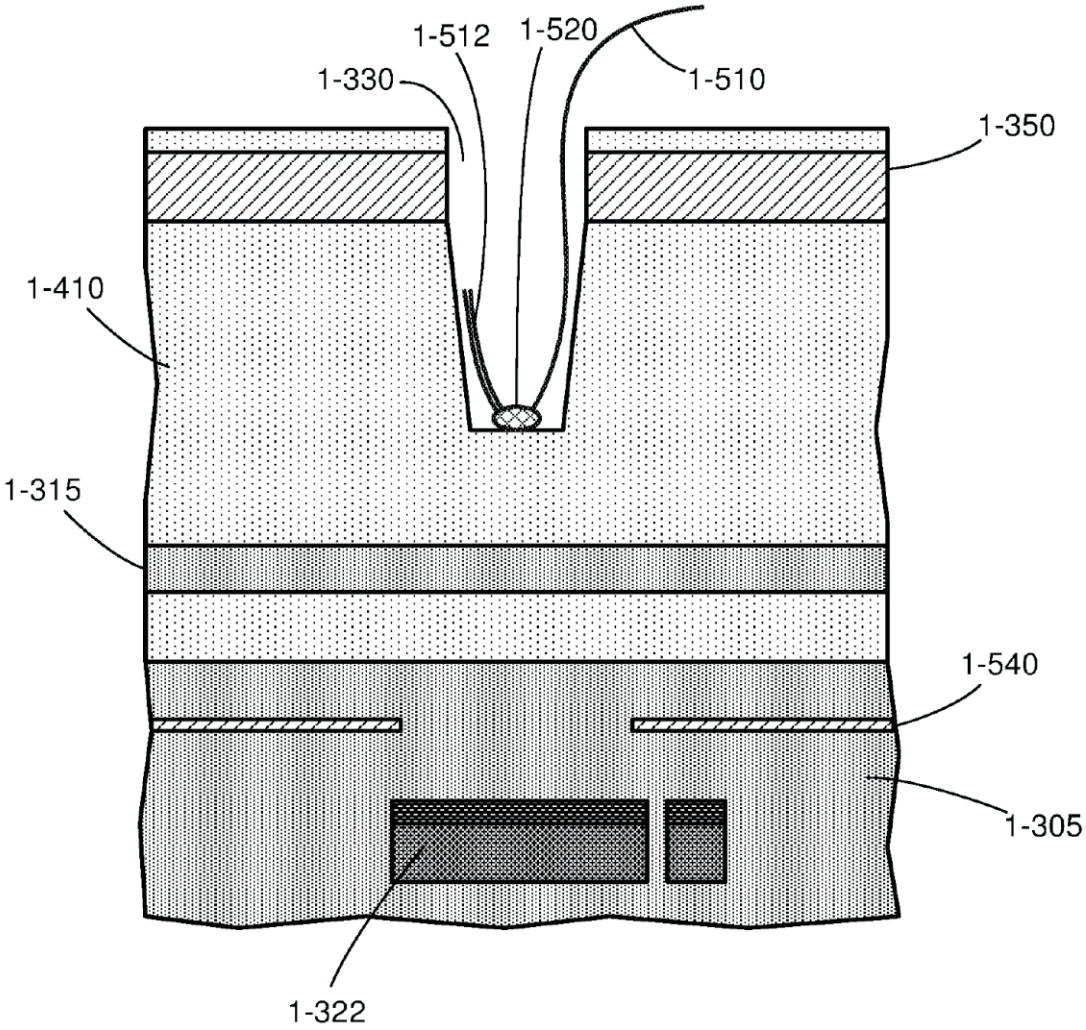

1-512
1-520
1-330
1-510
1-350
1-410
1-315
1-540
1-305
1-322

FIG. 1-5

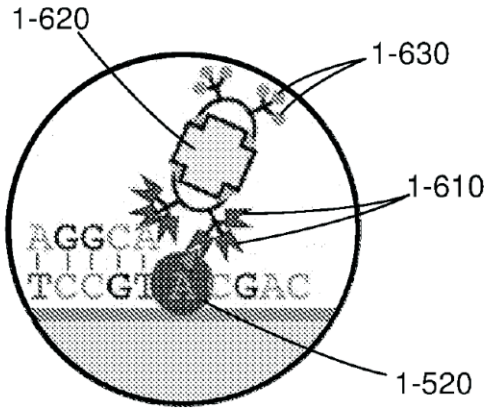

1-620
1-630
1-610
1-520

FIG. 1-6

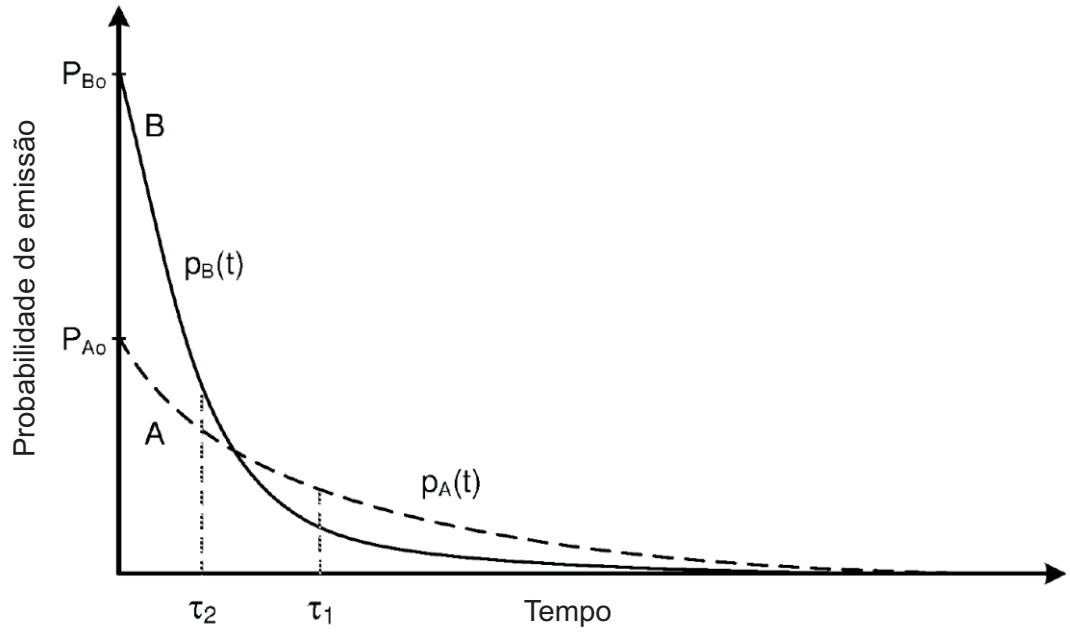

Probabilidade de emissão
P_{Bo}
B
$p_B(t)$
P_{Ao}
A
$p_A(t)$
τ_2
τ_1
Tempo

FIG. 1-7

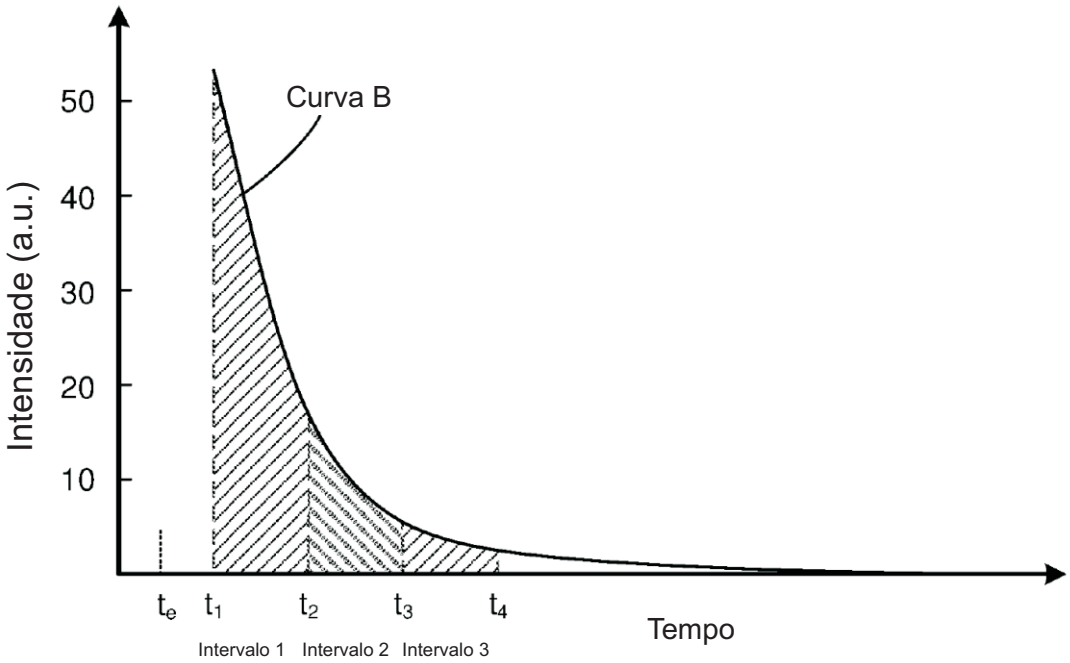

Intensidade (a.u.)
50
40
30
20
10
Curva B
t_e
t_1
t_2
t_3
t_4
Tempo
Intervalo 1
Intervalo 2
Intervalo 3

FIG. 1-8

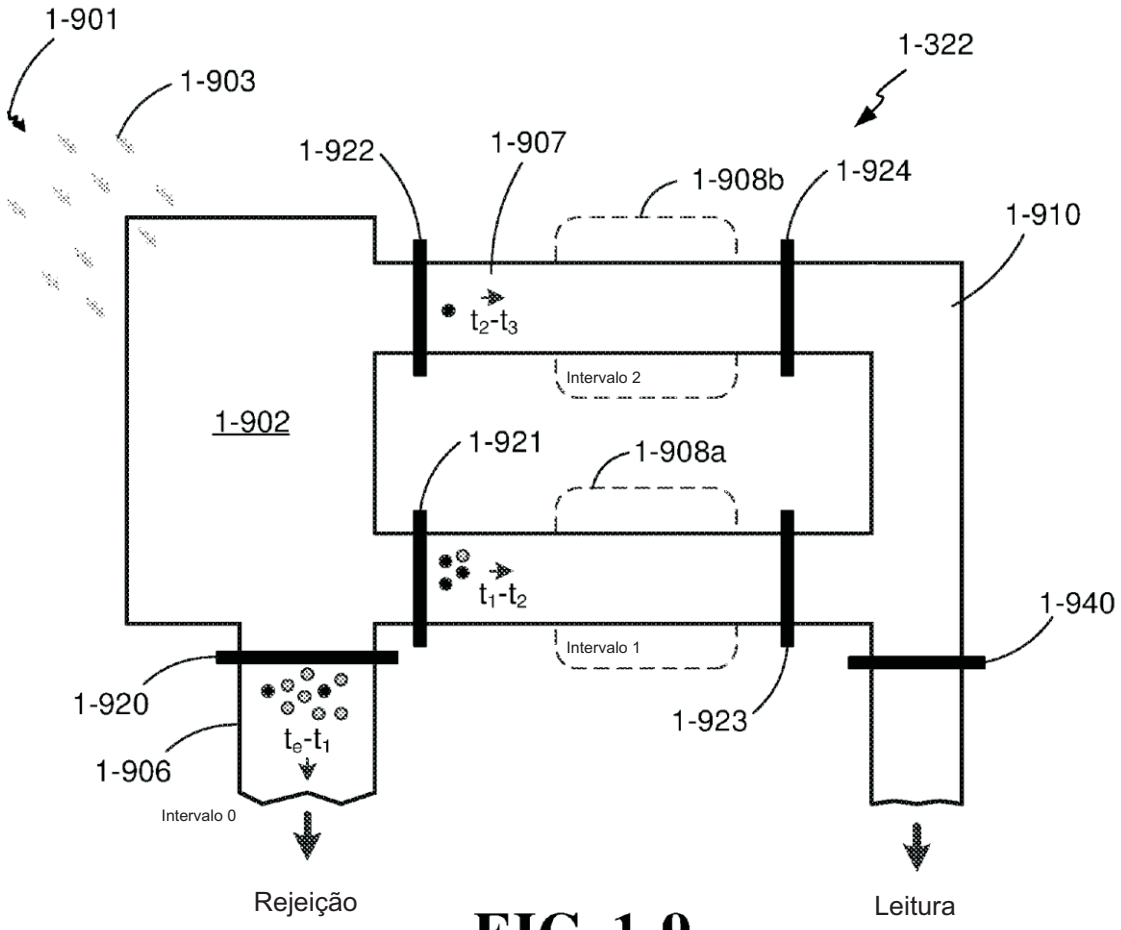


FIG. 1-9

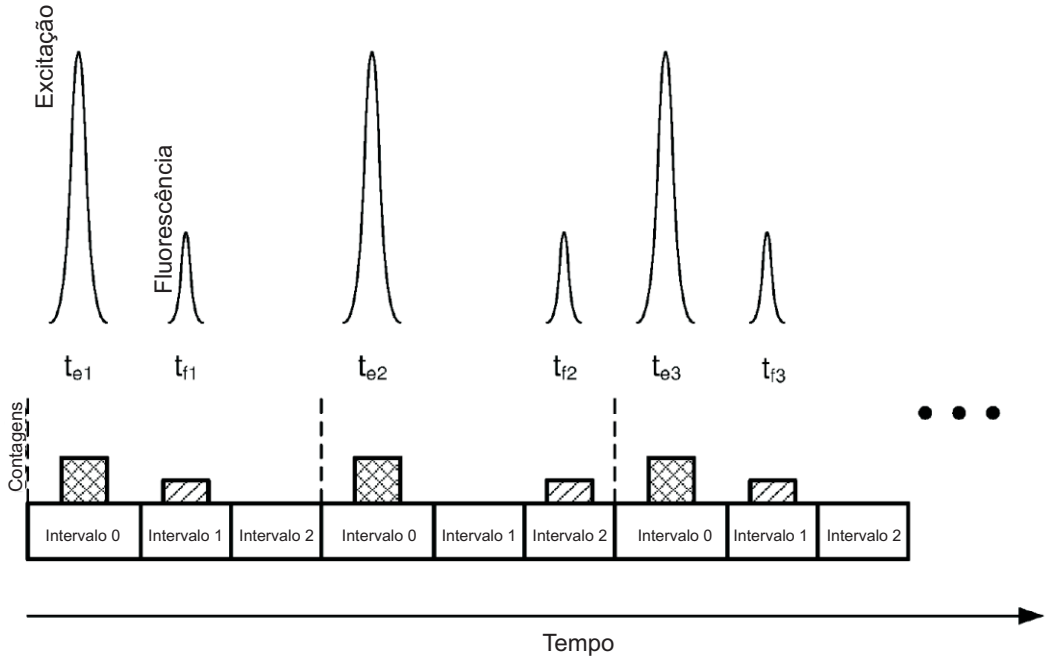


FIG. 1-10A

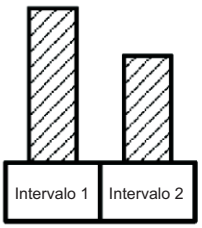


FIG. 1-10B

T

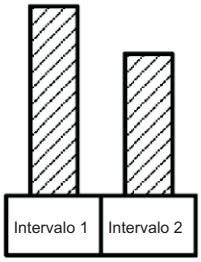


FIG. 1-11A

A

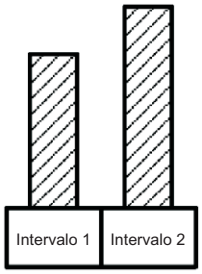


FIG. 1-11B

C

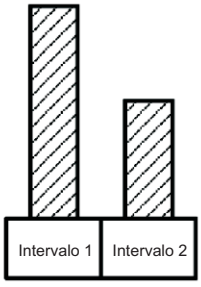


FIG. 1-11C

G

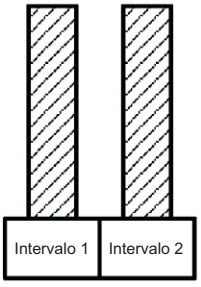


FIG. 1-11D

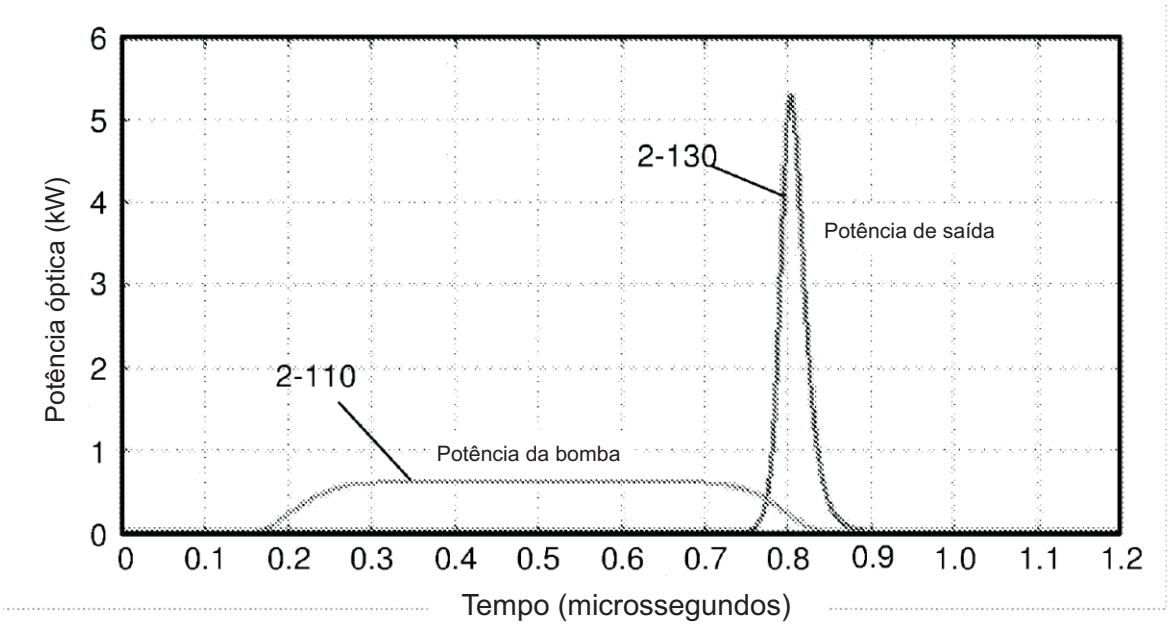


FIG. 2-1A

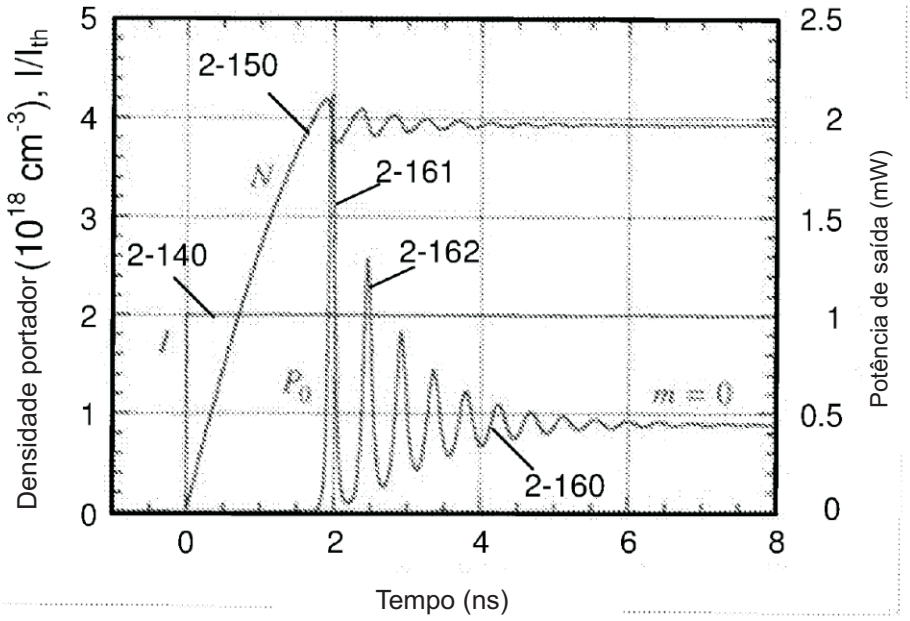


FIG. 2-1B

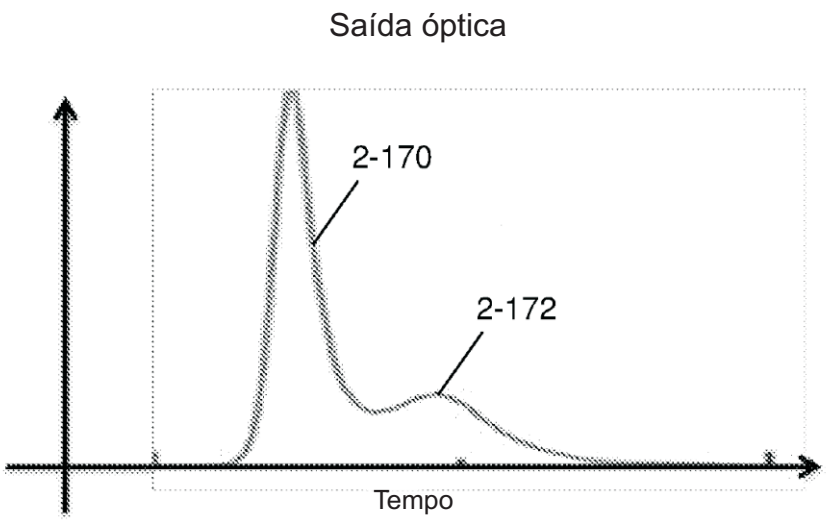


FIG. 2-1C

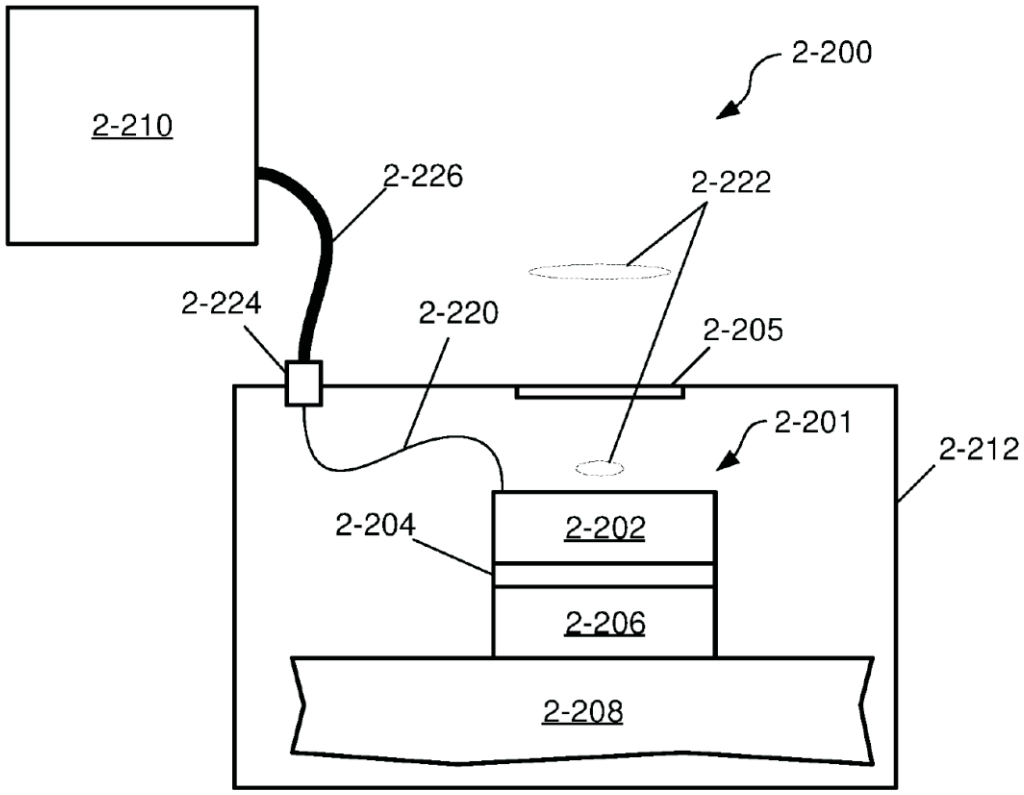


FIG. 2-2A

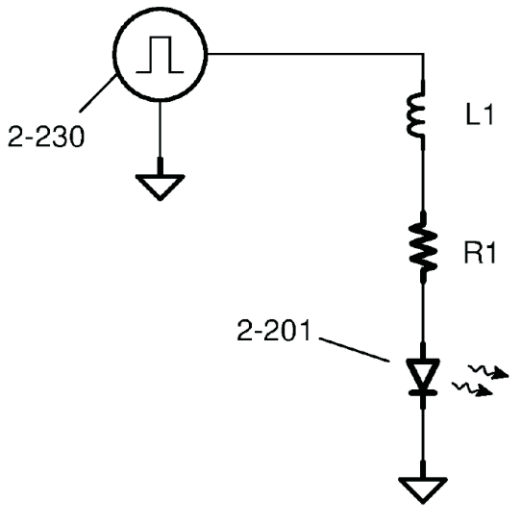


FIG. 2-2B

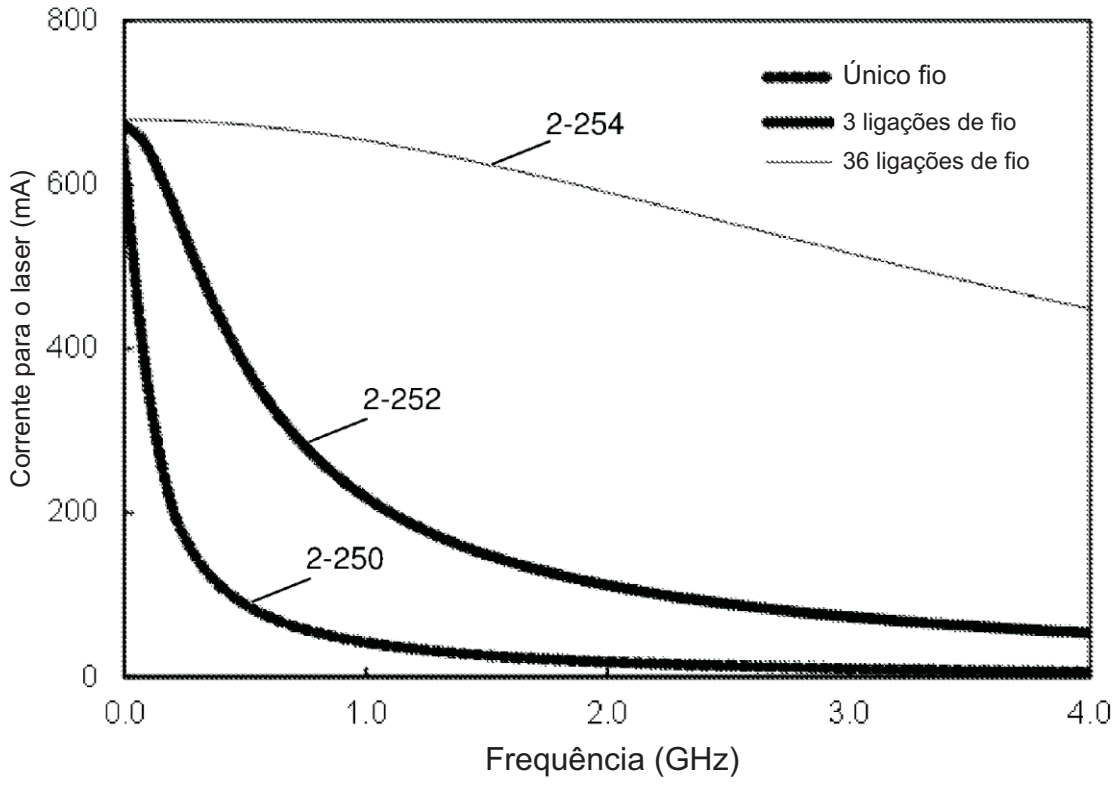


FIG. 2-2C

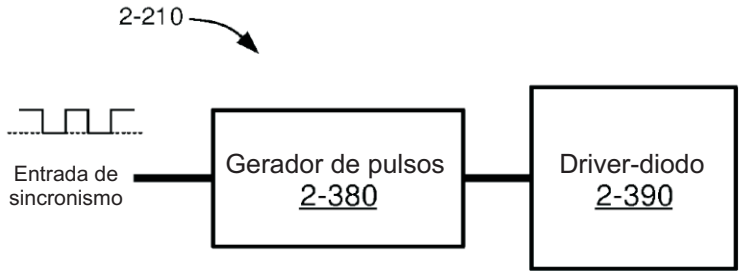


FIG. 2-3

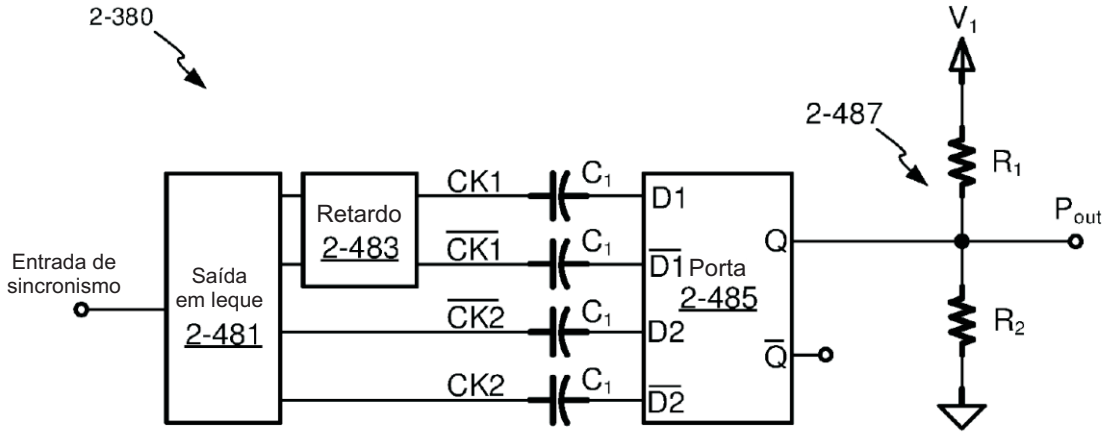


FIG. 2-4A

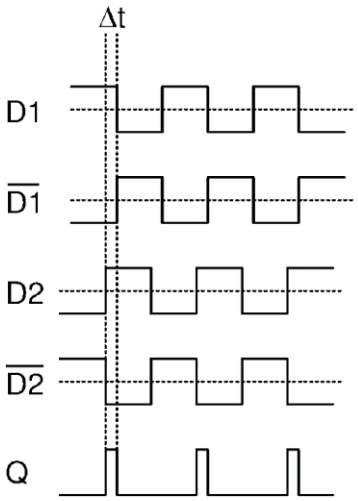


FIG. 2-4B

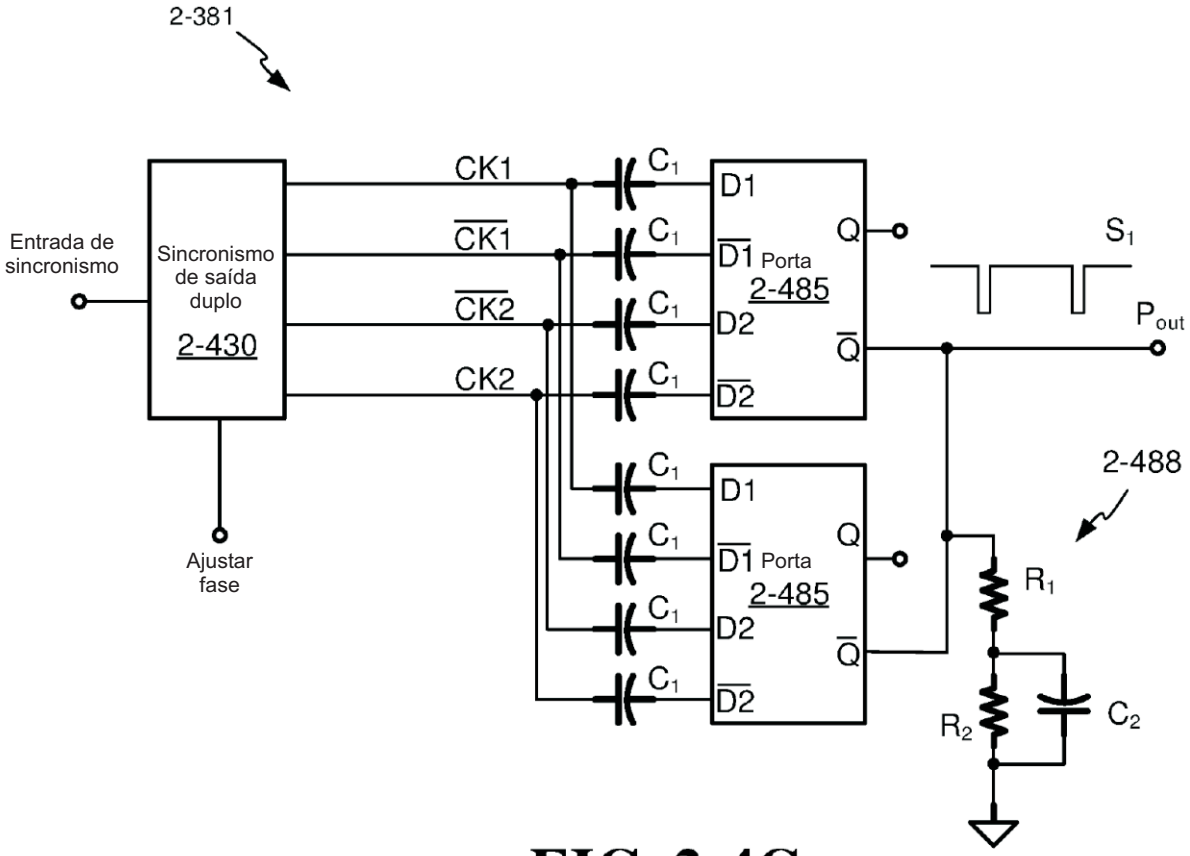


FIG. 2-4C

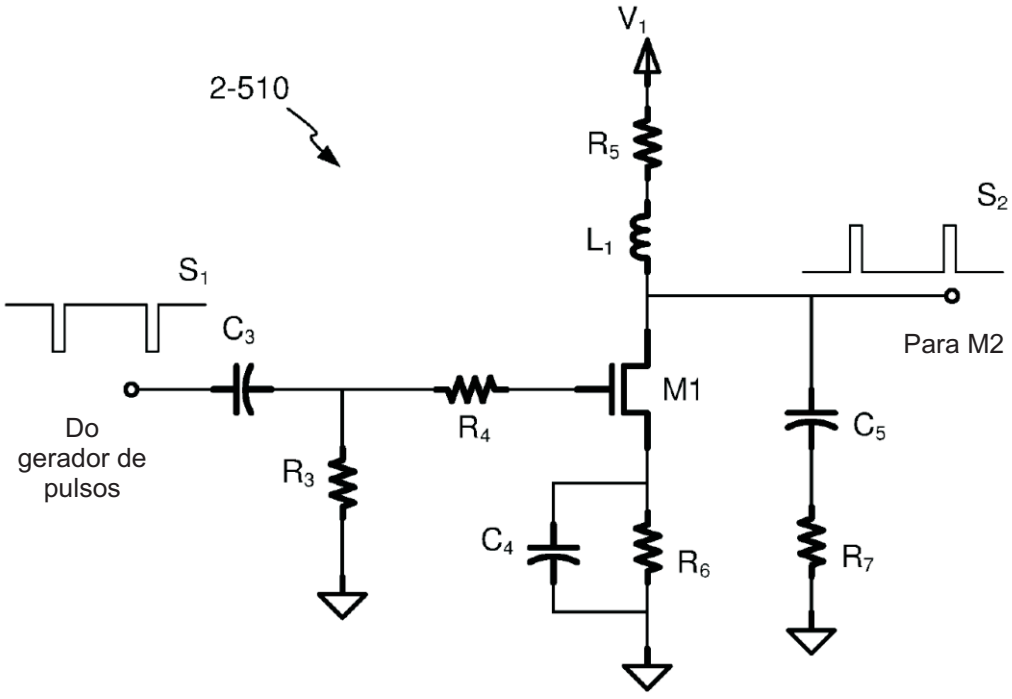


FIG. 2-5A

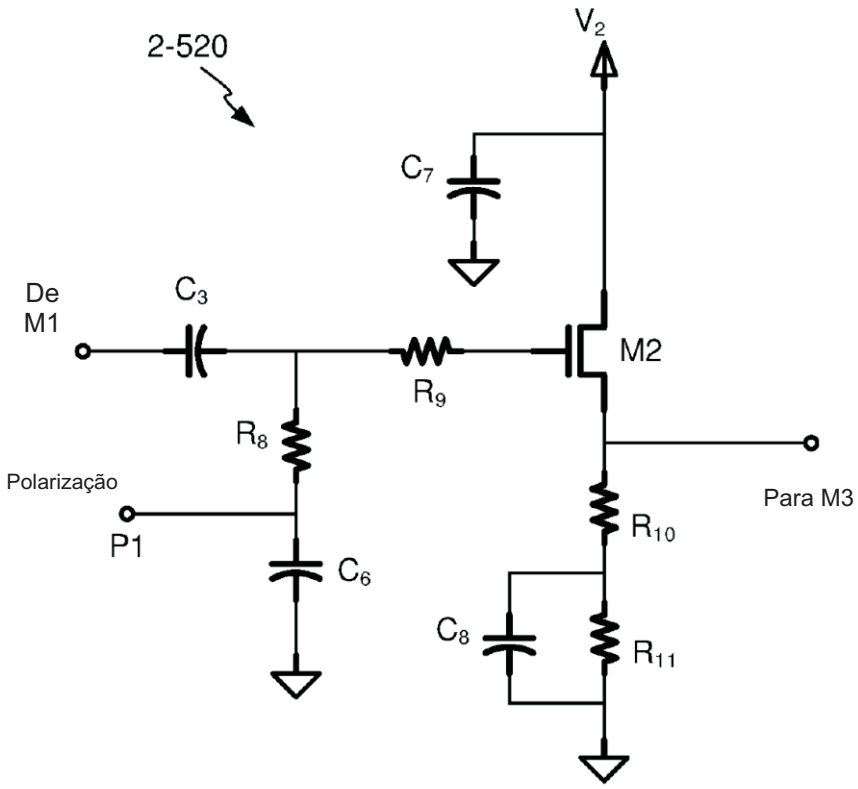


FIG. 2-5B

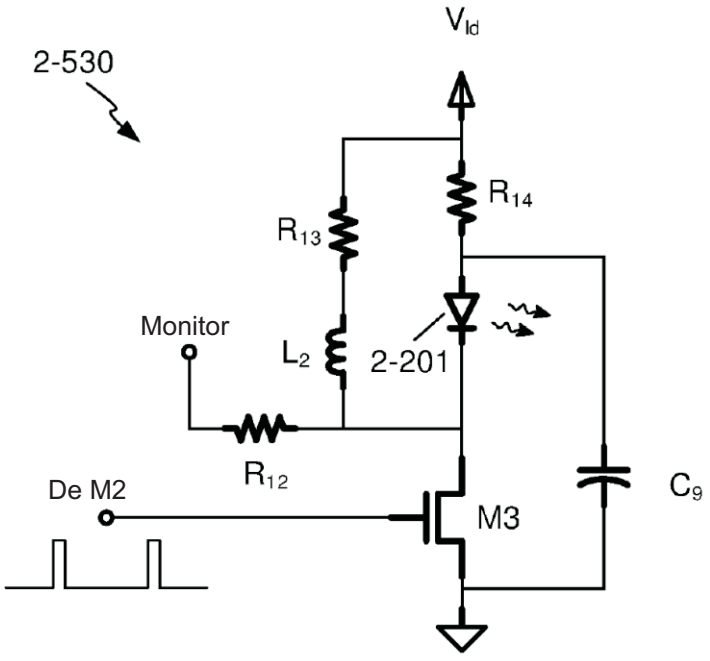


FIG. 2-5C

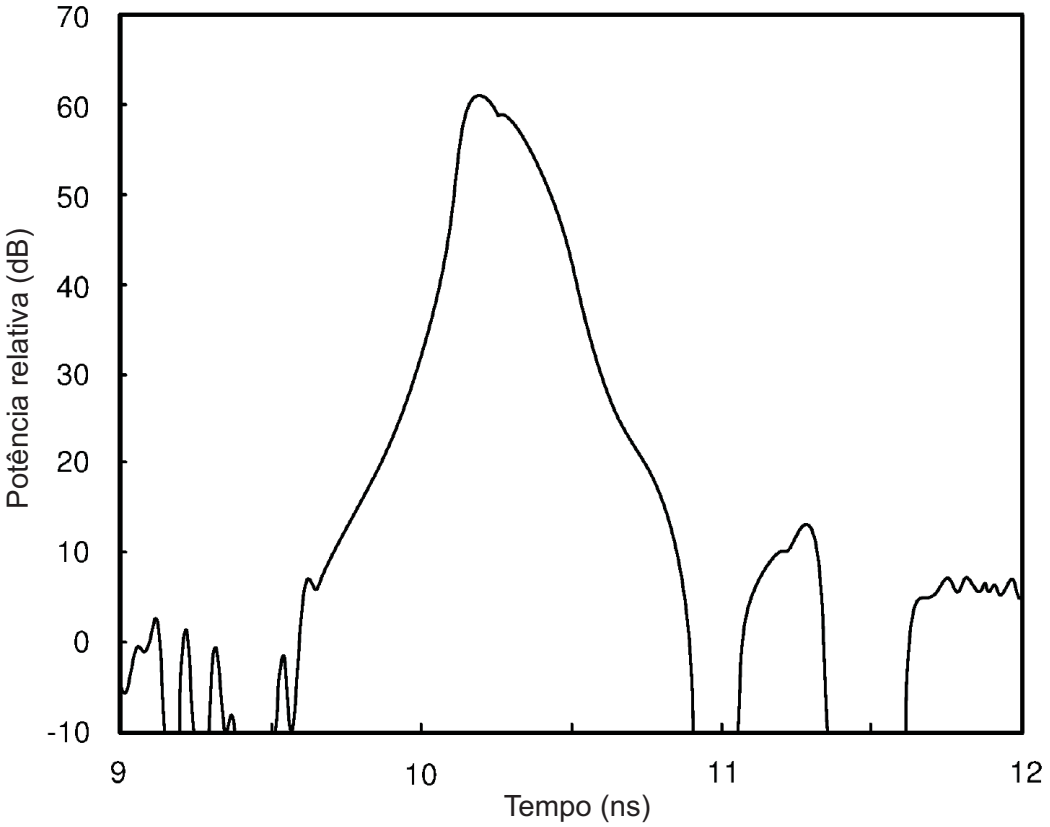


FIG. 2-6

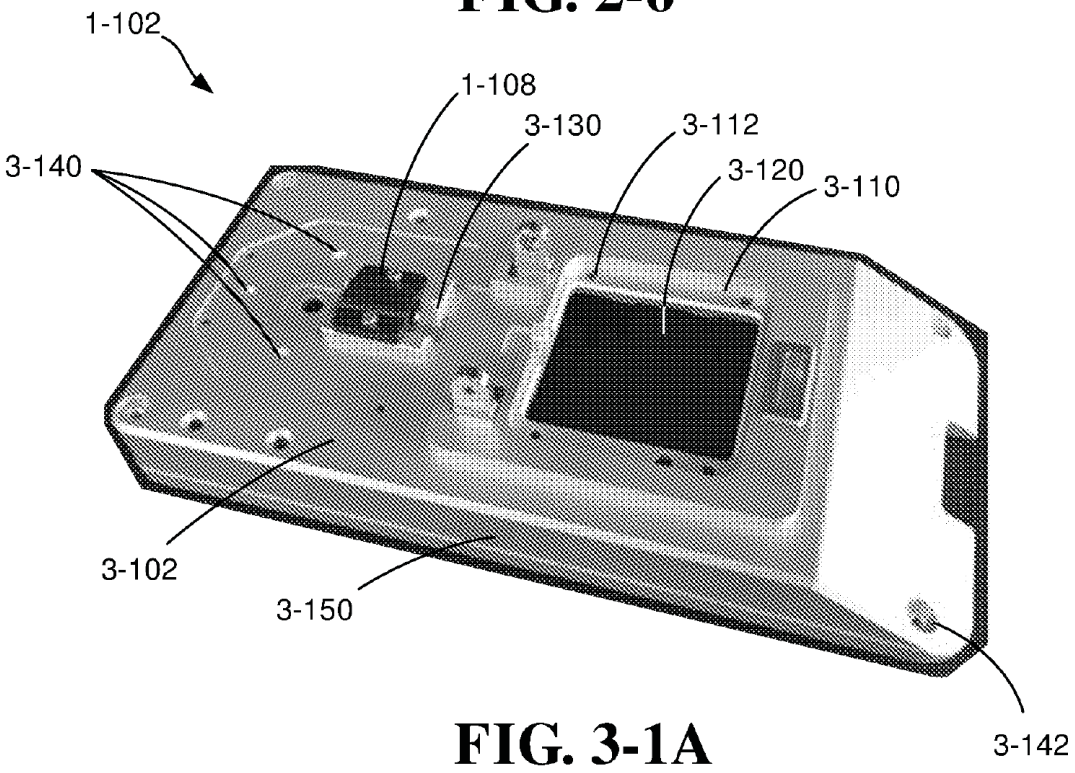


FIG. 3-1A

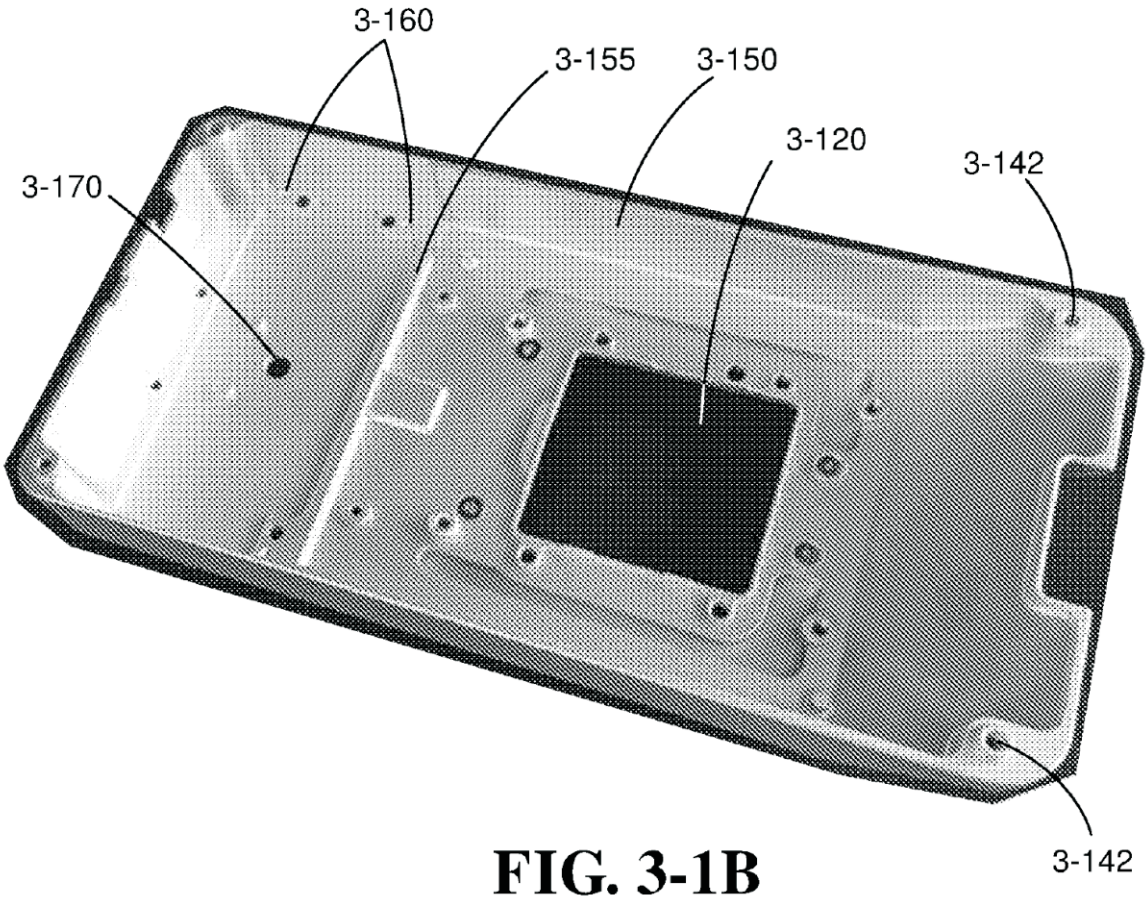


FIG. 3-1B

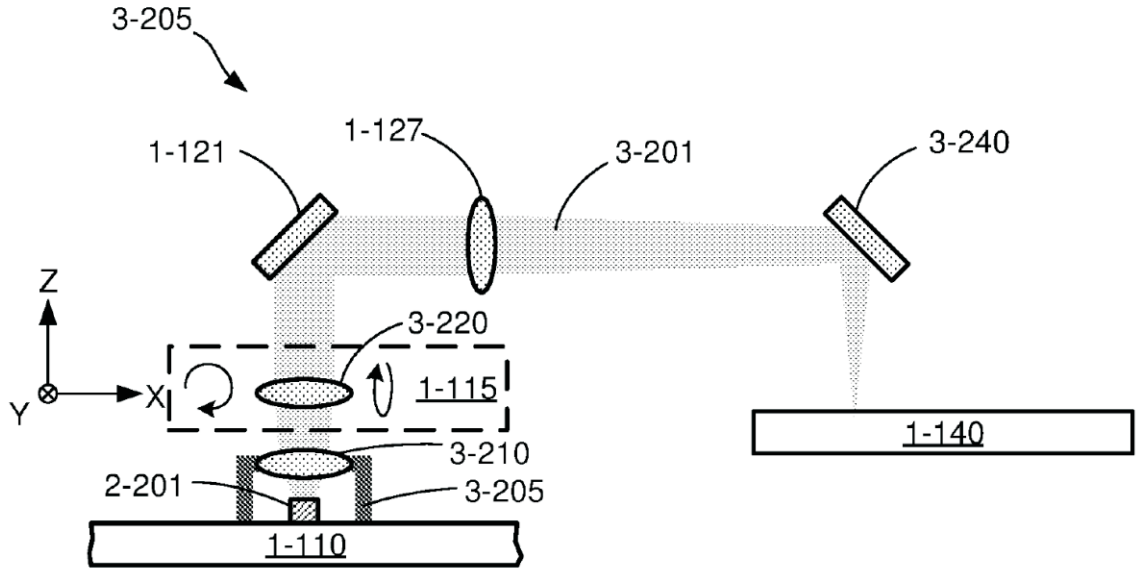


FIG. 3-2A

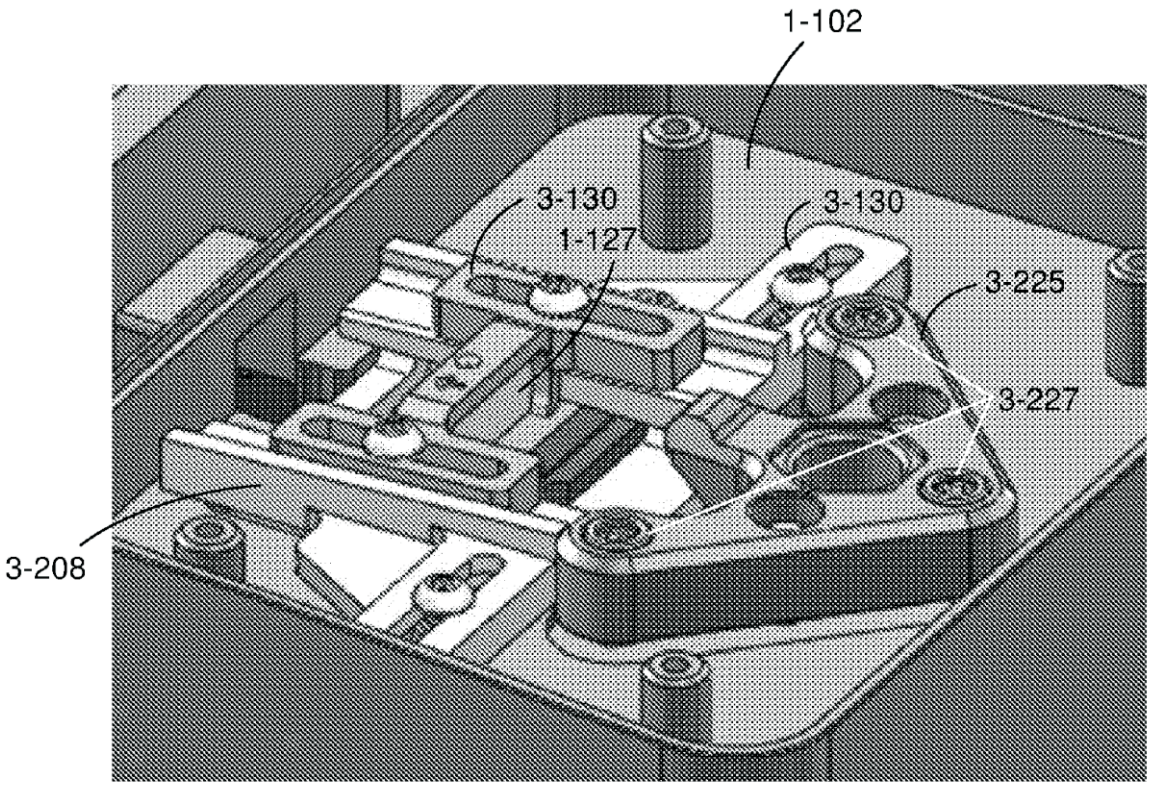


FIG. 3-2B

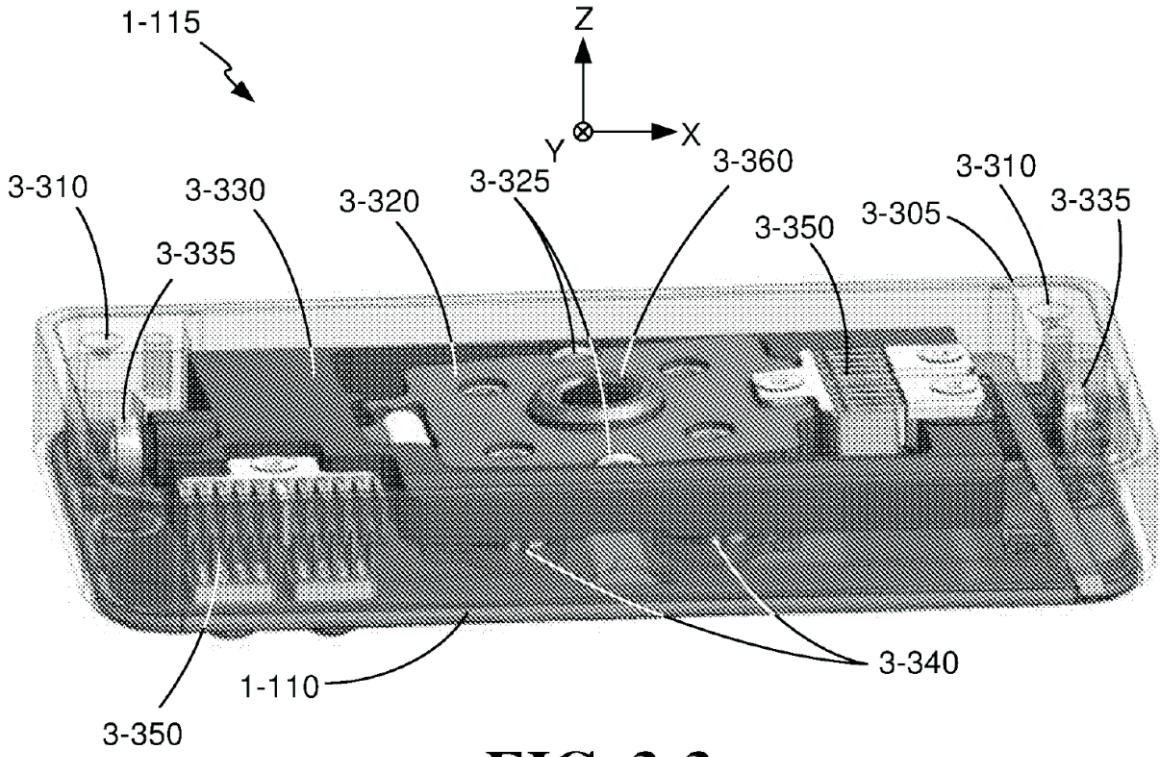


FIG. 3-3

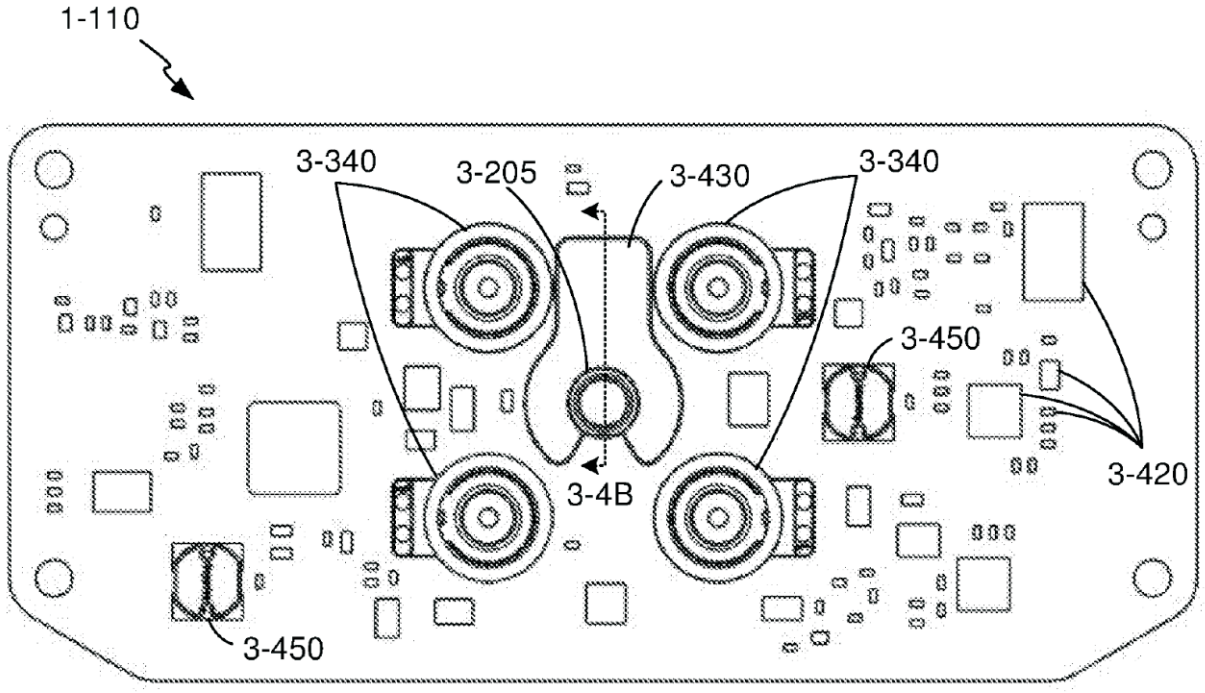


FIG. 3-4A

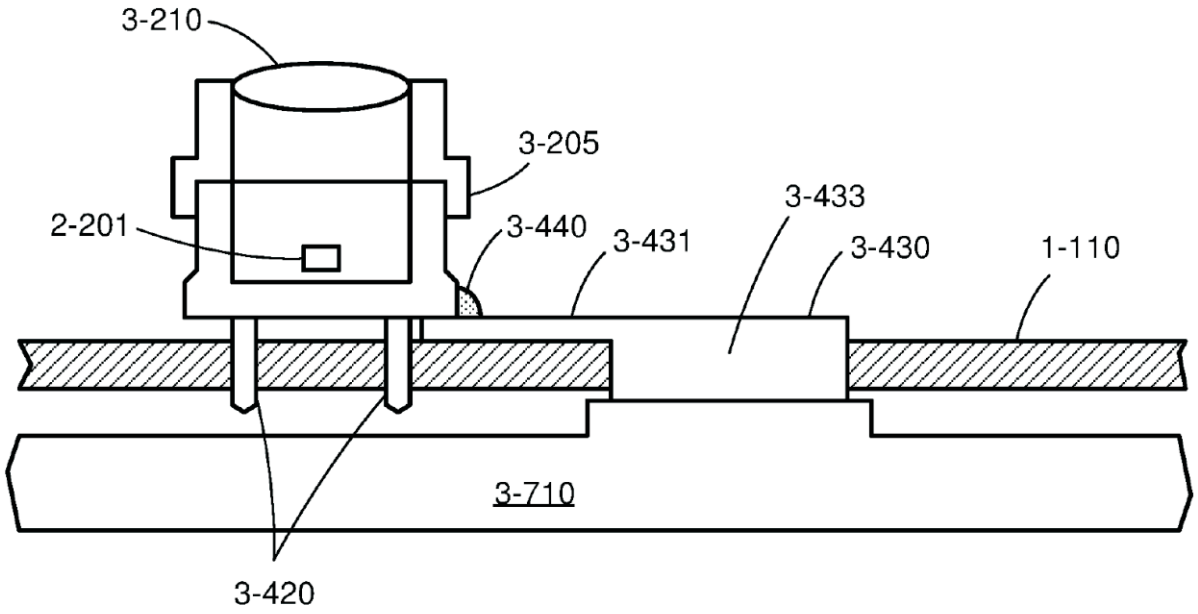


FIG. 3-4B

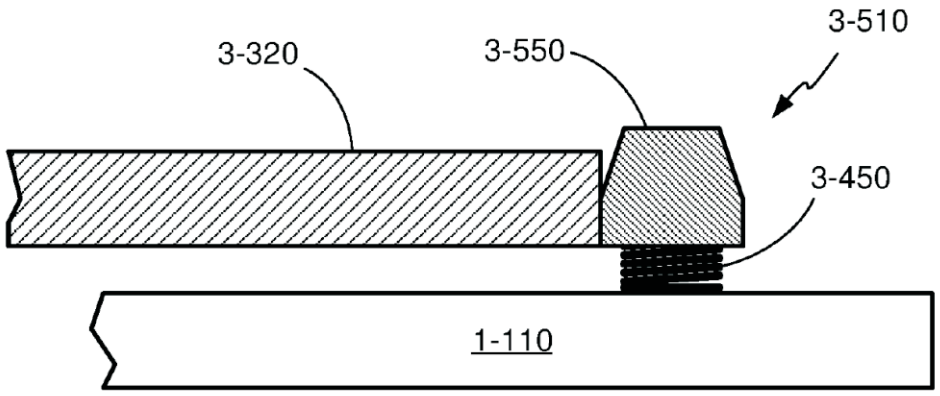


FIG. 3-5

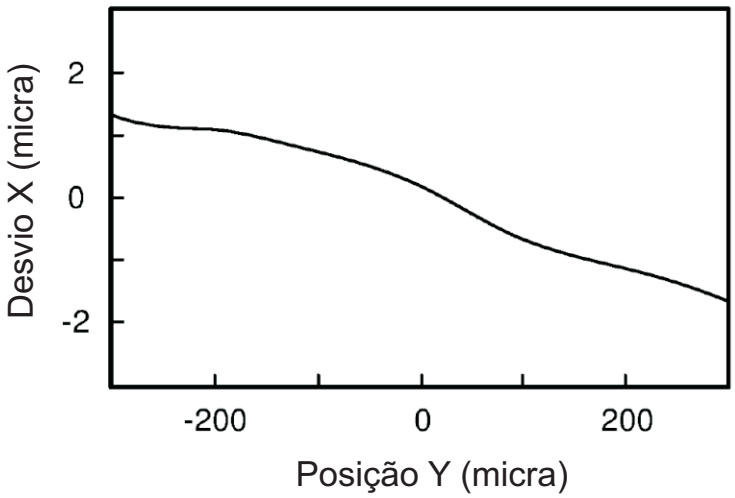


FIG. 3-6A

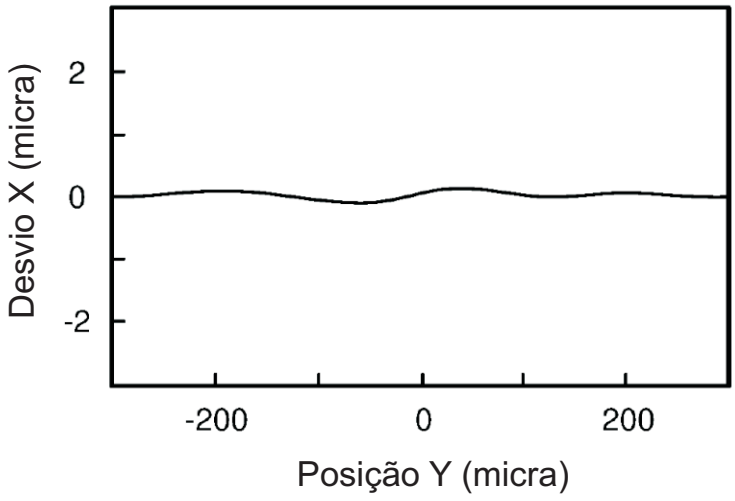


FIG. 3-6B

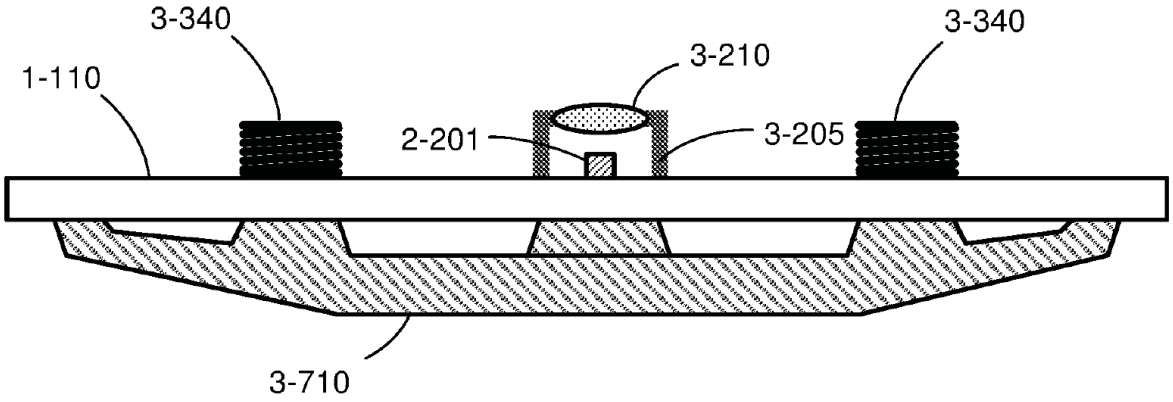

3-340
3-340
1-110
3-210
2-201
3-205
3-710

FIG. 3-7

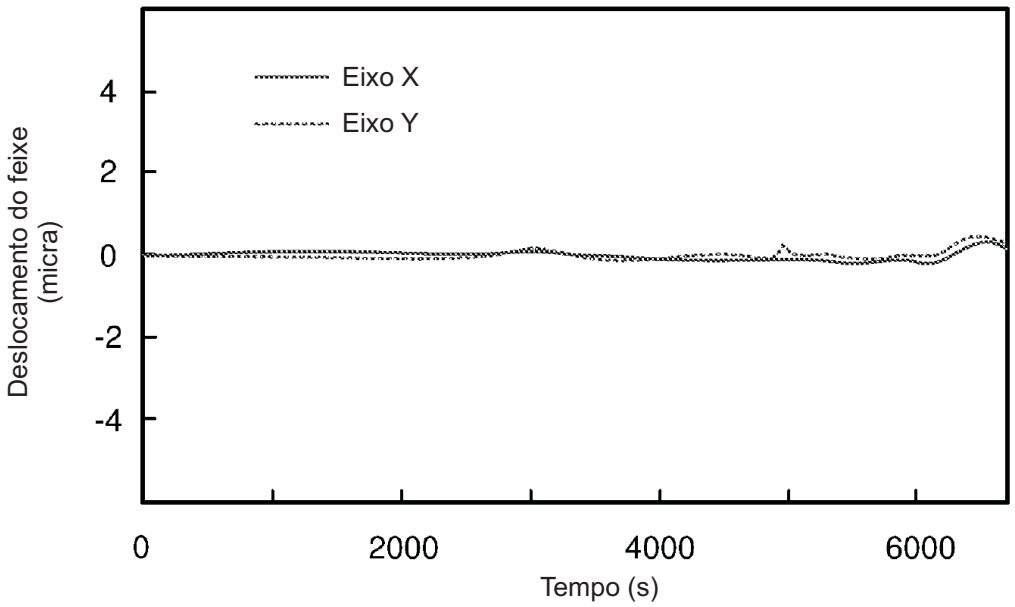

Eixo X
Eixo Y
Deslocamento do feixe (micra)
4
2
0
-2
-4
0
2000
4000
6000
Tempo (s)

FIG. 3-8

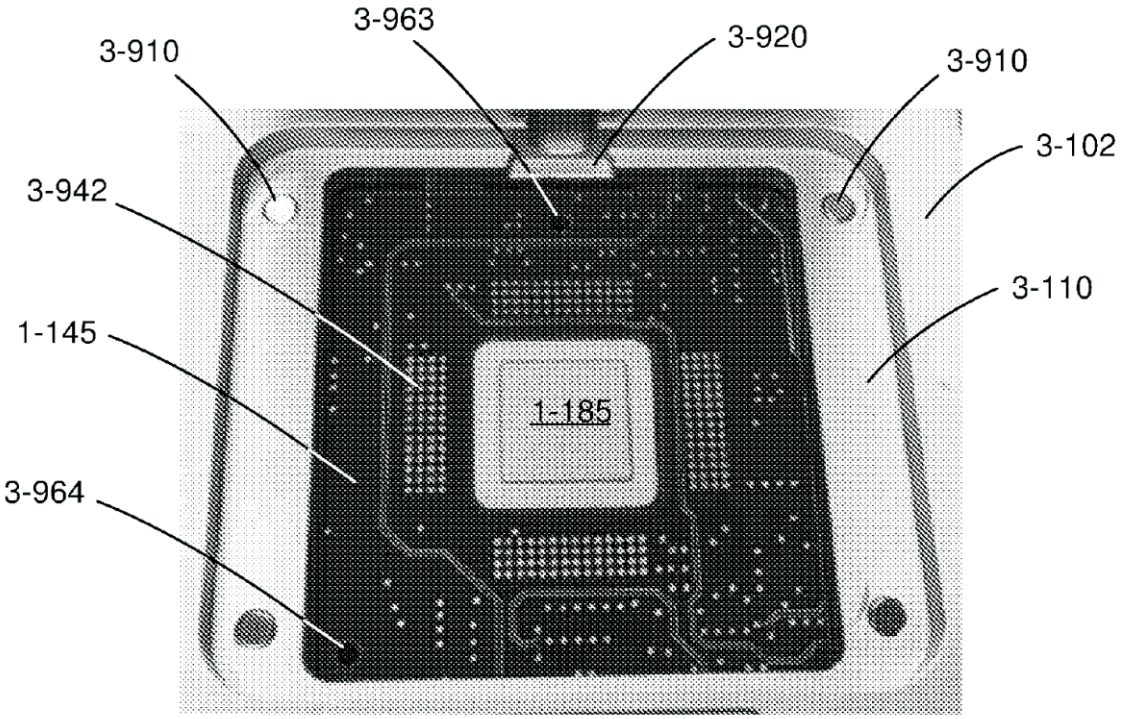


FIG. 3-9A

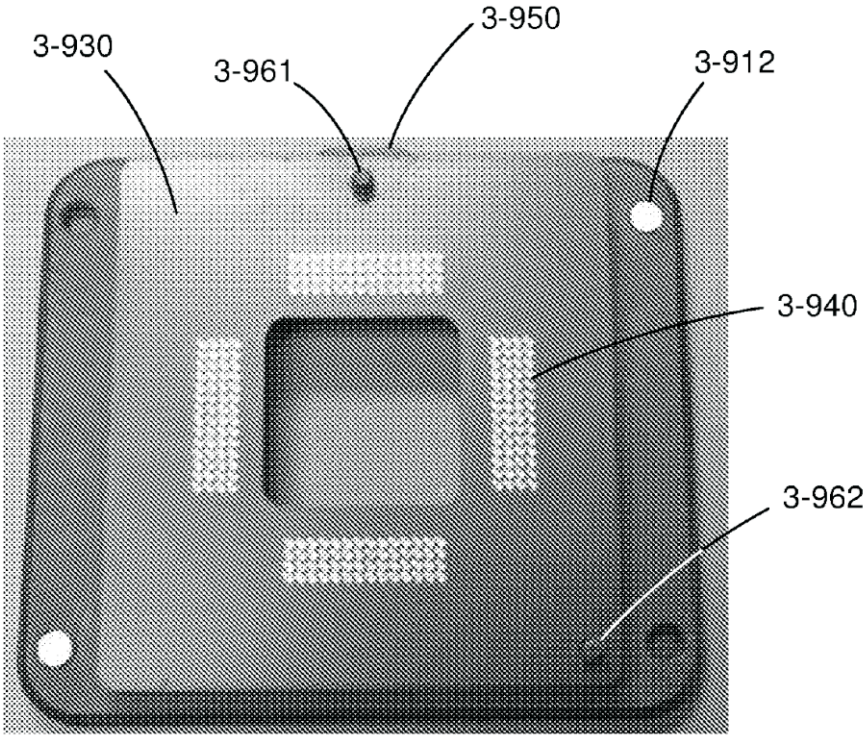


FIG. 3-9B

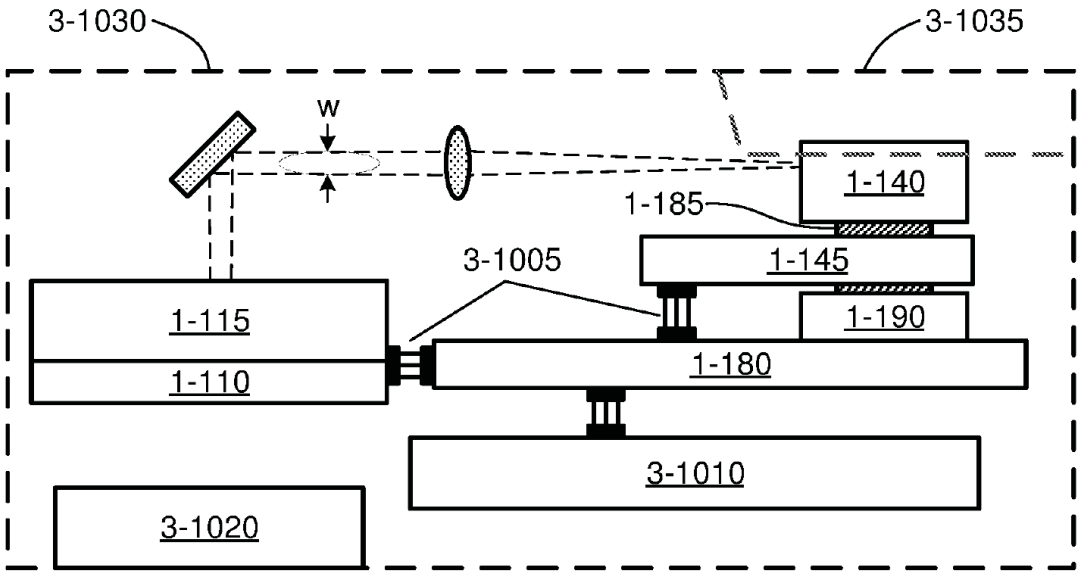


FIG. 3-10A

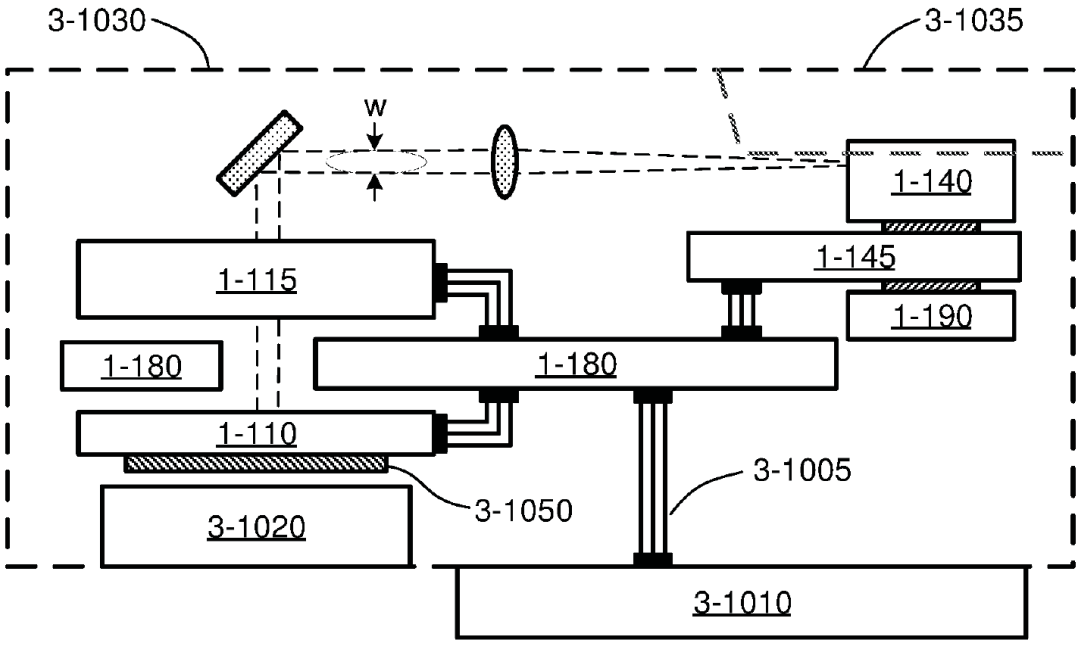


FIG. 3-10B

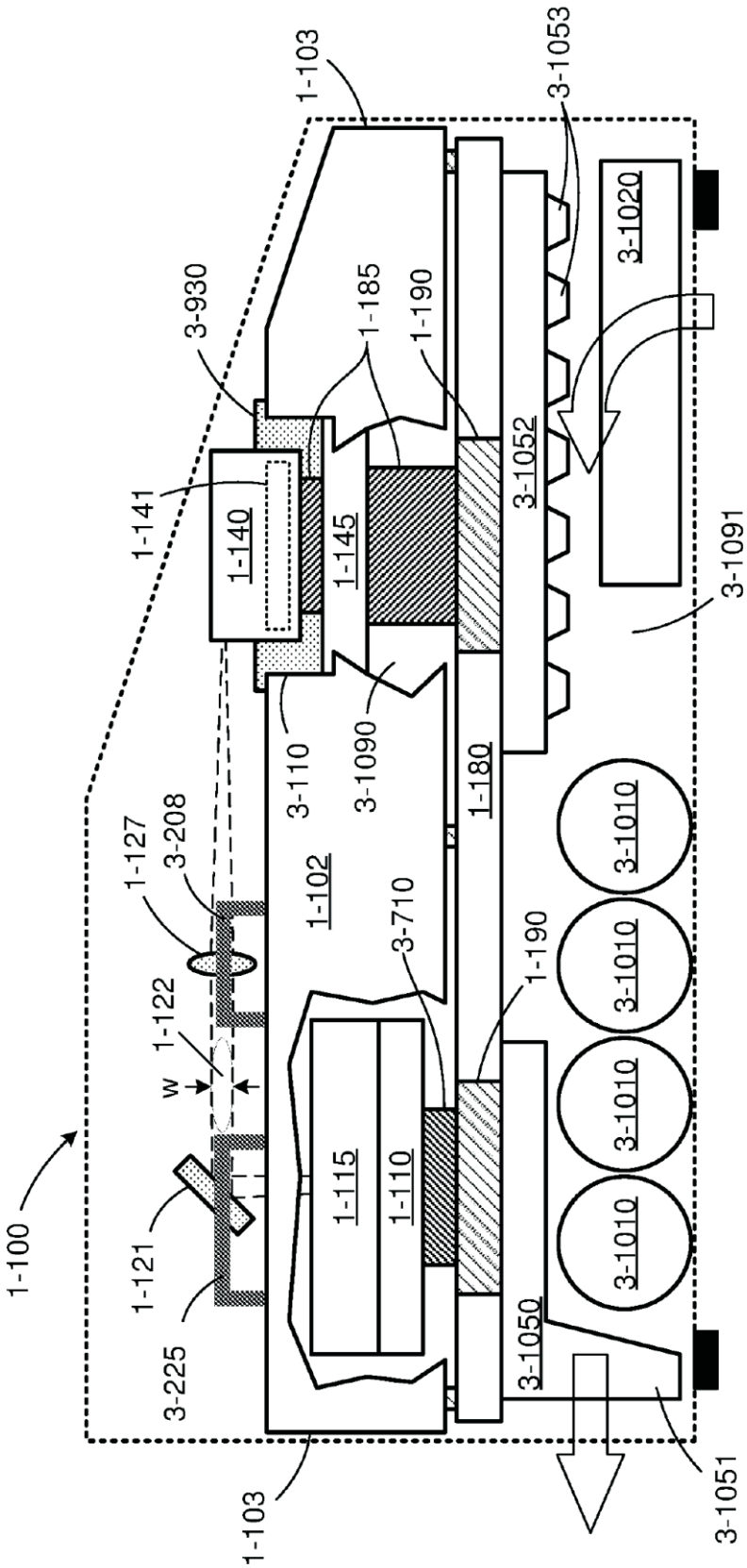

1-100
1-103
1-103
3-1053
3-930
1-185
1-190
3-1020
1-141
1-140
1-145
3-1052
3-1091
3-110
3-1090
1-180
1-127
3-208
1-102
3-710
3-1010
3-1010
3-1010
3-1010
1-190
1-122
w
1-121
1-115
1-110
3-225
3-1050
3-1051

FIG. 3-10C

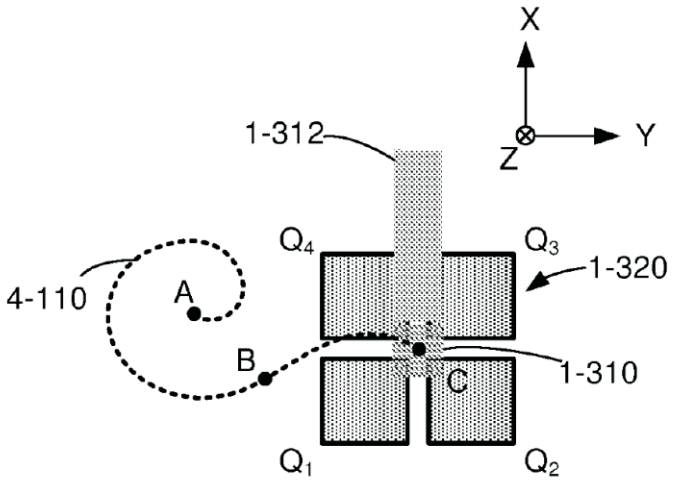

X
Y
Z
1-312
Q4
Q3
1-320
4-110
A
B
C
1-310
Q1
Q2

FIG. 4-1

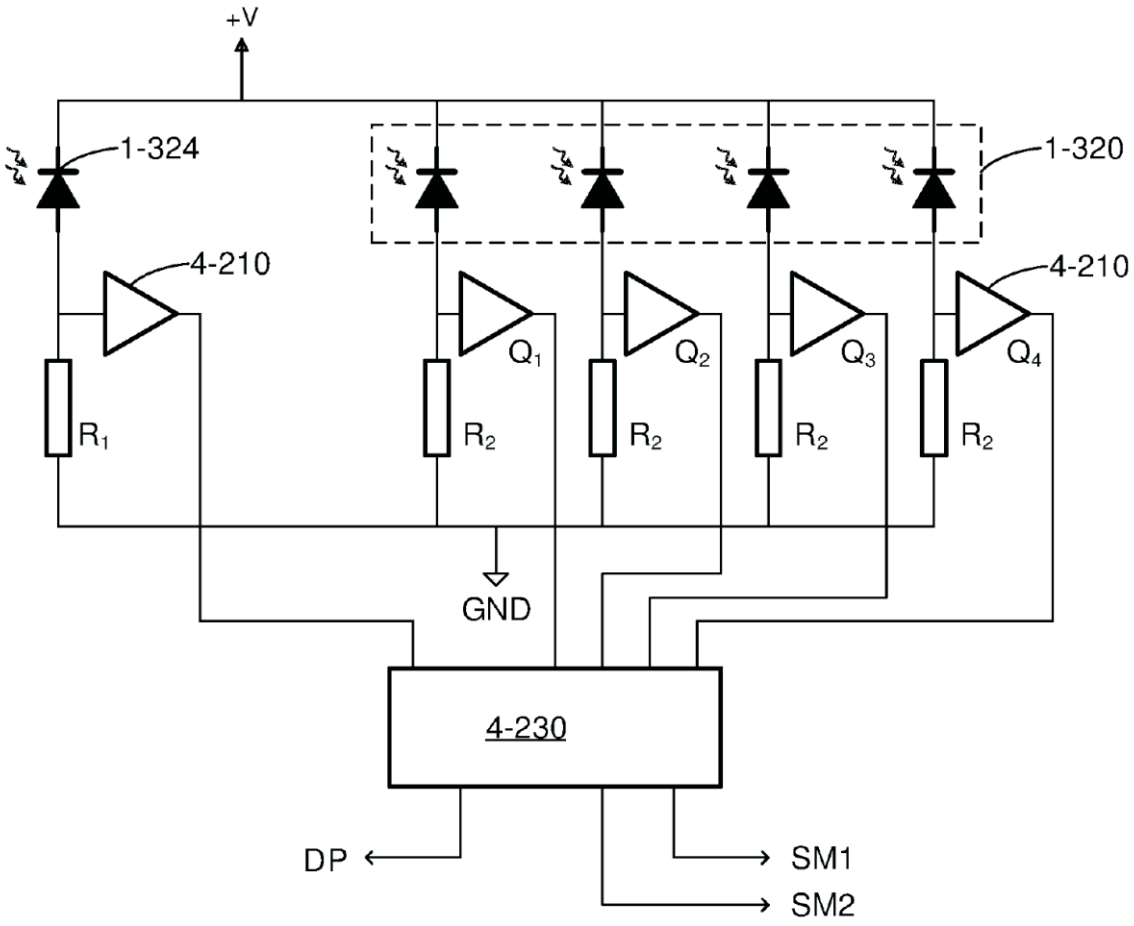

+V
1-324
1-320
4-210
4-210
Q1
Q2
Q3
Q4
R1
R2
R2
R2
R2
GND
4-230
DP
SM1
SM2

FIG. 4-2

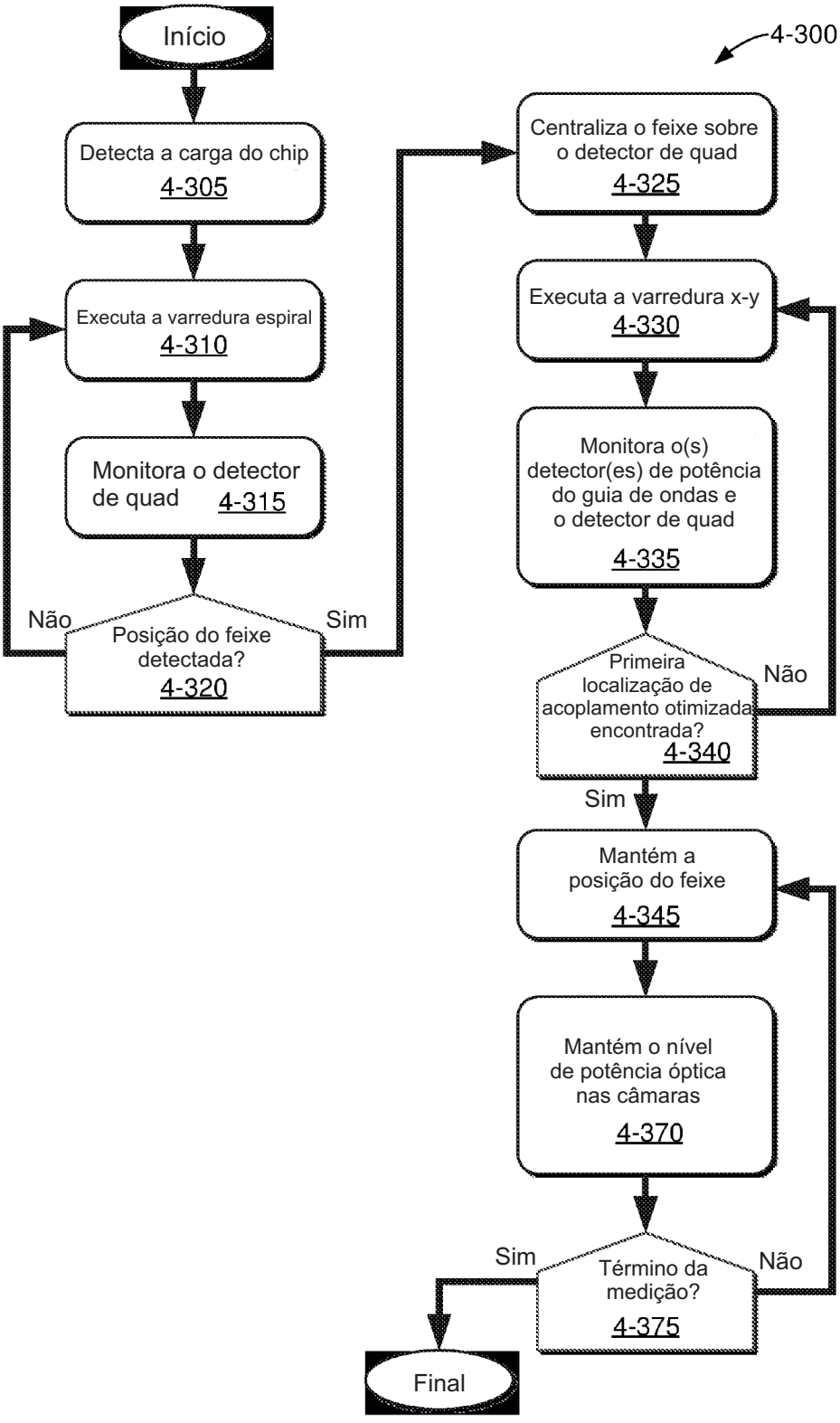

Início
4-300
Detecta a carga do chip
4-305
Executa a varredura espiral
4-310
Monitora o detector de quad
4-315
Não
Posição do feixe detectada?
4-320
Sim
Centraliza o feixe sobre o detector de quad
4-325
Executa a varredura x-y
4-330
Monitora o(s) detector(es) de potência do guia de ondas e o detector de quad
4-335
Primeira localização de acoplamento otimizada encontrada?
4-340
Não
Sim
Mantém a posição do feixe
4-345
Mantém o nível de potência óptica nas câmaras
4-370
Sim
Término da medição?
4-375
Não
Final

FIG. 4-3

RESUMO

Patente de Invenção: **"INSTRUMENTO BIO-OPTOELETRÔNICO MACIÇAMENTE PARALELO PORTÁTIL".**

A presente invenção refere-se a um instrumento bioanalítico portátil que pode executar a análise de amostra maciçamente paralela incluindo o arranjo em sequência de gene de uma só molécula. O instrumento inclui uma fonte óptica pulsada que produz pulsos de excitação ultracurtos e um conjunto de direcionamento de feixe compacto. O conjunto de direcionamento de feixe provê o alinhamento automatizado de pulsos de excitação a um chip bio-optoeletrônico permutável que contém dezenas de milhares de câmaras de reação ou mais. A fonte óptica, o conjunto de direcionamento de feixe, o chip bio-optoeletrônico e a óptica de acoplamento se registram em uma estrutura de alinhamento no instrumento que pode formar pelo menos uma parede de um envoltório e dissipar o calor.