



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 980 107**

⑫ Int. Cl.:
B01L 3/00
(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2011** PCT/US2011/032685

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011** WO11130629

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011** E 11716152 (1)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** EP 2558203

④ Título: **Analizador microfluídico de muestras y método de análisis**

⑩ Prioridad:

16.04.2010 US 325023 P
16.04.2010 US 325044 P
09.07.2010 US 363002 P

⑦ Titular/es:

OPKO DIAGNOSTICS, LLC (100.0%)
4 Constitution Way Suite E
Woburn, MA 01801, US

⑦ Inventor/es:

LINDER, VINCENT;
STEINMILLER, DAVID y
TAYLOR, JASON

⑦ Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2024

ES 2 980 107 T3

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

DESCRIPCIÓN

Analizador microfluídico de muestras y método de análisis

5 Campo de la invención

La presente solicitud está relacionada, generalmente, con sistemas, dispositivos y métodos para análisis de muestras, y en ciertas realizaciones, con los analizadores de muestras microfluídicas configurados para recibir un casete con una muestra dentro de él para analizar la muestra. También han sido proporcionado cassetes 10 para análisis de muestras.

Antecedentes de la invención

La manipulación de fluidos desempeña un papel importante en campos tales como la química, la microbiología 15 y la bioquímica. Estos fluidos pueden incluir líquidos o los gases y pueden proporcionar reactivos, solventes, reactantes o enjuagues para los procesos químicos o biológicos. Aunque varios métodos microfluídicos y cassetes, tal como ensayos microfluídicos, pueden proporcionar plataformas analíticas baratas, sensibles y precisas, las manipulaciones del fluido - tal como la introducción de la muestra, la introducción de reactivos, el almacenamiento de reactivos, el control del flujo de fluidos, la separación de fluidos, la mezcla de múltiples 20 fluidos, la recogida de residuos, la extracción de fluidos para el análisis fuera del chip, y/o transferencia de los fluidos desde un chip al siguiente - puede añadir un nivel de coste y sofisticación. A menudo, un casete microfluídico requiere una plataforma externa, tal como un analizador para realizar algunas de tales u otras manipulaciones de fluido. Existen varios tipos de analizadores para procesar y analizar una muestra 25 microfluídica, sin embargo, algunos de tales analizadores son caros, voluminosos, difíciles para usar, y/o requieren componentes complejos para la manipulación de fluidos. Por consiguiente, los avances en el campo que podrían reducir los costes, reducir el tamaño, simplificar el uso, reducir la complejidad de componentes requeridos para las manipulaciones del fluido, y/o mejorar las manipulaciones del fluido en los sistemas microfluídicos serían beneficiosos.

30 La técnica anterior relacionada puede encontrarse en el documento US 2005/0243304 A, que describe una configuración óptica de cartucho de análisis con citómetro.

Compendio

35 La presente invención está definida por las reivindicaciones independientes adjuntas. Las reivindicaciones dependientes respectivas describen características opcionales y realizaciones preferidas. Se han descrito sistemas y métodos para análisis de las muestras. El tema en cuestión de la presente invención implica, en algunos casos, productos interrelacionados, soluciones alternativas con respecto a un problema particular, y/o una pluralidad de diferentes usos de uno o más sistemas y/o artículos.

40 En un conjunto de realizaciones, se ha proporcionado una serie de métodos. En una realización, un método para el análisis de una muestra microfluídica, comprende las etapas de proporcionar un analizador de muestra microfluídica, que comprende un alojamiento con una abertura en él, en donde hay contenido un casete en la abertura en el alojamiento y, en donde el casete o un componente del casete incluye al menos un canal con una muestra de fluido en él. El método incluye la información de identificación acerca del casete con un lector de identificación posicionado dentro del alojamiento, y procesando información introducida por un usuario en una interfaz de usuario posicionada dentro del alojamiento del analizador de muestra. El método también implica la presurización de al menos un canal en el casete con un sistema de control de presión, posicionado dentro del alojamiento para mover la muestra a través de al menos un canal. El método incluye la activación

45 de un sistema óptico que pasa luz desde una primera fuente de luz, posicionada dentro del alojamiento a través de una primera zona de medición del casete, y detectando la cantidad de transmisión de luz a través de la primera zona de medición del casete, con un primer detector del sistema óptico posicionado dentro del alojamiento opuesto a la primera fuente de luz. El método implica el análisis de la muestra en el casete con un sistema de control, posicionado dentro del alojamiento, que comunica con el lector de identificación, la interfaz 50 de usuario, el sistema de control de presión, el sistema óptico y el sistema de regulación de temperatura. El método puede incluir, opcionalmente, el calentamiento del casete con un sistema de regulación de temperatura 55 posicionado dentro del alojamiento del analizador de muestras.

60 En otro conjunto de realizaciones, se proporciona una serie de analizadores de muestra microfluídicas. En una realización, un analizador de muestra microfluídica comprende un alojamiento, una abertura en el alojamiento configurada para recibir un casete, que tiene al menos un canal con una muestra de fluido en él, en donde el alojamiento incluye un componente configurado para interconectar con un componente correspondiente en el casete para detectar el casete dentro del alojamiento, y un lector de identificación posicionado dentro del alojamiento y configurado para leer la información asociada con el casete. El analizador de muestra 65 microfluídica también incluye una interfaz de usuario posicionada dentro del alojamiento y configurada para que un usuario introduzca información en el analizador de muestra, y un sistema de control de presión

5 posicionado dentro del alojamiento, estando el sistema de control de presión configurado para presurizar el al menos un canal en el casete, para mover la muestra a través del al menos un canal. El analizador de muestra microfluídica incluye, además, un sistema óptico posicionado dentro del alojamiento, incluyendo el sistema óptico al menos una primera fuente de luz y un primer detector separado de la primera fuente de luz, en donde la primera fuente de luz está configurada para pasar luz a través de una primera zona de medición de un casete, cuando es insertado dentro del analizador de muestras y en donde el primer detector está posicionado opuesto a la primera fuente de luz, para detectar la cantidad de transmisión de luz a través de la primera zona de medición del casete. El analizador de muestra microfluídica también incluye un sistema de regulación de temperatura posicionado dentro del alojamiento, incluyendo el sistema de regulación de temperatura un 10 calentador configurado para calentar el casete, y un sistema de control posicionado dentro del alojamiento y configurado para comunicar con el lector de identificación, la interfaz de usuario, el sistema de control de presión, el sistema óptico y el sistema de regulación de temperatura, para analizar la muestra en el casete.

15 En otra realización, un analizador de muestra microfluídica comprende un alojamiento y una abertura en el alojamiento configurada para recibir un casete que tiene al menos un canal con una muestra de fluido en él, y al menos un canal microfluídico que tiene una dimensión de sección transversal de menos que 1 mm, en donde el alojamiento incluye un componente configurado para interconectar con un componente correspondiente en el casete para detectar el casete dentro del alojamiento. El analizador de muestra microfluídica incluye un sistema de control de presión posicionado dentro del alojamiento, estando el sistema de control de presión 20 configurado para presurizar el al menos un canal del casete para mover la muestra a través del al menos un canal y un sistema óptico posicionado dentro del alojamiento, incluyendo el sistema óptico una pluralidad de fuentes de luz y una pluralidad de detectores separados de la pluralidad de fuentes de luz, en donde las fuentes de luz están configuradas para pasar luz a través del casete, cuando el casete es insertado dentro del analizador de muestra y en donde los detectores están posicionados opuestos a las fuentes de luz para detectar 25 la cantidad de luz que pasa a través del casete. La pluralidad de fuentes de luz incluye al menos una primera fuente de luz y una segunda fuente de luz adyacente a la primera fuente de luz, en donde la primera fuente de luz está configurada para hacer pasar luz a través de una primera zona de medición del casete, y la segunda fuente de luz está configurada para hacer pasar luz a través de una segunda zona de medición del casete adyacente a la primera zona de medición. En algunas realizaciones, las fuentes de luz están configuradas de 30 manera que la segunda fuente de luz no es activada a menos que la primera fuente de luz esté desactivada.

35 En un conjunto de realizaciones, se ha proporcionado un conjunto. El conjunto incluye un primer componente que comprende un primer canal en un primer material, incluyendo el primer canal una entrada, una salida y, entre la entrada y la salida del primer canal, al menos una porción teniendo una dimensión en sección transversal mayor de 200 micrones. El conjunto también incluye un segundo componente que comprende un segundo canal en un segundo material, incluyendo el segundo canal una entrada, una salida y, entre la entrada y la salida del segundo canal, al menos una porción teniendo una dimensión en sección transversal menor de 200 micrones. En algunas realizaciones, el primer material es diferente del segundo material (aunque en otras realizaciones, el primer material puede ser el mismo que el segundo material). En algunas realizaciones, el primer material tiene una permeabilidad al vapor de agua de menos de aproximadamente $0,05 \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{mm}^2 \cdot \text{d}$. En ciertas realizaciones, el segundo material tiene una transmisión óptica mayor del 90%, entre longitudes de onda de luz de 400 nm y 800 nm. El conjunto también incluye un conector fluídico para interconectar de forma fluida el primer y segundo canales, comprendiendo el conector fluídico una trayectoria de fluido que incluye una entrada de la trayectoria de fluido y una salida de la trayectoria de fluido. La entrada de la trayectoria de fluido puede estar conectada de forma fluida con la salida del primer canal, y la salida de la trayectoria de fluido puede estar conectada de forma fluida con la entrada del segundo canal. El conjunto está envasado de tal manera que el conector fluídico no está conectando de forma fluida el primer y segundo canales.

50 En otro conjunto de realizaciones, se proporciona un dispositivo. El dispositivo incluye un primer componente que comprende un primer canal formado en un primer material, y que incluye al menos una entrada y una salida, incluyendo el primer canal al menos una porción que tiene una dimensión en sección transversal mayor de 200 micrones. El dispositivo también incluye un segundo componente que comprende un segundo canal formado en un segundo material y que incluye al menos una entrada y una salida, incluyendo el segundo canal al menos una porción que tiene una dimensión en sección transversal menor de 200 micrones. En algunas 55 realizaciones, el primer material es diferente del segundo material (aunque en otras realizaciones, el primer material puede ser el mismo que el segundo material). En algunas realizaciones, el primer material tiene una permeabilidad al vapor de agua de menos de aproximadamente $0,05 \text{ g} \cdot \text{mm}/\text{mm}^2 \cdot \text{d}$. En ciertas realizaciones, el segundo material tiene una transmisión óptica mayor del 90%, entre longitudes de onda de luz de 400 nm y 800 nm. El dispositivo también incluye un conector fluídico que puede ser conectado al primer y segundo 60 componentes, comprendiendo el conector de fluido una trayectoria de fluido que incluye una entrada de la trayectoria de fluido y una salida de la trayectoria de fluido, en donde después de la conexión, la entrada de la trayectoria de fluido se conecta de forma fluida con la salida del primer canal, y la salida de la trayectoria de fluido se conecta de forma fluida con la entrada del segundo canal, para permitir la comunicación fluida entre el primer y segundo canales. El primer y segundo canales no están en comunicación fluida el uno con el otro 65 antes del primer uso, y en el primer uso, el primero y segundo canales son llevados a comunicación fluida entre ellos.

Otras ventajas y nuevas características de la presente invención resultarán evidentes, a partir de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones no limitantes de la invención, cuando es considerada en conjunto con las figuras adjuntas.

5

Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos no están destinados a ser dibujados a escala. En los dibujos, cada componente idénticos, o casi idéntico que está ilustrado en varias figuras está representado típicamente por un descriptor similar. Para

10 los propósitos de claridad, no todos los componentes pueden ser etiquetados en cada dibujo.

Varias realizaciones serán descritas ahora, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

15 La FIG. 1A es un diagrama de bloques que muestra un sistema microfluídico y una variedad de componentes que pueden ser parte de un analizador de muestras, según una realización;

La FIG. 1B es una vista en perspectiva de un analizador de muestras y un casete, según una realización;

20 La FIG. 2 es una vista en perspectiva de los componentes internos de un analizador de muestras, según una realización con el alojamiento eliminado;

La FIG. 3 es una vista en perspectiva de un casete y un conector fluídico, según una realización;

25 La FIG. 4 es una vista en perspectiva que muestra la inserción de un conector fluídico en un casete, según una realización;

La FIG. 5 es una vista en conjunto despiezada ordenadamente de un conector fluídico, según una realización;

30 La FIG. 6 es una vista en perspectiva de un casete, según una realización;

La FIG. 7 es una vista en conjunto despiezada ordenadamente de un casete, según una realización;

35 La FIG. 8 es una vista esquemática de un casete, y un conector fluídico, según una realización;

La FIG. 9A es una vista esquemática de un casete, según una realización;

Las FIGS. 9B-9F son vistas esquemáticas de cassetes formados de múltiples componentes, según un conjunto de realizaciones;

40 La FIG. 10 es una vista en conjunto parcial de un analizador de muestras, según una realización;

La FIG. 11 es una vista superior de un conjunto parcial de un analizador de muestras, según una realización;

45 La FIG. 12 es otra vista superior de un conjunto parcial de un analizador de muestras, según una realización;

La FIG. 13 es una vista esquemática de una porción de un analizador de muestras, según una realización;

50 La FIG. 14 es una vista lateral esquemática de una porción de un analizador de muestras, según una realización;

La FIG. 15 es una vista en perspectiva de un sistema de vacío de un analizador de muestras, según una realización;

55 La FIG. 16 es un diagrama de bloques que muestra un sistema de control de un analizador de muestras, asociado con una variedad de diferentes componentes, según una realización;

Las FIGS. 17-21 son vistas esquemáticas de una interfaz de usuario de un analizador de muestras, según una realización;

60 La FIG. 22 es un diagrama esquemático que muestra un sistema microfluídico de un casete, según una realización; y

La FIG. 23 es un gráfico que muestra la medición de la densidad óptica como una función de tiempo, según una realización.

Descripción detallada de la invención

Se han descrito sistemas y métodos para el análisis de muestras, y en ciertas realizaciones, los analizadores de muestras microfluídicas configurados para recibir un casete que contiene una muestra en él para realizar un análisis de la muestra.

El solicitante reconoce la necesidad de un analizador de muestra microfluídica único, que pueda ser configurado para procesar una muestra, para medir el nivel de uno o más analitos (por ejemplo, un antígeno específico de próstata (PSA) en la muestra. Como se expone más adelante, la medición del nivel de PSA o el nivel de otros analitos en una muestra de sangre, puede ayudar a gestionar el cáncer de próstata u otra enfermedad y/o condiciones.

Los analizadores de muestra microfluídica descritos en la presente memoria también pueden ser configurados y usados para procesar una muestra para otras razones, ya que la invención no está limitada a una aplicación particular. Por ejemplo, en una realización, los analizadores de muestra microfluídica analizados en la presente memoria pueden ser configurados para distintos tipos de análisis de proteína y/o de análisis de ADN y/o de ARN. En algunos casos, los sistemas y los métodos descritos en la presente memoria pueden ser usados para controlar el flujo de fluido y mezcla en una variedad de sistemas microfluídicos tales como, por ejemplo, las plataformas de diagnóstico de punto de cuidado microfluídico, sistemas de análisis químico de laboratorio microfluídico, sistemas de control fluídico en cultivos celulares o biorreactores, entre otros. En una realización, el analizador de muestra microfluídica está configurado para distintos tipos de aplicaciones de hematología y/o urología. Los analizadores de muestras microfluídicas analizadas en la presente memoria pueden ser configurados para una amplia variedad de diagnósticos y análisis químicos y/o biológicos generales. El analizador de muestras puede ser configurado específicamente para una aplicación particular y/o puede ser configurado para analizar una muestra según una variedad de las aplicaciones analizadas anteriormente y en la presente memoria.

Como se expone más adelante con mayor detalle, el analizador de muestras microfluídicas puede ser configurado para recibir un casete, que incluye al menos un canal con una muestra contenida en él. El casete de muestra puede ser configurado para ser un componente desecharable que es desecharado después de que la muestra ha sido analizada.

Una serie de sistemas y métodos ejemplares se han descrito a continuación.

35 La figura 1A muestra una diagrama 10 de bloques de un sistema microfluídico y varios componentes, que pueden proporcionar control de retroalimentación según un conjunto de realizaciones. El sistema microfluídico puede incluir, por ejemplo, una casete 20 operativamente asociado con uno o más componentes, tales como una fuente 40 de flujo de líquido tal como una bomba (por ejemplo, para introducir uno o más fluidos dentro del casete y/o para controlar los caudales de fluido), opcionalmente una fuente 40 de flujo de líquido tal como una bomba o vacío que puede ser configurado para aplicar cualquiera, tanto de una presión positiva, como de un vacío (por ejemplo, para mover/retirar uno o más fluidos dentro/desde el casete y/o para controlar los caudales de fluido), un sistema 28 de válvula (por ejemplo, para accionar una o más válvulas), un sistema 34 de detección (por ejemplo, para detectar uno o más fluidos y/o procesos), y/o un sistema 41 de regulación de la temperatura (por ejemplo, para calentar y/o refrigerar una o más regiones del casete). Los componentes pueden ser externos o internos al dispositivo microfluídico, y pueden incluir, opcionalmente uno o más procesadores para controlar el componente o el sistema de componentes. En ciertas realizaciones, uno o más de tales componentes y/o procesadores están asociados con un analizador 47 de muestras configurado para procesar y/o analizar una muestra contenida en el casete.

50 En general, como se ha usado en la presente memoria, un componente que está "operativamente asociado con" uno o más de otros componentes indica que dichos componentes están interconectados directamente uno con otro, en contacto físico directo entre sí sin estar interconectados o unidos uno con otro, o no están directamente interconectados entre sí o en contacto uno con otro, pero están interconectados mecánica, eléctricamente (incluyendo mediante señales electromagnéticas transmitidas a través del espacio), o de forma fluida (por ejemplo, mediante canales tales como una tubería) de modo que hagan o permitan que los componentes así asociados realicen su funcionalidad prevista.

60 Los componentes mostrados ilustrativamente en la FIG. 1A, así como otros componentes opcionales tales como los descritos en la presente memoria, pueden ser asociados operativamente con un sistema 50 de control. En algunas realizaciones, el sistema de control puede ser usado para controlar fluidos y/o controlar la calidad del conducto mediante el uso de retroalimentación a partir de uno o más eventos que tienen lugar en el sistema microfluídico. Por ejemplo, el sistema de control puede ser configurado para recibir señales de entrada desde uno o más componentes, para calcular y/o controlar varios parámetros, para comparar una o más señales o un patrón de señales con señales programadas previamente en el sistema de control, y/o para enviar señales a uno o más componentes para modular el flujo de fluidos y/o controlar el funcionamiento del sistema microfluídico. El sistema de control también puede ser asociado, opcionalmente con otros

componentes tal como una interfaz 54 de usuario, un sistema 56 de identificación, una unidad 58 de comunicación externa (por ejemplo, un USB), y/u otros componentes, como se ha descrito con más detalle en lo que sigue.

5 El casete 20 (por ejemplo, dispositivo microfluídico) puede tener cualquier configuración adecuada de canales y/o componentes para realizar un análisis deseado. En un conjunto de realizaciones, el casete 20 contiene reactivos almacenados que pueden ser usados para realizar una reacción química y/o biológica (por ejemplo, un inmuno-ensayo), por ejemplo, como se ha descrito con más detalle más adelante. El casete puede incluir, por ejemplo, una entrada 62 de reactivo opcional en comunicación fluida con un área 64 de almacenamiento de reactivo opcional. El área de almacenamiento puede incluir, por ejemplo, uno o más canales y/o depósitos que pueden, en algunas realizaciones, estar parcialmente o completamente llenados con fluidos (por ejemplo, líquidos y gases, incluyendo reactivos inmiscibles, tal como soluciones de reactivos y soluciones de lavado, opcionalmente separadas por fluidos inmiscibles, como se ha descrito en más detalle más adelante). El casete también puede incluir un área 66 de carga opcional de muestra o reactivo, tal como un conector fluídico que 10 puede ser usado para conectar el área 64 de almacenamiento de reactivo con una zona 68 de medición opcional. La zona de medición, que puede incluir una o más áreas para detectar un componente en una muestra (por ejemplo, zonas de medición), puede estar en comunicación fluida con un área 70 de residuos opcional y acoplada a una salida 72. En algunos casos, tales y otras características de dispositivo pueden ser 15 formadas en o en diferentes componentes o capas de un casete, como se ha descrito con más detalle más adelante. Así, debería apreciarse que un casete puede incluir un único componente, o múltiples componentes que se unen durante el uso, tal como una combinación de un artículo con un conector fluídico unido como descrito en la presente memoria. En un conjunto de realizaciones, el fluido puede circular en la dirección de las flechas mostradas en la figura. Otra descripción y ejemplos de dichos y otros componentes son 20 proporcionados con más detalle más adelante.

25 En algunas realizaciones, las secciones 71 y 77 del casete no están en comunicación fluida una con otra antes de la introducción de una muestra en el casete. En algunos casos, las secciones 71 y 77 no están en comunicación fluida una con otra antes del primer uso del casete, en donde en el primer uso, las secciones 30 son puestas en comunicación fluida una con otra. En otras realizaciones, sin embargo, las secciones 71 y 77 están en comunicación fluida una con otra antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el casete. También son posibles otras configuraciones de cassetes.

Como se muestra en la realización exemplar ilustrada en la FIG: 1A, una o más fuentes 40 de flujo de líquido tal como una bomba y/o un vacío u otro sistema de control de presión, un sistema 28 de válvula, un sistema 35 34 de detección, un sistema 41 de regulación de temperatura y/u otros componentes pueden estar asociados operativamente con una o más entrada 62 de reactivo, el área 64 de almacenamiento de reactivo, el área 66 de carga de muestra o de reactivo, el área 68 de reacción, el área 70 de residuos, la salida 72, y/u otras 40 regiones del casete 20. La detección de procesos o eventos en una o más regiones del casete puede producir una señal o un patrón de señales que pueden ser transmitidas al sistema 50 de control. Basándose en las señales recibidas por el sistema de control, esta retroalimentación puede ser usada para manipular los fluidos dentro y/o entre cada una de estas regiones del dispositivo microfluídico, tal como controlando una o más de una bomba, vacío, sistema de válvula, sistema de detección, sistema de regulación de temperatura, y/u otros componentes.

45 Pasando a las FIGS. 1B-2, se ha ilustrado una realización de un analizador 100 de muestra microfluídica. Como se muestra en la realización exemplar de la FIG. 1B, el analizador 100 incluye un alojamiento 101 que está configurado para cubrir o retener los componentes del analizador 100, que se han analizado con mayor detalle más adelante. Una abertura 120 en el alojamiento 101 está configurada para recibir un casete 20. Como se expone con mayor detalle más adelante, el analizador 100 también puede incluir una interfaz 200 de usuario 50 posicionada dentro del alojamiento 101, que está configurada para que un usuario introduzca información en el analizador de muestras. En esta realización particular, la interfaz 200 de usuario incluye una pantalla táctil, pero como se ha analizado más adelante, la interfaz de usuario puede ser configurada de forma diferente.

55 La FIG. 2 ilustra el analizador 100 de muestras mostrado en la FIG. 1B, excepto con una porción del alojamiento 101 y la interfaz 200 de usuario retiradas para representar algunos de los otros componentes, que pueden estar posicionados dentro del alojamiento 101. Estos componentes serán descritos con mayor detalle más adelante, e incluyen, pero no están limitados a, una fuente 40 de flujo de líquido (por ejemplo, un sistema de vacío) configurado para presurizar el casete 20, un lector 60 de identificación configurado para leer la 60 información asociada con el casete, y un subsistema mecánico 79, que incluye un componente configurado para interconectar con el casete, para detectar el casete dentro del alojamiento. Como se ha mencionado anteriormente, una abertura 120 en el alojamiento está configurada para recibir un casete 20. Como se muestra en la FIG. 2, en una realización, la abertura 120 está configurada como una ranura alargada. La abertura 120 puede estar configurada de esta manera para recibir un casete sustancialmente en forma de tarjeta. Debería apreciarse que en otras realizaciones, la abertura 120 puede estar conformada y configurada de forma diferente 65 cuando la invención no está así limitada.

Como se ha mencionado anteriormente, el analizador 100 de muestra microfluídica puede estar configurado para recibir una variedad de tipos de cassetes 20 (por ejemplo, dispositivos microfluídicos). Las FIGS. 3-9 ilustran varias realizaciones ejemplares del casete 20 para usar con un analizador 100. Como se muestra en las FIGS. 3-4 y 6, el casete 20 puede tener sustancialmente la forma de tarjeta (por ejemplo, similar a una tarjeta magnética) que tiene una estructura similar a una placa sustancialmente rígida.

5 El casete 20 puede ser configurado para incluir un conector fluídico 220, que como se muestra en la realización exemplar ilustrada en la FIG. 4, puede ajustarse a presión en un extremo del casete 20. En ciertas realizaciones, el conector fluídico puede ser usado para introducir uno o más fluidos (por ejemplo, una muestra o un reactivo) 10 al interior del casete.

15 En un conjunto de realizaciones, el conector fluídico es usado para conectar de forma fluida dos (o más) canales del casete durante el primer uso, cuyos canales no están conectados antes del primer uso. Por ejemplo, el casete puede incluir dos canales que no están en comunicación fluida antes del primer uso del casete. Los canales no conectados pueden ser ventajosos en ciertos casos, tales como para el almacenamiento de reactivos diferentes en cada uno de los canales. Por ejemplo, un primer canal puede ser usado para almacenar reactivos secos y un segundo canal puede ser usado para almacenar reactivos húmedos. Tener los canales físicamente separados uno del otro puede aumentar la estabilidad a largo plazo de los reactivos almacenados en cada uno de los canales, por ejemplo, manteniendo el o los reactivos 20 almacenados en seco protegidos de la humedad que puede ser producida por el o los reactivos almacenados en húmedo. En el primer uso, los canales pueden ser conectados a través del conector fluídico para permitir la comunicación fluida entre los canales del casete. Por ejemplo, el conector fluídico puede perforar los cierres herméticos que cubren las entradas y/o salidas del casete para permitir la inserción del conector fluídico dentro del casete.

25 Como es usado en la presente memoria, "antes del primer uso del casete" significa un tiempo o tiempos antes que el casete sea usado en primer lugar por un usuario previsto después de la venta comercial. El primer uso puede incluir cualquiera de la o las etapas que requieren la manipulación del dispositivo por un usuario. Por ejemplo, el primer uso puede implicar una o más etapas tales como la perforación de una entrada cerrada 30 herméticamente para introducir un reactivo dentro del casete, conectando dos o más canales para establecer la comunicación fluida entre los canales, la preparación del dispositivo (por ejemplo, la carga de reactivos en el dispositivo) antes del análisis de una muestra, la carga de una muestra en el dispositivo, la preparación de una muestra en una región del dispositivo, la realización de una reacción con una muestra, la detección de una muestra, etc. El primer uso, en este contexto, no incluye la fabricación u otras etapas de preparación o de 35 control de calidad realizadas por el fabricante del casete. Aquellas personas expertas en la técnica son bien conscientes del significado del primer uso en este contexto, y serán capaces fácilmente de determinar si un casete de la invención ha experimentado o no el primer uso. En un conjunto de realizaciones, el casete de la invención es desecharable después del primer uso (por ejemplo, después de completar un ensayo), y es particularmente evidente cuando tales dispositivos han sido usados primero, porque es típicamente 40 impracticable usar los dispositivos en absoluto (por ejemplo, para realizar un segundo ensayo) después del primer uso.

45 Un casete puede ser acoplado a un conector fluídico usando una variedad de mecanismos. Por ejemplo, el conector fluídico puede incluir al menos una característica no fluídica complementaria a una característica del casete, de modo que forme una conexión no fluídica entre el conector fluídico y el casete después de su unión. La característica complementaria no fluídica puede ser, por ejemplo, una característica sobresaliente del conector fluídico y las cavidades complementarias correspondientes del casete, que pueden ayudar al usuario 50 a alinear el conector fluídico con el casete. En algunos casos, la característica crea una resistencia sustancial al movimiento del conector fluídico con relación al casete y/o al elemento de alineación después de que el elemento de alineación haya recibido el componente fluídico (por ejemplo, después de la inserción del componente fluídico dentro del elemento de alineación) y/o durante el uso pretendido del dispositivo. El conector fluídico y/o casete pueden incluir opcionalmente una o más características tales como las características de fijación a presión (por ejemplo, muescas), ranuras, aberturas para la inserción de clips, 55 mecanismos de cremallera, uniones por presión, ajustes por fricción, conectores roscados tales como ajustes roscados, ajustes a presión, ajustes adhesivos, conectores magnéticos u otros mecanismos de acoplamiento adecuados. La conexión del conector fluídico con el casete puede implicar formar un cierre estanco a los líquidos y/o hermético al aire entre los componentes. La unión de un conector fluídico a un casete puede ser reversible o irreversible.

60 Como se muestra, el casete 20 puede ser configurado para incluir un conector fluídico 220. En particular, el casete 20 puede incluir un elemento 202 de alineación del conector fluídico, que está configurado para recibir y corresponder con el conector 220. Por ejemplo, el elemento de alineación puede extenderse desde la base del casete y comprender una cavidad construida y dispuesta para recibir y aplicarse al conector fluídico y así 65 posicionar el conector fluídico en una configuración ajustada, predeterminada con relación a la base del casete. Como se muestra en las realizaciones ilustrativas de la FIG. 4, el casete puede incluir un elemento de alineación que se extiende aproximadamente perpendicular al casete. En otras realizaciones, el elemento de alineación

puede extenderse aproximadamente paralelo con respecto al casete.

En algunas realizaciones, la configuración del elemento de alineación y del conector fluídico puede ser adaptada para permitir la inserción del conector fluídico en el elemento de alineación mediante un movimiento deslizante. Por ejemplo, el conector fluídico puede deslizar contra una o más superficies del elemento de alineación cuando el conector fluídico es insertado dentro del elemento de alineación.

Como se muestra en la realización exemplar en la FIG. 5, el conector fluídico 220 puede incluir un canal 222 sustancialmente en forma de U, que puede contener un fluido y/o un reactivo (por ejemplo, una muestra de fluido) antes de ser conectado al casete. El canal 222 puede ser alojado entre dos componentes de envolventes, que forman el conector 220. En algunas realizaciones, el conector fluídico puede ser usado para recoger una muestra de un paciente antes de que el conector fluídico sea conectado con el casete. Por ejemplo, una lanceta u otro instrumento adecuado pueden ser usados para obtener una muestra de sangre pinchando un dedo, la cual puede ser recogida mediante el conector fluídico 220 y cargada dentro del canal 222 por acción capilar. En otras realizaciones, el conector fluídico 220 puede ser configurado para pinchar el dedo de un paciente para recoger la muestra en el canal 222. En ciertas realizaciones, el conector fluídico 220 no contiene una muestra (o reactivo) antes de la conexión con el casete, sino que simplemente permite la comunicación fluida entre dos o más canales del casete después de la conexión. En una realización, el canal en forma de U está conformado con un tubo capilar. El conector fluídico también puede incluir otras configuraciones de canal, y en algunas realizaciones, puede incluir más de uno de los canales que pueden ser conectados de forma fluida, o desconectados uno del otro.

Las FIGS. 6-9 ilustran varias realizaciones exemplares del casete 20 con mayor detalle. Como se muestra de forma ilustrativa en la vista en conjunto despiezada ordenadamente de la FIG. 7, el casete 20 puede incluir un cuerpo 204 de casete que incluye al menos un canal 206 configurado para recibir una muestra o reactivo y a través del cual puede fluir una muestra o reactivo. El cuerpo 204 de casete también puede incluir los pestillos 208 posicionados en un extremo que se enclavan con el elemento 202 de alineación del conector fluídico para una fijación a presión.

El casete 20 también puede incluir cubiertas superior e inferior 210 y 212, que pueden, por ejemplo, estar hechas de un material transparente. En algunas realizaciones, una cubierta puede tener la forma de un adhesivo biocompatible y puede estar hecha de un polímero (por ejemplo, polietileno (PE), un copolímero de olefina cíclica (COC), poli(cloruro de vinilo) (PVC) o un material inorgánico, por ejemplo. En algunos casos, una o más cubiertas tienen la forma de una película adhesiva (por ejemplo, una cinta). Para algunas aplicaciones, el material y las dimensiones de una cubierta se eligen de tal manera, que la cubierta es sustancialmente impermeable al vapor de agua. En otras realizaciones, la cubierta puede ser no adhesiva, pero puede unirse térmicamente con el substrato microfluídico mediante la aplicación directa de calor, energía de láser, o energía ultrasónica. Cualquiera de la o las entradas y/o salidas de un canal del casete pueden ser selladas (por ejemplo, mediante la colocación de un adhesivo sobre las entradas y/o las salidas) usando una o más cubiertas. En algunos casos, las cubiertas sellan sustancialmente uno o más reactivos almacenados en el casete.

Como se ha ilustrado, el cuerpo 204 del casete puede incluir uno o más orificios 214 acoplados al canal 206 en el cuerpo 204 del casete. Estos orificios 214 pueden ser configurados para alinearse con el canal 222 sustancialmente en forma de U en el conector fluídico 220, cuando el conector fluídico 220 está acoplado con el casete 20 para conectar de forma fluida el canal 206 en el cuerpo 204 del casete con el canal 222 en el conector fluídico 220. En ciertas realizaciones, el canal 222 sustancialmente en forma de U también puede ser conectado de forma fluida con el canal 207, acoplando así los canales 206 y 207. Como se muestra, una cubierta 216 puede preverse sobre los orificios 214 y la cubierta 216 puede ser configurada para ser perforada o abierta de otra forma (por ejemplo, por el conector 220 o por otro medio) para conectar de forma fluida los dos canales 206 y 222. Adicionalmente, una cubierta 218 puede preverse para cubrir el orificio 219 (por ejemplo, un orificio de vacío) en el cuerpo 204 del casete. Como se ha expuesto de forma detallada más adelante, el orificio 219 puede ser configurado para conectar de forma fluida una fuente 40 de flujo de líquido con el canal 206 para mover una muestra a través del casete. La cubierta 218 sobre el orificio 219 puede ser configurada para ser perforada o abierta de otro modo para conectar de forma fluida el canal 206 con la fuente 40 de flujo de fluidos.

El cuerpo 204 del casete puede incluir, opcionalmente, una región de contención de líquido tal como un área de residuo, incluyendo un material absorbente 217 (por ejemplo, una almohadilla desechable). En algunas realizaciones, la región de contención de líquido incluye regiones que capturan uno o más líquidos que fluyen en el casete, mientras permite a los gases u otros fluidos en el casete atravesar la región. Esto puede ser logrado, en algunas realizaciones, posicionando uno o más materiales absorbentes en la región de contención de líquido para absorber los líquidos. Esta configuración puede ser útil para la remoción de las burbujas de aire desde una corriente de fluido y/o para la separación de líquidos hidrófobos de los líquidos hidrófilos. En ciertas realizaciones, la región de contención de líquido impide que los líquidos atraviesen la región. En algunos de tales casos, la región de contención de líquido puede actuar como un área de residuo mediante la captación sustancialmente de todo el líquido en el casete, impidiendo así que el líquido salga del casete (por ejemplo,

- 5 mientras se permite que los gases escapen desde una salida del casete). Por ejemplo, el área de residuo puede ser usada para almacenar la muestra y/o los reactivos en el casete después de haber atravesado el canal 206, durante el análisis de la muestra. Esta y otras disposiciones pueden ser útiles cuando el casete es usado como una herramienta de diagnóstico, ya que la región de contención de líquido puede impedir que un usuario sea expuesto a fluidos potencialmente dañinos en el casete.
- 10 La vista esquemática del casete 20 ilustrada en la FIG. 8, muestra una realización, donde el casete 20 incluye un primer canal 206 y un segundo canal 207, separado del primer canal 206. En una realización, los canales 206, 207 oscilan en la dimensión en sección transversal más grande desde aproximadamente 50 micrómetros hasta aproximadamente 500 micrómetros, aunque pueden usarse otros tamaños y configuraciones de canal, como se ha descrito con más detalle más adelante.
- 15 El primer canal 206 puede incluir una o más zonas 209 de medición usadas para analizar la muestra. Por ejemplo, en una realización ilustrativa, el canal 206 incluye cuatro zonas 209 de medición (por ejemplo, conectadas en serie o en paralelo), que son utilizadas durante el análisis de la muestra.
- 20 En ciertas realizaciones, una o más zonas de medición tienen la forma de regiones en meandro (por ejemplo, regiones que implican canales en meandro). Una región en meandro puede, por ejemplo, ser definida por un área de al menos 0,25 mm², al menos 0,5 mm², al menos 0,75 mm², o al menos 1,0 mm², donde al menos el 25%, 50%, o 75% del área de la región en meandro comprende una trayectoria de detección óptica. Un detector que permite la medición de una señal individual a través de más que un segmento adyacente de la región en meandro, puede ser posicionado adyacente a la región en meandro. En algunos casos, el canal 206 está conectado de forma fluida con al menos dos regiones en meandro conectadas en serie.
- 25 Como se ha descrito en la presente memoria, el primer canal 206 y/o el segundo canal 207 pueden ser usados para almacenar uno o más reactivos usados para procesar y analizar la muestra antes del primer uso del casete. En algunas realizaciones, los reactivos en seco son almacenados en un canal o una sección de un casete y los reactivos en húmedo son almacenados en un segundo canal o sección del casete. Alternativamente, dos secciones o canales separados de un casete pueden ambos contener reactivos en seco y/o reactivos en húmedo. Los reactivos pueden ser almacenados y/o dispuestos, por ejemplo, como un líquido, un gas, un gel, una pluralidad de partículas o una película. Los reactivos pueden ser posicionados en cualquier porción adecuada de un casete, incluyendo, entre otros, en un canal, un depósito, sobre una superficie, y en o sobre una membrana, la cual puede, opcionalmente ser parte de un área de almacenamiento de reactivo. Un reactivo puede estar asociado con un casete (o componentes de un casete) en cualquiera manera adecuada.
- 30 Por ejemplo, los reactivos pueden ser reticulados (por ejemplo, de manera covalente o iónica), absorbidos, o adsorbidos (fisisorbidos) sobre una superficie dentro del casete. En una realización particular, todo o una porción de un canal (tal como una trayectoria de fluidos o un conector de fluidos o un canal del casete), está recubierto con un anticoagulante (por ejemplo, heparina). En algunos casos, un líquido está contenido dentro de un canal o depósito de un casete antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el casete.
- 35 En algunas realizaciones, los reactivos almacenados pueden incluir tapones de fluido posicionados en orden lineal de manera que durante el uso, cuando los fluidos fluyen a un sitio de reacción, son administrados en una secuencia predeterminada. Un casete diseñado para realizar un ensayo, por ejemplo, puede incluir, en series, un fluido de enjuague, un fluido de anticuerpo etiquetado, un fluido de enjuague, y un fluido de amplificación, todos almacenados en él. Mientras los fluidos son almacenados, ellos pueden ser mantenidos separados mediante fluidos de separación sustancialmente inmiscibles (por ejemplo, un gas tal como el aire) de manera que los reactivos fluidos que podrían reaccionar normalmente uno con otro, cuando están en contacto pueden ser almacenados en un canal común.
- 40 50 Los reactivos pueden ser almacenados en un casete durante distintos períodos de tiempo. Por ejemplo, un reactivo puede ser almacenado durante más de 1 hora, durante más de 6 horas, durante más de 12 horas, durante más de 1 día, durante más de 1 semana, durante más de 1 mes, durante más de 3 meses, durante más de 6 meses, durante más de 1 año, o durante más de 2 años. Opcionalmente, el casete puede ser tratado en una manera adecuada, para prolongar el almacenamiento. Por ejemplo, los cassetes que tienen reactivos almacenados contenidos en ellos pueden ser sellados al vacío, almacenados en un entorno oscuro, y/o almacenados a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de 0 grados C). La duración de almacenamiento depende de uno o más factores tales como los reactivos particulares usados, la forma de los reactivos almacenados (por ejemplo, en húmedo o en seco), las dimensiones y los materiales usados para conformar el substrato y la capa o capas de cubierta, el método de adhesión del substrato y de la capa o capas de cubierta, y cómo se trata el casete o se almacena como un todo. El almacenamiento de un reactivo (por ejemplo, un reactivo líquido o en seco) en un canal puede implicar el sellado de la entrada o entradas y la salidas o salidas del canal antes del primer uso o durante el envasado del dispositivo.
- 55 60 65 Como se ha ilustrado en la realización ejemplar mostrada en las FIGS. 8 y 9A-9F, los canales 206 y 207 pueden no estar en comunicación fluida uno con cada otro hasta que el conector fluídico 220 es acoplado con el casete

20. En otras palabras, los dos canales, en algunas realizaciones, no están en comunicación fluida uno con otro antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el casete. En particular, como se ha ilustrado, el canal 222 con forma sustancialmente en U del conector 220, puede estar conectado de forma fluida con el primer y segundo canales 206 y 207, de manera que los reactivos en el segundo canal 207 puedan 5 atravesar el canal 22 con forma de U, y moverse selectivamente a las zonas 209 de medición en el primer canal 206. En otras realizaciones, los dos canales 206 y 207 están en comunicación fluida uno con otro antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el casete, pero el conector fluidico conecta, además, los dos canales (por ejemplo, para formar un sistema de circuito cerrado) después del primer uso. En 10 algunas realizaciones, un casete descrito en la presente memoria puede incluir uno o más canales microfluídicos, aunque tales cassetes no están limitados a sistemas microfluídicos y pueden relacionarse con otros tipos de sistemas fluídicos. "Microfluídico" como es usado en la presente memoria, se refiere a un casete, dispositivo, aparato o sistema incluyendo al menos un canal de fluido que tiene una dimensión en sección transversal máxima de menos que 1 mm, y una relación de longitud con respecto a la mayor dimensión en sección transversal de al menos 3:1. Un "canal microfluídico", como es usado en la presente memoria, es un 15 canal que cumple estos criterios.

La "dimensión en sección transversal" (por ejemplo, un diámetro) del canal se mide en perpendicular a la dirección de flujo de fluido. La mayoría de los canales de fluido en componentes de cassetes descritos en la 20 presente memoria, tienen dimensiones máximas en sección transversal de menos de 2 mm, y en algunos casos, de menos de 1 mm. En un conjunto de realizaciones, todos los canales de fluido de un casete son microfluídicos o tienen una dimensión mayor en sección transversal de no más que 2 mm o 1 mm. En otro conjunto de realizaciones, la dimensión máxima en sección transversal del canal o canales es menor de 500 micrones, menor de 200 micrones, menor de 100 micrones, menor de 50 micrones, o menor de 25 micrones. 25 En algunos casos, las dimensiones del canal pueden ser elegidas, de manera que el fluido sea capaz de fluir libremente a través del artículo o el substrato. Las dimensiones del canal también pueden ser elegidas, por ejemplo, para permitir un cierto caudal volumétrico o lineal del fluido en el canal. Desde luego, el número de canales y la forma de los canales pueden ser variados mediante cualquier método adecuado conocido por las personas expertas en la técnica. En algunos casos, puede ser usado más que un canal o tubo capilar.

30 Un canal puede incluir una característica sobre o en un artículo (por ejemplo, un casete) que al menos dirige parcialmente el flujo de un fluido. El canal puede tener cualquiera forma en sección transversal adecuada (circular, ovalada, triangular, irregular, cuadrada o rectangular, o similar) y puede estar cubierta o descubierta. En las realizaciones donde está completamente cubierta, al menos una porción del canal puede tener una sección transversal que está completamente encerrada, o todo el canal puede estar completamente encerrado 35 a lo largo de toda su longitud con la excepción de su entrada o entrada y salida o salidas. Un canal también puede tener una relación de aspecto (longitud con respecto a la dimensión promedio en sección transversal) de al menos 2:1, más típicamente, de al menos 3:1, 5:1, o 10:1, o más.

40 Los cassetes descritos en la presente memoria pueden incluir canales o segmentos de canal posicionados en uno dos lados del casete. En algunos casos, los canales están conformados en una superficie del casete. Los segmentos de canal pueden estar conectados mediante un canal intermedio que atraviesa el casete. En algunas realizaciones, los segmentos de canal son usados para almacenar reactivos en el dispositivo antes del primer uso por un usuario final. La geometría específica de los segmentos de canal y las posiciones de los 45 segmentos de canal, dentro de los cassetes pueden permitir que los reactivos fluidos sean almacenados durante períodos prolongados de tiempo sin mezclar, incluso durante el manejo rutinario de los cassetes, tal como durante la expedición de los cassetes, y cuando los cassetes son sometidos a choques físicos o vibraciones.

50 En ciertas realizaciones, un casete incluye elementos ópticos que son fabricados en un lado de un casete opuesto a la serie de canales fluídicos. Un "elemento óptico" es usado para referirse a una característica formada o posicionada sobre o en un artículo o casete, que está previsto para y usado para cambiar la dirección (por ejemplo, mediante refracción o reflexión), el foco, la polarización, y/u otra propiedad de radiación electromagnética incidente con relación a la luz incidente sobre el artículo o el casete en ausencia del elemento. Por ejemplo, un elemento óptico puede comprender un lente (por ejemplo, cóncava o convexa), un espejo, una 55 retícula, ranura, u otra característica formada o posicionada sobre o en un casete. Un casete en sí mismo ausente de una característica única, sin embargo, no constituiría un elemento óptico, incluso aunque una o más propiedades de la luz incidente puedan cambiar sobre la interacción con el casete. Los elementos ópticos pueden guiar la luz incidente que atraviesa el casete, de manera que la mayor parte de la luz es dispersada lejos de las áreas específicas del casete, tal como las porciones intermedias entre los canales fluídicos. Disminuyendo la cantidad de la luz incidente sobre estas porciones intermedias, la cantidad de ruido en una 60 señal de detección puede ser disminuida cuando se usan ciertos sistemas de detección óptica. En algunas realizaciones, los elementos ópticos comprenden ranuras triangulares formadas sobre o en una superficie del casete. El ángulo de diseño de las ranuras triangulares puede ser elegido, de manera que la luz incidente normal a la superficie del casete sea redirigida en un ángulo dependiente de los índices de refracción del medio externo (por ejemplo, el aire) y el material del casete. En algunas realizaciones, uno o más elementos ópticos 65 están posicionados entre segmentos adyacentes de una región en meandro de una zona de medición.

Un casete, o porciones del mismo, pueden ser fabricados de cualquier material adecuado para la formación de un canal u otro componente. Los ejemplos no limitantes de materiales incluyen polímeros (por ejemplo, polietileno, poliestireno, polimetilmacrilato, policarbonato, polidimetilsiloxano) PVC, PTFE, PET, y un copolímero de ciclo-olefina), vidrio, cuarzo y silicio. El material que forma el casete y cualquier componente asociado (por ejemplo, una cubierta) puede ser duro o flexible. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente los materiales adecuados basándose, por ejemplo, en su rigidez, su inercia para (por ejemplo, libertad de degradación por), un fluido que se le hace atravesar, su robustez a una temperatura a la cual ha de ser usado un dispositivo particular, su transparencia/opacidad con respecto a la luz (por ejemplo, en regiones de ultravioleta y visible), y/o el método usado para fabricar las características en el material. Por ejemplo, para artículos moldeados por inyección u otros artículos extruidos, el material usado puede incluir un termoplástico (por ejemplo, polipropileno, policarbonato, acrilonitrilo butadieno estireno, nylon 6), un elastómero (por ejemplo, pollisopreno, isobuteno-isopreno, nitrito, neopreno, etileno-propileno, hipalon, silicona), un termoendurecible (por ejemplo, epoxi, poliésteres insaturados, fenólicos), o combinaciones de los mismos. Como se descrito con más detalle más adelante, los cassetes incluyen dos o más componentes o capas pueden ser formados en diferentes materiales para adaptar los componentes a las funciones principales de cada uno de los componentes, por ejemplo, basándose en aquellos factores descritos anteriormente y en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el material y las dimensiones (por ejemplo, el grosor) de un casete y/o la cubierta se eligen, de tal manera que sean sustancialmente impermeables al vapor de agua. Por ejemplo, un casete diseñado para almacenar uno o más fluidos en él antes del primer uso puede incluir una cubierta que comprende un material conocido, para proporcionar una barrera alta al vapor, tal como una lámina de metal, ciertos polímeros, ciertos materiales cerámicos y sus combinaciones. Ejemplos de materiales que tienen baja permeabilidad al vapor de agua se proporcionan más adelante. En otros casos, el material es elegido basándose al menos en parte en la forma y/o configuración del casete. Por ejemplo, ciertos materiales pueden ser usados para formar dispositivos planos, mientras que otros materiales son más adecuados para formar dispositivos que son curvados o de forma irregular.

En algunos ejemplos, un casete está comprendido de una combinación de dos o más materiales, tal como algunos enunciados anteriormente. Por ejemplo, los canales del casete pueden ser formados de poliestireno u otros polímeros (por ejemplo, mediante moldeo por inyección) y una cinta biocompatible puede ser usada para sellar los canales. La cinta biocompatible o material flexible puede incluir un material conocido para mejorar las propiedades de barrera al vapor (por ejemplo, lámina de metal, polímeros u otros materiales conocidos que tienen barreras altas al vapor), y pueden opcionalmente permitir el acceso a las entradas y salidas mediante la perforación o el despegado de la cinta. Una variedad de métodos pueden ser usados para sellar un canal microfluídico o porciones de un canal, o para unir las capas múltiples de un dispositivo, incluyendo entre otros, el uso de adhesivos, el uso de cintas adhesivas, el pegado o encolado, la unión, la estratificación de materiales, o mediante métodos mecánicos (por ejemplo, la sujeción, mecanismos de fijación por presión, etc.).

En algunos casos, un casete comprende una combinación de dos o más componentes separados (por ejemplo, capas o cassetes) montados juntos. Las redes de canales independientes (tal como las secciones 71 y 77 de la FIG. 1A), que pueden incluir opcionalmente reactivos almacenados en ella antes del primer uso, pueden ser incluidas sobre o en los diferentes componentes del casete. Los componentes separados pueden ser montados juntos o asociados uno con otro por cualquier medio adecuado, tal como por los métodos descritos en la presente memoria, por ejemplo, para formar un casete (compuesto) individual. En algunas realizaciones, dos o más redes de canales están posicionadas en diferentes componentes o capas del casete, y no son conectadas de forma fluida antes del primer uso, pero son conectadas de forma fluida en el primer uso, por ejemplo, mediante el uso de un conector fluidílico. En otras realizaciones, las dos o más redes de canales están conectadas de forma fluida antes del primer uso.

50 Ventajosamente, cada uno de los diferentes componentes o capas que forman un casete compuesto, pueden ser adaptadas individualmente dependiendo de la función o funciones diseñadas de tal componente o capa. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, un componente de un casete compuesto puede ser adaptado para el almacenamiento de reactivos húmedos. En algunas de tales realizaciones, ese componente puede ser formado de un material que tiene una permeabilidad al vapor relativamente baja. Adicional o alternativamente, 55 por ejemplo, dependiendo de la cantidad de fluidos que han de ser almacenados, las regiones de almacenamiento de ese casete pueden ser hechas con dimensiones mayores en sección transversal que los canales o regiones de los otros componentes no usados para el almacenamiento de líquidos. El material usado para formar el casete puede ser compatible con técnicas de fabricación adecuadas para la formación de dimensiones mayores en sección transversal. Por contraste, un segundo componente que puede ser adaptado 60 para la detección de un analito puede, en algunas realizaciones, incluir porciones de canal que tiene menores dimensiones en sección transversal. Las dimensiones menores en sección transversal pueden ser útiles, por ejemplo, en ciertas realizaciones para permitir más tiempo de contacto entre los fluidos que fluyen en el canal (por ejemplo, una solución reactante o un fluido de lavado) y un analito unido a una superficie del canal, para un volumen dado de fluido. Adicional o alternativamente, una porción de canal del segundo componente puede 65 tener una rugosidad de superficie más baja (por ejemplo, para aumentar la relación de señal a ruido durante la detección) comparado con una porción de canal de otro componente. Las dimensiones menores en sección

transversal o la rugosidad de superficie inferior de las porciones de canal del segundo componente pueden, en ciertas realizaciones, requerir una cierta técnica de fabricación o herramientas de fabricación diferentes a las usadas para formar un componente diferente del casete. Además, en algunas realizaciones particulares, el material usado para el segundo componente puede estar bien caracterizado para la fijación y la detección de

5 la proteína. Como tal, puede ser ventajoso formar porciones diferentes de canal usadas para diferentes propósitos en diferentes componentes de un casete, que pueden entonces ser unidas juntas antes del uso por un usuario previsto. Otras ventajas, características de componentes, y ejemplos se proporcionan más adelante.

Las FIGS. 9B-9E muestran un dispositivo que puede incluir múltiples componentes 20B y 20C que se combinan para formar un casete individual. Como se muestra en estas realizaciones ilustrativas, el componente 20B

10 puede incluir un primer lado 21A y un segundo lado 21B. El componente 20C puede incluir un primer lado 22A y un segundo lado 22B. Los componentes del dispositivo o partes descritos en la presente memoria, tal como canales u otras entidades pueden ser formados en, sobre o en el primer lado de un componente, un segundo lado de un componente y/o a través del componente en algunas realizaciones. Por ejemplo, como se muestra

15 de forma ilustrativa en la FIG. 9C, el componente 20C puede incluir un canal 206 que tiene una entrada y una salida, y puede ser formado de un primer material. El canal 206 puede tener cualquiera configuración adecuada como se ha descrito en la presente memoria y puede incluir, por ejemplo, una o más regiones de almacenamiento de reactivos, zonas de medición, regiones de contención de líquido, regiones de mezclado, y similares. En algunas realizaciones, el canal 206 no está formado a través del grosor completo del componente

20 20B. Es decir, el canal puede estar formado en o dentro de un lado del componente. El canal 206 puede ser encerrado opcionalmente por una cubierta como se ha descrito en la presente memoria, tal como una cinta (no mostrada), otro componente o capa del casete, u otro componente adecuado. En otras realizaciones, el canal 206 está formado a través de todo el grosor del componente 20B y se requieren cubiertas en ambos lados del casete para encerrar el canal.

25

El componente 20B puede incluir el canal 207 que tiene una entrada y una salida, y puede estar formado de un segundo material, que puede ser el mismo o diferente que el primer material. El canal 207 también puede tener cualquiera configuración adecuada como se ha descrito en la presente memoria, y puede o puede no estar formado a través de todo el grosor del componente 20C. El canal 207 puede estar encerrado por una o

30 más cubiertas. En algunos casos, la cubierta no es un componente que incluye uno o más canales fluídicos tal como el componente 20C. Por ejemplo, la cubierta puede ser una cinta biocompatible u otra superficie posicionada entre los componentes 20B y 20C. En otras realizaciones, el canal 207 puede estar encerrado sustancialmente por un componente 20C. Es decir, la superficie 22A del componente 20C puede formar una porción del canal 207 cuando los componentes 20B y 20C yacen directamente adyacentes uno con respecto

35 al otro.

Como se ha mostrado ilustrativamente en las FIGS. 9D y 9E, los componentes 20B y 20C pueden ser sustancialmente planos y pueden disponerse uno sobre otro. En general, sin embargo, los dos o más componentes que forman un casete pueden yacer en cualquiera configuración adecuada uno con respecto al

40 otro. En algunos casos, los componentes son adyacentes uno con respecto al otro (por ejemplo, lado a lado, uno sobre otro). Los primeros componentes pueden solaparse completamente o solamente las porciones de los componentes pueden solaparse entre sí. Por ejemplo, como se ha mostrado ilustrativamente en las FIGS. 9D y 9E, el componente 20C puede extenderse más allá que el componente 20B, de manera que una porción del componente 20C no esté solapado o cubierto por el componente 20B. En algunos casos, esta configuración

45 puede ser ventajosa donde el componente 20C es sustancialmente transparente y requiere que la luz se desplace a través de una porción del componente (por ejemplo, un área de reacción, zona de medición, o región de detección), y donde el componente 20B es opaco o menos transparente que el componente 20C.

Además, el primer y segundo componentes pueden incluir cualquier forma y/o configuración adecuadas. Por

50 ejemplo, en algunas realizaciones, el primer componente incluye una característica complementaria con respecto a una característica del segundo componente, de modo que forme una conexión no fluida entre el primer y segundo componentes. Las características complementarias pueden, por ejemplo, ayudar a la alineación del primer y segundo componentes durante el ensamblaje. Ejemplos de características complementarias están descritos en la presente memoria. En algunos casos, los mecanismos de acoplamiento o de correspondencia, tales como los descritos en la presente memoria, pueden ser usados para acoplar el primero y segundo componentes.

El primer y segundo componentes pueden ser conectados integralmente entre sí en algunas realizaciones. Como es usado en la presente memoria, el término "integralmente conectado", cuando se refiere a dos o más

60 objetos, significa objetos que resultan separados uno del otro durante el curso del uso normal, por ejemplo, no pueden ser separados manualmente; la separación requiere al menos el uso de herramientas y/o causar daño a al menos a uno de los componentes, por ejemplo, por rotura, despegado, o separación de componentes fijados juntos mediante adhesivos o herramientas. Los componentes integralmente conectados pueden estar irreversiblemente unidos uno a otro durante el curso del uso normal. Por ejemplo, los componentes 20B y 20C

65 pueden estar integralmente conectados mediante el uso de un adhesivo o mediante otros métodos de unión. En otras realizaciones, dos o más componentes de un casete pueden estar reversiblemente unidos uno con el

otro.

Como se ha descrito en la presente memoria, en algunas realizaciones al menos un primer componente y un segundo componente que forman un casete compuesto pueden estar formados de diferentes materiales. El

5 sistema puede ser diseñado de manera que el primer componente incluye un primer material que ayuda o mejora una o más funcionalidades del primer componente. Por ejemplo, si el primer componente está diseñado para almacenar un reactivo líquido (por ejemplo, en un canal del componente) antes del primer uso por un usuario (por ejemplo, durante al menos un día, una semana, un mes, o un año), el primer material puede ser elegido por tener una permeabilidad relativamente baja al vapor, de modo que se reduzca la cantidad de
10 evaporación del líquido almacenado a lo largo del tiempo. Debería entenderse, sin embargo, que los mismos materiales pueden ser usados para múltiples componentes (por ejemplo, capas) de un casete en algunas realizaciones. Por ejemplo, tanto el primero como el segundo componentes de un casete pueden ser formados en un material que tiene una baja permeabilidad al vapor de agua.

15 Un material usado para formar la totalidad o porciones de una sección o componente de un dispositivo puede tener, por ejemplo, una permeabilidad al vapor de agua de menos de aproximadamente 5,0 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 4,0 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 3,0 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 2,0 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 1,0 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 0,5 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 0,3 g·mm/m²·d, menos de aproximadamente 0,1 g·mm/m²·d, o
20 menos de aproximadamente 0,05 g·mm/m²·d. En algunos casos, la permeabilidad al vapor de agua puede ser, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,01 g·mm/m²·d y aproximadamente 2,0 g·mm/m²·d, de entre aproximadamente 0,01 g·mm/m²·d y aproximadamente 1,0 g·mm/m²·d, de entre aproximadamente 0,01 g·mm/m²·d y aproximadamente 0,4 g·mm/m²·d, de entre aproximadamente 0,01 g·mm/m²·d y aproximadamente 0,04 g·mm/m²·d, o de entre aproximadamente 0,01 g·mm/m²·d y aproximadamente 0,1 g·mm/m²·d. La permeabilidad al vapor de agua puede ser medida, por ejemplo, a 40 °C al 90% de humedad
25 relativa (RH).

En algunas realizaciones, un segundo componente no es usado para almacenar un líquido antes de ser usado por un usuario y puede estar formado de un segundo material que tiene una permeabilidad al vapor de agua más alta que la del primer componente. Por ejemplo, el segundo material puede tener una permeabilidad al vapor de agua mayor de aproximadamente 0,05 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 0,1 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 0,3 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 0,5 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 1,0 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 2,0 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 3,0 g·mm/m²·d, mayor de aproximadamente 4,0 g·mm/m²·d, o mayor de aproximadamente 5,0 g·mm/m²·d.

35 35 En algunos casos, un primer material usado para formar un primer componente de un casete tiene una permeabilidad al vapor de agua al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces más baja que la de un segundo material usado para formar un segundo componente de un casete.

40 40 Las permeabilidades al vapor de agua de los materiales son conocidas o pueden ser determinadas por los expertos en la técnica. Materiales tales como ciertos copolímeros de ciclo-olefina, por ejemplo, típicamente tienen una permeabilidad al vapor de agua de menos de aproximadamente 0,1 g·mm/m²·d (por ejemplo, entre 0,02 – 0,04 g·mm/m²·d), mientras ciertos polipropilenos tienen una permeabilidad al vapor de agua de
45 aproximadamente 0,5 g·mm/m²·d o mayor. Ciertos tereftalatos de polietileno (PET) tienen una permeabilidad al vapor de agua de aproximadamente 1,0 g·mm/m²·d, ciertos polí(cloruros de vinilo) (PVC) tienen una permeabilidad al vapor de agua de aproximadamente 1,2 g·mm/m²·d, y ciertos policarbonatos tienen una permeabilidad al vapor de agua de aproximadamente 4,0 g·mm/m²·d.

50 50 En algunas realizaciones, uno o más componentes o capas de un dispositivo pueden estar formados en un material que hace que sean más adecuados para el procesamiento en ciertas condiciones. Por ejemplo, un material puede ser elegido en parte basándose en su temperatura de fusión para permitir que sea compatible con ciertas herramientas y/o métodos de fabricación (por ejemplo, para la formación de canales de ciertas dimensiones) tales como los descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, un primer componente está conformado de un material que tiene una temperatura de fusión mayor de aproximadamente 80 °C, mayor de aproximadamente 100 °C, mayor de aproximadamente 130 °C, mayor de aproximadamente 160 °C, mayor de aproximadamente 200 °C. En ciertas realizaciones, un segundo componente diseñado para ser combinado con el primer componente puede ser formado de un material que tiene una temperatura de fusión de menos que o igual a aproximadamente 200 °C, de menos que o igual a aproximadamente 160 °C, de menos que o igual a aproximadamente 130 °C, de menos que o igual a aproximadamente 100 °C o de menos que o igual a aproximadamente 80 °C. También son posibles otras temperaturas de fusión.

60 60 En un conjunto particular de realizaciones, el componente 20B está formado de un material que tiene una temperatura de fusión más alta que el material usado para formar el componente 20C. En una realización particular, un componente usado para el almacenamiento de un reactivo líquido está formado de un material que tiene una temperatura de fusión más alta que un material usado para formar otro componente del casete.

- En ciertas realizaciones, un casete que incluye un primer y segundo componentes tiene porciones de canal de diferentes dimensiones en sección transversal en cada uno de los diferentes componentes. Como se ha descrito en la presente memoria, las dimensiones particulares en sección transversal pueden ser elegidas 5 basándose en parte en la función o funciones de las porciones de canal, donde las porciones de canal están posicionadas con relación a otras partes o componentes del dispositivo, y otros factores.
- Una porción de canal de un casete puede tener cualquiera dimensión en sección transversal adecuada. Por 10 ejemplo, un primer componente puede incluir un primer canal que incluye al menos una porción que tiene una dimensión en sección transversal, por ejemplo, mayor de aproximadamente 50 micrones, mayor de aproximadamente 100 micrones, mayor de aproximadamente 200 micrones, mayor de aproximadamente 350 micrones, mayor de aproximadamente 500 micrones, mayor de aproximadamente 750 micrones o mayor de 15 aproximadamente 1 mm. En algunos casos, una porción de canal que tiene una dimensión en sección transversal relativamente grande puede ser usada para almacenar un líquido contenido en ella antes del primer uso por un usuario.
- En algunos casos, un segundo componente de un casete puede incluir un segundo canal que incluye al menos 20 una porción que tiene una dimensión en sección transversal que es al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 5 veces, al menos 7 veces, o al menos 10 veces diferente que la dimensión en sección transversal de una primera porción de canal de un primer componente del casete. Tales diferencias 25 en las dimensiones en sección transversal pueden ser debidas a la diferente funcionalidad de la segunda porción de canal en el segundo componente comparado con la del primer componente. El segundo canal del segundo componente puede incluir al menos una porción que tiene una dimensión en sección transversal de, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 mm, menos de aproximadamente 750 micrones, menos de aproximadamente 500 micrones, menos de aproximadamente 350 micrones, menos de aproximadamente 200 micrones, menos de aproximadamente 100 micrones, o menos de aproximadamente 50 micrones. Por ejemplo, en algunos casos, un canal que tiene una dimensión en sección transversal relativamente menor que la de un primer canal de un primer componente, puede ser adecuada para una región de detección del dispositivo, para el control de los caudales de fluido, o para otros propósitos.
- 30 En algunas realizaciones, las porciones de canal en diferentes componentes de un casete tienen diferentes dimensiones en sección transversal, y están formadas de materiales que tienen diferentes temperaturas de fusión. Por ejemplo, en algunos ejemplos, una porción de canal que tiene una dimensión en sección transversal relativamente pequeña (por ejemplo, menos de aproximadamente 300 micrones, menos de aproximadamente 200 micrones, o menos de aproximadamente 100 micrones) puede estar formada de un material que tiene una 35 temperatura de fusión relativamente baja (por ejemplo, menor de aproximadamente 100 °C), mientras que una porción de canal que tiene una dimensión de sección transversal relativamente más grande (por ejemplo, mayor de aproximadamente 100 micrones, mayor de aproximadamente 200 micrones, o mayor de aproximadamente 300 micrones) puede estar formada de un material que tiene una temperatura de fusión relativamente más alta (por ejemplo, mayor de aproximadamente 100 °C).
- En ciertos casos, los canales de diferentes componentes o capas de un dispositivo pueden tener diferentes rugosidades de superficie. Por ejemplo, un canal que está diseñado para ser parte de una región de detección 40 puede tener una rugosidad superficial menor que un canal que no es usado en un proceso de detección o es usado en un proceso de detección que requiere menos sensibilidad. La rugosidad sustancial en la superficie de una porción de canal puede dar como resultado una dispersión no deseada o una redirección de la luz en un ángulo no deseado. Los canales de diferentes componentes o capas de un dispositivo que tienen diferentes rugosidades de superficie pueden ser ventajosos porque un canal que tiene una rugosidad de superficie relativamente baja puede ser más complicado y/o más caro de fabricar que un canal que tiene una rugosidad 45 de superficie más alta. Por ejemplo, ciertas herramientas de fabricación para moldeo hechas mediante micro mecanizado o técnicas de litografía tienen menos rugosidad superficial (y, por consiguiente, forman porciones de canal que tienen menos rugosidad superficial) comparado con las herramientas hechas mediante mecanizado, pero pueden ser más complicadas y/o más caras de fabricar.
- 50 En algunas realizaciones, al menos una porción de un primer canal de un primer componente puede tener una rugosidad superficial media cuadrática (RMS) de menos de aproximadamente menor o igual a aproximadamente 10 micrones. En ciertas realizaciones, la rugosidad superficial media cuadrática (RMS) puede ser, por ejemplo, menor que o igual a aproximadamente 5 micrones, menor que o igual a aproximadamente 3 micrones, menor que o igual a aproximadamente 1 micrón, menor que o igual a aproximadamente 0,8 micrones, menor que o igual a aproximadamente 0,5 micrones, menor que o igual a 55 aproximadamente 0,3 micrones, o menor que o igual a aproximadamente 0,1 micrones. La rugosidad superficial media cuadrática (RMS) es un término conocido para los expertos en la técnica, y puede ser expresada como:

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

donde A es la superficie que ha de ser examinada, y $|z - Z_m|$ es la desviación de altura local a partir de la media.

- 5 Al menos una porción de un segundo canal de un segundo componente puede tener, por ejemplo, una rugosidad superficial media cuadrática diferente de la del primer componente. La segunda porción de canal puede tener una rugosidad superficial media cuadrática (RMS), por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,1 micrones, mayor de aproximadamente 0,3 micrones, mayor de aproximadamente 0,5 micrones, mayor de aproximadamente 1 micrón, mayor de aproximadamente 3 micrones, mayor de aproximadamente 5 micrones, 10 o mayor de aproximadamente 10 micrones.

En ciertas realizaciones, el primero y segundo componentes de un casete tienen grados diferentes de transparencia óptica. Por ejemplo, un primer componente puede ser sustancialmente opaco, y un segundo componente puede ser sustancialmente transparente. El componente sustancialmente transparente puede ser adecuado para la detección óptica de una muestra o analito contenido dentro del componente.

- 15 En un conjunto de realizaciones, un material usado para formar un componente (por ejemplo, un primer o un segundo componente) de un casete tiene una transmisión óptica mayor del 90% en longitudes de onda de luz de entre 400 nm y 800 nm (por ejemplo, luz en el intervalo visible). La transmisión óptica puede ser medida a través de un material que tiene un grosor de, por ejemplo, aproximadamente 2 mm (o en otras realizaciones, 20 aproximadamente de 1 mm o aproximadamente de 0,1 mm). En algunos ejemplos, la transmisión óptica es mayor de 80%, mayor de 85%, mayor de 88%, mayor de 92%, mayor de 94%, o mayor de 96% en longitudes de onda de luz de entre 400 nm y 800 nm. Otro componente del dispositivo puede ser formado de un material que tiene una transmisión óptica menor de 96%, menor de 94%, menor de 92%, menor de 90%, menor de 25 85%, menor de 80%, menor de 50%, menor de 30%, o menor de 10% en longitudes de onda de luz de entre 400 nm y 800 nm.

- Como se ha descrito en la presente memoria, diferentes componentes o capas de un dispositivo pueden incluir canales hechos por diferentes (o los mismos) herramientas y/o métodos de fabricación. Por ejemplo, el moldeo 30 por inyección puede ser usado para formar un componente, y una técnica diferente (por ejemplo, el mecanizado) puede ser usado para formar otro componente. En otro ejemplo, una primera porción de canal de un primer componente puede ser formada mediante un proceso de moldeo (por ejemplo, moldeo por inyección) que implica el uso de una herramienta de fabricación hecha mediante fresado o mediante proceso de litografía. En algunos casos, las porciones de canal conformadas por una herramienta de fabricación hecha mediante 35 fresado pueden tener un área en sección transversal sustancialmente redondeada, mientras que las porciones de canal formadas por una herramienta de fabricación hecha mediante un proceso de litografía, pueden tener un área en sección transversal sustancialmente trapezoidal. Otros métodos para formar las porciones de canal que tienen áreas en sección transversal sustancialmente redondeadas, áreas en sección transversal sustancialmente trapezoidales, o formas en sección transversal, también son posibles. Una segunda porción 40 de canal de un segundo componente puede ser formada usando una herramienta de fabricación hecha por el mismo método o un método diferente, y/o puede tener la misma o diferente forma en sección transversal comparada con una porción de canal de un primer componente.

- Como se ha descrito en la presente memoria, en algunas realizaciones un canal de un primer componente de 45 un casete no está en comunicación fluida con un canal de un segundo componente de un casete, antes del primer uso por un usuario. Por ejemplo, incluso después de acoplar los dos componentes, como se ha mostrado ilustrativamente en la FIG. 9D, los canales 206 y 207 no están en comunicación fluida uno con otro. Sin embargo, el casete puede incluir, además, otras partes o componentes tal como el elemento 202 de alineación del conector fluídico (FIG. 9E), que puede unirse al primer y/o segundo componentes 20B y 20C o a otras 50 porciones del casete. Como se ha descrito en la presente memoria, el elemento de alineación del conector fluídico puede estar configurado para recibir y acoplarse con el conector fluídico 220, que puede permitir la comunicación fluida entre los canales 206 y 207 del primer y segundo componentes, respectivamente. Por ejemplo, el conector fluídico puede incluir un trayectoria de fluido que incluye una entrada de la trayectoria de fluido y una salida de la trayectoria de fluido, donde la entrada de la trayectoria de fluido puede estar conectada de forma fluida con la salida del canal 206, y la salida de la trayectoria de fluido puede estar conectada de forma fluida con la entrada del canal 207 (o viceversa). La trayectoria de fluido del conector fluídico puede tener cualquier longitud adecuada (por ejemplo, al menos 1 cm, al menos 2 cm, al menos 3 cm, al menos 5 cm) para la conexión de los canales. El conector fluídico puede ser una parte de un conjunto junto con un casete, y envasado de tal manera que el conector fluídico no está conectando de forma fluida con los canales 206 y 207. 55 60 Un conector fluídico puede tener cualquiera configuración adecuada con respecto a un casete, o componentes

de un casete. Como se muestra ilustrativamente en la FIG. 9E, después de la conexión del conector fluídico al casete, el conector fluídico puede ser posicionado en un lado de un componente (por ejemplo, componente 20B) opuesto al otro componente (por ejemplo, componente 20C). En otras realizaciones, un conector fluídico puede ser posicionado entre dos componentes de un casete. Por ejemplo, el conector fluídico puede ser un componente o capa posicionado entre (por ejemplo, emparedado entre) dos componentes del casete. También son posibles otras configuraciones.

Adicionalmente, un conector fluídico puede encontrarse sustancialmente perpendicular con respecto a uno o más componentes o capas de un casete, por ejemplo, como se ha mostrado ilustrativamente en la FIG. 9E. En otras realizaciones, un conector fluídico puede encontrarse sustancialmente paralelo con respecto a (por ejemplo, en la parte superior de o plano contra) uno o más componentes de un casete. También son posibles otras configuraciones.

En algunos casos, un elemento de alineación y/o un conector fluídico es conectado físicamente con solamente un componente individual de un casete de múltiples componentes, mientras que en otros casos, un elemento de alineación y/o un conector fluídico es conectado físicamente a múltiples componentes de un casete de múltiples componentes. En ciertas realizaciones, una porción de un componente del casete que está conectado físicamente a un elemento de alineación y/o a un conector fluídico tiene un cierto grosor para permitir una conexión adecuada. Por ejemplo, donde el conector fluídico está diseñado para ser insertado en una entrada y una salida de canales de un casete, el casete en la región de inserción puede tener un cierto grosor (por ejemplo, mínimo). El casete, o uno o más componentes de un casete, en una región diseñada para conexión con el conector fluídico puede tener, por ejemplo, un grosor de al menos 1 cm, al menos 1,5 cm, al menos 2 cm, al menos 2,5 cm, al menos 3 cm, al menos 4 cm, o al menos 5 cm. Otras porciones del casete (o componentes del casete) no diseñadas para la conexión con un elemento de alineación y/o un conector fluídico pueden tener un grosor, por ejemplo, menor de 5 cm, menor de 4 cm, menor de 3 cm, menor de 2,5 cm, menor de 2 cm, menor de 1,5 cm, menor de 1 cm, menor de 0,5 cm, o menor de 0,1 cm.

Aunque mucha de la descripción de la presente memoria está dirigida hacia un casete que tiene uno o más componentes o capas que incluyen redes de canales, en otras realizaciones, un casete puede incluir más de 2, más de 3, o más de 4 de tales componentes o capas. Por ejemplo, como se ha mostrado ilustrativamente en la FIG. 9F, un casete puede incluir los componentes 20B, 20C, 20D y 20E, incluyendo cada uno al menos un canal o red de canales. En algunos casos, los canales de uno o más componentes (por ejemplo, 2, 3, o todos los componentes) pueden estar no conectados de forma fluida antes del primer uso, pero pueden ser conectados de forma fluida en el primer uso, por ejemplo, mediante el uso de un conector fluídico. En otras realizaciones, el canal o canales de uno o más componentes (por ejemplo, 2, 3 o todos los componentes) están conectados de forma fluida antes del primer uso.

Como se ha descrito en la presente memoria, cada uno de los componentes o capas de un casete pueden ser diseñados para tener una función específica que es diferente de una función de otro componente del casete. En otras realizaciones, dos o más componentes pueden tener la misma función. Por ejemplo, como se ha mostrado en la realización ilustrativa de la FIG. 9F, cada uno de los componentes 20C, 20D y 20E, pueden tener múltiples zonas 209 de medición conectadas en serie. Después de la conexión del conector fluídico 222 con el casete compuesto, las porciones de una muestra (o múltiples muestras) pueden ser introducidas en la red de canales en cada una de los componentes 20C, 20D y 20E para realizar múltiples análisis.

En algunas realizaciones, al menos un primer y segundo componentes de un casete puede ser una parte de un dispositivo o un conjunto usado para la determinación de una condición química o biológica particular. El dispositivo o conjunto puede incluir, por ejemplo, un primer componente que comprende un primer canal de un primer material, incluyendo el primer canal una entrada, una salida y, entre la primera entrada y salida, al menos una porción que tiene una dimensión en sección transversal mayor de 200 micrones. El dispositivo o conjunto también puede incluir un segundo componente que comprende un segundo canal de un segundo material, incluyendo el segundo canal una entrada, una salida y, entre la segunda entrada y salida, al menos una porción que tiene una dimensión en sección transversal menor de 200 micrones. En algunos casos, el dispositivo o conjunto es envasado de manera que el primer y segundo componentes están conectados uno con el otro. Por ejemplo, el primer y segundo componentes pueden estar conectados integralmente uno con otro. En otras realizaciones, el primer y segundo componentes están unidos reversiblemente entre sí. El dispositivo o conjunto puede incluir, además, un conector fluídico para conectar de forma fluida el primer y segundo canales, comprendiendo el conector fluídico una trayectoria de fluido, incluyendo una entrada de la trayectoria de fluido y una salida de la trayectoria de fluido, donde la entrada de la trayectoria de fluido puede estar conectada de forma fluida con la salida del primer canal y la salida de la trayectoria de fluido puede estar conectada de forma fluida con la entrada del segundo canal. En algunas realizaciones, el dispositivo o conjunto está envasado de tal modo que el conector fluídico no está conectado de forma fluida con el primer y segundo canales en el envase. Después del primer uso del dispositivo por un usuario al que está destinado, el conector fluídico puede ser usado para llevar el primer y segundo canales a comunicación fluida entre sí.

Como se ha descrito en la presente memoria, un dispositivo o conjunto puede incluir porciones de canal en

- 5 diferentes componentes de un casete que puede diferir una de otra. Como tal, en ciertas realizaciones, un dispositivo comprende una o más de las siguientes características: el primer material usado para formar una primera porción de canal de un primer componente es diferente de un segundo material usado para formar una segunda porción de canal de un segundo componente; la primera porción de canal tiene una forma en sección transversal diferente de la de la segunda porción de canal; y/o la primera porción de canal tiene una rugosidad superficial RMS media cuadrática diferente de la de la segunda porción de canal. Las porciones de canal también pueden tener otras diferencias como se ha descrito en la presente memoria.
- 10 Un casete descrito en la presente memoria puede tener cualquier volumen adecuado para llevar a cabo un análisis tal como una reacción química y/o biológica u otros procesos. El volumen completo de un casete incluye, por ejemplo, cualquiera de las áreas de almacenamiento de reactivos, zonas de medición, regiones de contención de líquidos, áreas de residuos, así como cualquiera de los conectores fluídicos, y los canales fluídicos asociados con ellos. En algunas realizaciones, se usan pequeñas cantidades de reactivos y muestras y el volumen completo del dispositivo fluido es, por ejemplo, menor de 10 mL, 5mL, 1 mL, 500 µL, 250 µL, 15 100 µL, 50 µL, 25 µL, 10 µL, 5 µL, o 1 µL.
- 20 Un casete descrito en la presente memoria puede ser portátil y, en algunas realizaciones, mantenido con la mano. La longitud y/o anchura del casete puede ser, por ejemplo, menor o igual a 20 cm, 15 cm, 10 cm, 8 cm, 6 cm, o 5 cm. El grosor del casete puede ser, por ejemplo, menor o igual a 5 cm, 3 cm, 2 cm, 1 cm, 8 mm, 5 25 mm, 3 mm, 2 mm, o 1 mm. Ventajosamente, los dispositivos portátiles pueden ser adecuados para usar en los ajustes del punto de cuidado.
- 25 Debería comprenderse que los cassetes y sus respectivos componentes descritos en la presente memoria, son ejemplares y que otras configuraciones y/o tipos de cassetes y componentes pueden ser usados con los sistemas y métodos descritos en la presente memoria.
- 30 Los métodos y sistemas descritos en la presente memoria pueden implicar una variedad de diferentes tipos de análisis, y pueden usarse para determinar una variedad de diferentes muestras. En algunos casos, un análisis implica una reacción química y/o biológica. En algunas realizaciones, una reacción química y/o biológica 35 implica una unión. Diferentes tipos de unión pueden tener lugar en los cassetes descritos en la presente memoria. La unión puede implicar la interacción entre un par correspondiente de moléculas que exhiben capacidad de unión o afinidad mutua, típicamente unión o interacción específica o no específica, incluyendo interacciones bioquímicas, fisiológicas y/o farmacéuticas. La unión biológica define un tipo de interacción que ocurre entre pares de moléculas incluyendo proteínas, ácidos nucleicos, glicoproteínas, carbohidratos, 40 hormonas y similares. Ejemplos específicos incluyen anticuerpo/antígeno, anticuerpo/hapteno, enzima/sustrato, enzima/inhibidor, enzima/cofactor, proteína de unión/sustrato, proteína portadora/sustrato, lecitina/carbohidrato, receptor/hormona, receptor/efector, hebras complementarias de ácido nucleico, proteína/ácido nucleico, represor/inductor, ligando/receptor de la superficie celular, virus/ligando, etc. La unión también puede producirse entre proteínas u otros componentes y células. Además, los dispositivos descritos 45 en la presente memoria pueden usarse para otros análisis de fluidos (que pueden o no implicar unión y/o reacciones), tales como detección de componentes, concentración, etc.
- 50 En algunos casos, una reacción (o ensayo) heterogénea puede tener lugar en un casete; por ejemplo, un socio de unión puede estar asociado con una superficie de un canal, y el socio de unión complementario puede estar presente en la fase fluida. También pueden efectuarse otros ensayos en fase sólida que implican una reacción de afinidad entre proteínas u otras biomoléculas (por ejemplo, ADN, ARN, carbohidratos), o moléculas que no existen en la naturaleza. Ejemplos no limitantes de reacciones típicas que pueden efectuarse en un casete incluyen reacciones químicas, reacciones enzimáticas, reacciones de base inmunológica (por ejemplo, 55 antígeno-anticuerpo) y reacciones basadas en células.
- 55 Ejemplos no limitantes de analitos que pueden ser determinados (por ejemplo, detectados) usando los cassetes descritos en la presente memoria incluyen proteínas específicas, virus, hormonas, fármacos, ácidos nucleicos y polisacáridos; específicamente anticuerpos, por ejemplo inmunoglobulinas IgD, IgG, IgM o IgA para HTLV-I, VIH, hepatitis A, B y no A/no B, rubéola, sarampión, Parvovirus B19 humano, paperas, malaria, varicela o leucemia; hormonas humanas y animales, por ejemplo hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4), hormona luteinizante (LH), hormonas foliculo-estimulantes (FSH), testosterona, progesterona, gonadotrofina coriónica humana, estradiol; otras proteínas o péptidos, por ejemplo troponina I, proteína c-reactiva, mioglobina, proteína natriurética del cerebro, antígeno prostático específico (PSA), PSA libre, PSA complejo, pro-PSA, EPCA-2, PCADM-1, ABCA5, hK2, beta-MSP (PSP94), AZGP1, Anexina A3, PSCA, PSMA, JM27, 60 PAP; fármacos, por ejemplo paracetamol o teofilina; ácidos nucleicos marcadores, por ejemplo PCA3, TMPRSS-ERG; polisacáridos tales como antígenos de la superficie celular para tipificación de tejidos para HLA y material de pared celular bacteriana. Las sustancias químicas que pueden detectarse incluyen explosivos tal como TNT, agentes nerviosos y compuestos peligrosos para el medio ambiente tales como bifenilos policlorados (PCB), dioxinas, hidrocarburos y MTBE. Los fluidos de muestra típicos incluyen fluidos fisiológicos tales como sangre entera humana o animal, suero sanguíneo, plasma sanguíneo, semen, lágrimas, orina, sudor, saliva, líquido cerebroespinal, secreciones vaginales; fluidos usados in vitro en investigación o fluidos medioambientales tales

como líquidos acuosos que se sospecha que están contaminados por el analito.

En algunas realizaciones, uno o más reactivos que pueden usarse para determinar un analito de una muestra (por ejemplo, un socio de unión del analito que se ha de determinar) se almacena en un canal o cámara de un 5 casete antes del primer uso, con el fin de efectuar una prueba o ensayo específico. En los casos en que se está analizando un antígeno, un anticuerpo o aptámero correspondiente puede ser el socio de unión asociado con una superficie de un canal microfluídico. Si el analito es un anticuerpo, entonces un antígeno o aptámero apropiado puede ser el socio de unión asociado con la superficie. Cuando se está determinando un estado o 10 condición de enfermedad, puede ser preferible poner el antígeno en la superficie y ensayar para un anticuerpo que ha sido producido en el sujeto. Estos anticuerpos pueden incluir, por ejemplo, anticuerpos para VIH.

En algunas realizaciones, un casete está adaptado y dispuesto para efectuar un análisis que implica acumular 15 un material opaco en una región de un canal microfluídico, exponer la región a la luz, y determinar la transmisión de luz a través del material opaco. Un material opaco puede incluir una sustancia que interfiere con la transmitancia de la luz en una o más longitudes de onda. Un material opaco no solamente refracta la luz, sino que reduce la cantidad de transmisión a través del material, por ejemplo absorbiendo o reflejando la luz. Diferentes materiales opacos o diferentes cantidades de un material opaco pueden permitir una transmitancia de menos de, por ejemplo, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o 1 por ciento de la luz que ilumina el material 20 opaco. Ejemplos de materiales opacos incluyen capas moleculares de metal (por ejemplo, metal elemental), capas de material cerámico, capas poliméricas y capas de una sustancia opaca (por ejemplo, un pigmento). El material opaco puede, en algunos casos, ser un metal que puede ser depositado sin electrolisis. Estos metales pueden incluir, por ejemplo, plata, cobre, níquel, cobalto, paladio y platino.

Un material opaco que se forma en un canal puede incluir una serie de partículas independientes discontinuas 25 que juntas forman una capa opaca, pero en una realización, es un material continuo que tiene una forma generalmente plana. El material opaco puede tener una dimensión (por ejemplo, un ancho o longitud) de, por ejemplo, mayor o igual a 1 micrón, mayor o igual a 5 micrones, mayor de 10 micrones, mayor o igual a 25 micrones, o mayor o igual a 50 micrones. En algunos casos, el material opaco se extiende a través del ancho 30 del canal (por ejemplo, una zona de medición) que contiene el material opaco. La capa opaca puede tener un grosor, por ejemplo, menor o igual a 10 micrones, menor o igual a 5 micrones, menor o igual a 1 micrón, menor o igual a 100 nanómetros o menor o igual a 10 nanómetros. Incluso con estos pequeños grosores, puede proporcionar un cambio detectable en la transmitancia. La capa opaca puede proporcionar un aumento en la sensibilidad del ensayo cuando se compara con técnicas que no forman una capa opaca.

35 En un conjunto de realizaciones, un casete descrito en la presente memoria se usa para efectuar un inmuno-ensayo (por ejemplo, para IgG o PSA humanos) y, opcionalmente, usa mejora con plata para la amplificación de señales. En este inmuno-ensayo, después de administrar una muestra que contiene IgG humana en un sitio de reacción o región de análisis, puede tener lugar la unión entre la IgG humana y la anti-IgG humana. Uno o más reactivos, que opcionalmente pueden almacenarse en un canal del dispositivo antes del uso, pueden 40 entonces fluir sobre este par complejo de unión. Uno de los reactivos almacenados puede incluir una solución de coloide metálico (por ejemplo, un anticuerpo conjugado con oro) que se une específicamente al antígeno que ha de ser detectado (por ejemplo, IgG humana). Este coloide metálico puede proporcionar una superficie catalítica para el depósito de un material opaco, tal como una capa de metal (por ejemplo, plata), sobre una superficie de la región de análisis. La capa de metal puede formarse usando un sistema de dos componentes: 45 un precursor de metal (por ejemplo, una solución de sales de plata) y un agente reductor (por ejemplo, hidroquinona, clorohidroquinona, pirogalol, metol, 4-aminofenol y fenidona), que opcionalmente pueden almacenarse en diferentes canales antes del uso.

Cuando un diferencial de presión positivo o negativo se aplica al sistema, la sal de plata y las soluciones 50 reductoras pueden combinarse en una intersección de canales, donde se mezclan (por ejemplo, debido a la difusión) en un canal, y luego fluyen sobre la región de análisis. Por tanto, si la unión anticuerpo-antígeno ocurre en la región de análisis, el flujo de la solución del precursor de metal a través de la región puede dar como resultado la formación de una capa opaca, tal como una capa de plata, debido a la presencia del coloide metálico catalítico asociado con el complejo anticuerpo-antígeno. La capa opaca puede incluir una sustancia 55 que interfiere con la transmitancia de luz en una o más longitudes de onda. Una capa opaca que se forma en el canal puede detectarse ópticamente, por ejemplo midiendo una reducción en la transmitancia de luz a través de una porción de la región de análisis (por ejemplo, una región sinuosa del canal) comparada con una porción de un área que no incluye el anticuerpo o antígeno. Alternativamente, una señal puede obtenerse midiendo la variación de la transmitancia de la luz como una función del tiempo, a medida que se va formando la película 60 en una región de análisis. La capa opaca puede proporcionar un aumento en la sensibilidad del ensayo cuando se compara con técnicas que no forman una capa opaca. Adicionalmente, diversos procesos químicos de amplificación que producen señales ópticas (por ejemplo absorbancia, fluorescencia, quimioluminiscencia de resplandor o flash, electro-quimioluminiscencia), señales eléctricas (por ejemplo resistencia o conductividad de estructuras metálicas creadas por un proceso de electrolisis) o señales magnéticas (por ejemplo, perlas 65 magnéticas), pueden usarse para permitir la detección de una señal por un detector.

Diversos tipos de fluidos pueden usarse con los casetes descritos en la presente memoria. Como se ha descrito en la presente memoria, los fluidos pueden introducirse en el casete en el primer uso y/o pueden almacenarse dentro del casete antes del primer uso. Los fluidos incluyen líquidos tales como solventes, soluciones y suspensiones. Los fluidos también incluyen gases y mezclas de gases. Cuando múltiples fluidos están

5 contenidos en un casete, los fluidos puede estar separados por otro fluido que preferiblemente es sustancialmente inmiscible con cada uno de los primeros dos fluidos. Por ejemplo, si un canal contiene dos soluciones acuosas diferentes, un tapón de separación de un tercer fluido puede ser sustancialmente inmiscible en ambas soluciones acuosas. Cuando las soluciones acuosas deben mantenerse separadas, los fluidos sustancialmente inmiscibles que pueden usarse como separadores pueden incluir gases tales como aire o 10 nitrógeno, o fluidos hidrófobos que son sustancialmente inmiscibles con los fluidos acuosos. Los fluidos también pueden elegirse en base a la reactividad del fluido con fluidos adyacentes. Por ejemplo, un gas inerte tal como nitrógeno puede usarse en algunas realizaciones y puede ayudar a conservar y/o estabilizar cualesquiera fluidos adyacentes. Un ejemplo de un líquido sustancialmente inmiscible para separar soluciones acuosas es perfluorodecalina. La elección de un fluido separador puede hacerse también en base a otros 15 factores, incluyendo cualquier efecto que el fluido separador pueda tener sobre la tensión superficial de los tapones de fluido adyacentes. Puede ser preferible maximizar la tensión superficial dentro de cualquier tapón de fluido, para promover la retención del tapón de fluido como una unidad única continua bajo condiciones ambientales variables, tales como vibración, choque y variaciones de temperatura. Los fluidos separadores también pueden ser inertes para un sitio de reacción (por ejemplo, zona de medición) al cual serán 20 suministrados los fluidos. Por ejemplo, si un sitio de reacción incluye un socio de unión biológica, un fluido separador tal como aire o nitrógeno puede tener poco o ningún efecto sobre el socio de unión. El uso de un gas (por ejemplo, aire) como fluido separador también puede proporcionar espacio para la expansión dentro de un canal de un dispositivo fluídico, si los líquidos contenidos en el dispositivo se expanden o contraen debido a cambios tales como variaciones de temperatura (incluyendo congelación) o presión.

25 Como se expone con mayor detalle más adelante, el analizador microfluídico 100 de muestras puede incluir una fuente 40 de flujo de fluidos (por ejemplo, un sistema de control de presión) que puede estar conectada de forma fluida con los canales 206, 207, 222 para presurizar los canales para mover la muestra y/u otros reactivos a través de los canales. En particular, la fuente 40 de flujo de fluidos puede estar configurada para mover una 30 muestra y/o reactivo inicialmente desde el canal 222 sustancialmente en forma de U al primer canal 206. La fuente 40 de flujo de fluidos también puede usarse para mover los reactivos en el segundo canal 207 a través del canal 222 sustancialmente en forma de U y hacia el interior del primer canal 206. Después de que la muestra y los reactivos pasan a través de las zonas 209 de medición y son analizados, la fuente 40 de flujo de fluidos 35 puede ser configurada para mover los fluidos hacia el material absorbente 217 del casete 200. En una realización, la fuente del flujo de fluidos es un sistema de vacío. Sin embargo, debe entenderse que pueden usarse otras fuentes de flujo de fluidos tales como válvulas, bombas y/u otros componentes.

La vista en planta de un casete 20 en la FIG. 9A ilustra muchos de los componentes analizados más arriba, excepto que en esta realización, los canales 206, 207 dentro del alojamiento del casete están configurados de 40 forma distinta que en la vista esquemática mostrada en la FIG. 8. En una realización, el alojamiento del casete incluye al menos una superficie configurada para interactuar con un analizador microfluídico de muestras, de manera tal que el casete puede ser insertado y retenido dentro del analizador. En una realización, como se ha ilustrado en la FIG. 9A, el alojamiento incluye una superficie de leva a lo largo de una porción lateral del casete 20. En esta realización particular, la superficie de leva incluye una muesca 230 formada en un extremo del casete 20. El otro extremo del casete 20 incluye una superficie 232 de esquina curvada. Como se expone con mayor detalle más adelante, esta superficie de leva del casete puede estar configurada para interactuar con el analizador 100 de muestras, de tal modo que el analizador 100 pueda detectar la presencia del casete 20 dentro del alojamiento 10 y/o posicionar el casete 20 dentro del analizador 100. En particular, la superficie de esquina curvada puede estar configurada para hacer contacto con una porción del analizador, tal como un brazo, y la muesca puede estar configurada para retener esa porción del analizador para retener el casete dentro del analizador.

55 Pasando ahora a las FIGS. 10-12, se analizarán ahora los componentes internos del analizador 100 de muestras. En las vistas del sub-conjunto de las FIGS. 10-12, se muestra un casete 20 insertado en la abertura 120 en el alojamiento. En una realización, el alojamiento 101 incluye un componente configurado para conectarse y acoplarse con un componente correspondiente en el casete. En esta realización ilustrada particular, el alojamiento 101 incluye un brazo 121 posicionado dentro del alojamiento que está configurado para aplicarse con la superficie de leva en el casete analizada anteriormente. En una primera posición, el brazo 121 se extiende al menos parcialmente dentro de la abertura 120 en el alojamiento, de tal manera que a medida 60 que el casete 20 se inserta en la abertura 120, el brazo es empujado fuera de la abertura 120 hacia una segunda posición, permitiendo que el casete 20 entre en la abertura 120.

65 El brazo 121 puede estar configurado para hacer contacto con una superficie lateral del casete a medida que el casete se inserta en la abertura 120. Como se ve en la FIG. 9A, el extremo del casete 20 puede incluir una superficie curvada 232 que puede proporcionar una transición suave para que el brazo 121 haga contacto con la superficie lateral del casete. En una realización, el brazo 121 está acoplado a un resorte 122 para cargar el

5 brazo elásticamente, de manera que presione contra la superficie lateral del casete cuanto el casete está dentro del analizador 100. En particular, el brazo cargado elásticamente es empujado de nuevo hacia y, en determinadas realizaciones, esencialmente a la primera posición. En una realización, el extremo del brazo 121 incluye un rodillo 124 que se aplica con la superficie lateral del casete 20. El rodillo 124 puede estar configurado para minimizar la fricción entre los dos componentes a medida que el casete es insertado en posición. Como se ha mostrado en las FIGS. 11 y 12, una vez que el brazo 121 se aplica con la muesca 230, el brazo 121 es empujado de nuevo hacia fuera a su primera posición debido a la solicitud del resorte 122. Una vez que el brazo 121 se aplica con esta superficie de leva hacia dentro, el casete 20 es posicionado y retenido dentro del alojamiento 10 del analizador 100, y la solicitud del resorte 122 impide que el casete 20 deslice fuera del analizador.

10 Debe apreciarse que el brazo 121 cargado elásticamente en el analizador 100 y la muesca 230 en el casete 20 pueden estar configurados para detectar y posicionar el casete 20 en el analizador. Como se ha expuesto más adelante, también debería reconocerse que esta disposición puede ayudar a indicar a un usuario que el casete 20 está posicionado correctamente en el analizador y está listo para ser analizado y procesado. 15 Después de efectuado el análisis, un usuario puede retirar el casete 20 del analizador 100 tirando del casete 20 hacia fuera de la abertura 120. El usuario puede, o bien ejercer una fuerza que superaría la solicitud del resorte 122 y/o el analizador 100 puede estar configurado con un mecanismo de desbloqueo (no mostrado) para mover el brazo 121 a su segunda posición, de tal manera que ya no esté en contacto con la muesca 230 20 sobre el casete 20.

25 En una realización, un comutador electrónico de posición indica cuando el rodillo 124 en el brazo 121 es empujado hacia fuera a su segunda posición (por ejemplo, a medida que el casete 20 está siendo insertado en el analizador). El comutador electrónico de posición también puede indicar cuando el rodillo vuelve hacia/a su primera posición (por ejemplo, o bien cuando no hay ningún casete dentro del analizador o cuando el casete está totalmente insertado en el analizador y el rodillo está aplicado con la muesca 230). Otro comutador de posición puede estar configurado para indicar cuando el casete está totalmente insertado y posicionado exactamente dentro del analizador 100. Así, el comutador puede usarse para indicar a un usuario que el casete 20 está posicionado correctamente en el analizador. Estos diversos sensores 410 del casete se 30 muestran en el diagrama esquemático mostrado en la FIG. 16, que se analiza con mayor detalle más adelante.

35 Muchas técnicas mecánicas y electromecánicas pueden usarse para cargar y descargar el casete de forma fiable. Por ejemplo, una bandeja, tal como la que se encuentra en un reproductor de CD, puede contener un casete y deslizar hacia dentro y hacia fuera del analizador. Este deslizamiento puede conseguirse manualmente o mediante un motor (por ejemplo, impulsando directamente la bandeja o usando poleas). Otro ejemplo de carga y descarga del casete incluye el uso de una unidad motorizada que está en contacto físico con el casete. Por ejemplo, la unidad motorizada puede acoplarse con el casete mediante fricción en uno o más lados y/o la parte superior y/o inferior del casete. En algunos casos, la unidad puede acoplarse con el casete con dientes de engranaje fabricados en el lado del casete.

40 40 La FIG. 10 también ilustra una porción de una fuente 40 de flujo de fluidos que puede estar configurada para presurizar el canal 206 (y el canal 207 si está conectado de forma fluida con 206) en el casete 20 para mover una muestra a través del canal. La FIG. 15 también ilustra una fuente 40 de flujo de fluidos. En una realización ilustrativa, la fuente 40 de flujo de fluidos es un sistema de vacío e incluye una fuente o bomba 42 de vacío, dos depósitos 44, 45 de vacío que pueden estar separados por un regulador 46 de vacío y un colector 48 para proporcionar una conexión fluida entre los depósitos 44 de vacío y el casete 20. El colector 48 también puede incluir una o más conexiones fluídicas a uno o más orificios en el casete. Por ejemplo, el colector puede proporcionar una conexión fluídica entre el orificio 213 y una válvula (tal como una válvula de solenoide). La apertura y el cierre de esta válvula pueden controlar cuando el aire puede entrar al casete, sirviendo así como una válvula de ventilación en determinadas realizaciones.

50 55 Como se ha mencionado anteriormente, en una realización, la fuente 42 de vacío es una bomba, tal como una bomba de diafragma operada por solenoide. En otras realizaciones, el flujo de fluidos puede ser impulsado/controlado mediante el uso de otros tipos de bombas o fuentes de flujo de fluidos. Por ejemplo en una realización, una bomba de jeringa puede usarse para crear un vacío tirando del émbolo de la jeringa en una dirección hacia fuera. En otras realizaciones, una presión positiva se aplica a una o más entradas del casete para proporcionar una fuente de flujo de fluidos.

60 65 En algunas realizaciones, el flujo de fluidos tiene lugar mientras se aplica una caída de presión (es decir, ΔP) distinta de cero sustancialmente constante a través de una entrada y una salida de un casete. En un conjunto de realizaciones, un análisis completo se realiza mientras se aplica una calda de presión (es decir, ΔP) distinta de cero sustancialmente constante a través de una entrada y una salida de un casete. Puede conseguirse una calda de presión distinta de cero, sustancialmente constante, por ejemplo, aplicando una presión positiva a la entrada o una presión reducida (por ejemplo, un vacío) a la salida. En algunos casos, una caída de presión distinta de cero sustancialmente constante se logra mientras el flujo de fluidos no tiene lugar predominantemente por fuerzas capilares y/o sin el uso de válvulas de accionamiento (por ejemplo, sin cambiar

- un área en sección transversal de un canal de una trayectoria de fluidos del casete). En algunas realizaciones, durante esencialmente el análisis completo efectuado en el casete, una caída de presión distinta de cero sustancialmente constante puede estar presente, por ejemplo, a través de una entrada a una zona de medición (que puede estar conectada a un conector fluídico) y una salida aguas abajo de la zona de medición (por ejemplo, una salida aguas abajo de una región de contención de líquido), respectivamente.
- En una realización, una fuente de vacío está configurada para presurizar un canal a aproximadamente -60 kPa (aproximadamente 2/3 de atmósfera). En otra realización, la fuente de vacío está configurada para presurizar un canal a aproximadamente -30 kPa. En determinadas realizaciones, una fuente de vacío está configurada para presurizar un canal a, por ejemplo, entre -100 kPa y -70 kPa, entre -70 kPa y -50 kPa, entre -50 kPa y -20 kPa, o entre -20 kPa y -1 kPa.
- Como se ha mencionado anteriormente, en una realización pueden preverse dos depósitos 44, 45 de vacío. La bomba puede hacerse funcionar de manera que el primer depósito 44 pueda ser presurizado a aproximadamente -60 kPa. Un regulador 46 colocado entre los depósitos 44 y 45 puede garantizar que el segundo depósito 45 sólo pueda ser presurizado a una presión diferente, por ejemplo, aproximadamente -30 kPa. Este regulador puede mantener la presión del depósito 45 a -30 kPa (o a otra presión adecuada) siempre que el depósito 44 permanezca en un cierto intervalo de presiones, por ejemplo entre -60 kPa y -30 kPa. Sensores de presión pueden monitorizar la presión dentro de cada depósito 44, 45. Si la presión en el primer depósito 44 llega a un punto establecido (por ejemplo, aproximadamente -40 kPa), la bomba puede ser accionada para disminuir la presión en el primer depósito 44. El segundo depósito 45 puede estar configurado para detectar cualesquier fugas en el sistema 40 de vacío global. Como se ha mostrado la FIG. 15, el sistema 40 de vacío puede incluir un filtro 58 acoplado a los depósitos 44, 45. Se muestra una válvula 59 de solenoide que sirve como válvula de ventilación conectada a través del colector al orificio 213.
- Una vez que el casete 20 está posicionado dentro del analizador 100, la fuente 40 de flujo de fluidos puede ser acoplada al casete 20 para garantizar una conexión hermética a los fluidos. Como se ha mencionado anteriormente, el casete 20 puede incluir un orificio 219 configurado para acoplar el canal 206, y el canal 207 si está conectado de forma fluida a 206, con la fuente 40 de flujo de fluidos. Como se ha mostrado en la FIG. 14, en una realización, cierres herméticos o juntas tóricas 52 están ubicados alrededor del orificio 219 y un solenoide lineal 50 puede estar ubicado por encima de las juntas tóricas 52 para presionar y cerrar herméticamente las juntas tóricas contra el cuerpo del casete 200. Como se ha mostrado en la FIG. 14, un adaptador 54 del colector puede estar posicionado entre el solenoide lineal 50 y el colector 48, y puede haber previstos resortes 56 de retorno pasivo alrededor del colector 48 para empujar al colector lejos del cuerpo del casete 200 cuando el solenoide no está cargado. En una realización, múltiples orificios en el casete 20 pueden conectar con el colector 48. Por ejemplo, como se ha mostrado en la realización ejemplar ilustrada en la FIG. 9A, además del orificio 219, puede haber dos orificios 215 de ventilación y un orificio 213 de mezclado. La interfaz entre cada orificio y el colector puede ser independiente (por ejemplo, puede no haber conexión fluida dentro del colector).
- En una realización, cuando la fuente 40 de flujo de fluidos es activada, el canal 206, 207 en el casete 20 puede ser presurizado (por ejemplo, hasta aproximadamente -30 kPa), lo que impulsará los fluidos dentro del canal (tanto la muestra fluida como los reactivos) hacia la salida. En una realización que incluye los orificios 215 de ventilación y el orificio 213 de mezclado, una válvula 59 de ventilación conectada al orificio 213 a través del colector 48 puede estar inicialmente abierta, lo que puede permitir que todos los reactivos aguas abajo del orificio 213 de mezclado se muevan hacia la salida, pero no hará que se muevan los reactivos aguas arriba del orificio 213 de mezclado. Una vez que la válvula de ventilación se cierra, los reactivos, aguas arriba del orificio 213 de mezclado pueden moverse hacia un orificio de mezclado y después hacia la salida. Por ejemplo, los fluidos pueden almacenarse en serie en un canal aguas arriba del orificio de mezclado, y después de cerrar una válvula de ventilación ubicada a lo largo del canal, los fluidos pueden fluir secuencialmente hacia la salida del canal. En algunos casos, los fluidos pueden almacenarse en canales que se intersecan separados, y después de cerrar una válvula de ventilación, los fluidos fluirán juntos hacia un punto de intersección. Este conjunto de realizaciones puede usarse, por ejemplo, para mezclar en forma controlable los fluidos a medida que fluyen juntos. La temporización de entrega y el volumen del fluido entregado pueden controlarse, por ejemplo, mediante la temporización del accionamiento de la válvula de ventilación.
- Ventajosamente, las válvulas de ventilación pueden ser hechas funcionar sin estrechar la sección transversal del canal microfluídico en el cual operan, como podría ocurrir con ciertas válvulas de la técnica anterior. Dicho modo de funcionamiento puede ser eficaz para impedir fugas a través de la válvula. Más aún, debido a que pueden usarse válvulas de ventilación, algunos sistemas y métodos descritos en la presente memoria no requieren el uso de ciertas válvulas internas, que pueden ser problemáticas, por ejemplo, debido a su alto coste, complejidad de fabricación, fragilidad, compatibilidad limitada con sistemas mixtos de gases y líquidos, y/o poca fiabilidad en los sistemas microfluídicos.
- Debe entenderse que a pesar de que se han descrito válvulas de ventilación, otros tipos de mecanismos de válvulas pueden usarse con los sistemas y métodos descritos en la presente memoria. Ejemplos no limitantes

de un mecanismo de válvula que puede ser asociado operativamente con una válvula incluyen una válvula de diafragma, válvula de bola, válvula de compuerta, válvula de mariposa, válvula de globo, válvula de aguja, válvula de pinzamiento, válvula de disco con movimiento vertical, o válvula de pinzamiento. El mecanismo de válvula puede ser accionado por cualquier medio adecuado, incluyendo un solenoide, un motor, manualmente, 5 por accionamiento electrónico o por presión hidráulica/heumática.

Como se ha mencionado anteriormente, todos los líquidos en el casete 20 (muestra y reactivos) puede moverse al área de contención de líquidos que puede incluir un material absorbente 217. En una realización, el material 10 absorbente absorbe sólo líquidos, de tal manera que los gases pueden fluir fuera del casete a través de la salida.

Puede usarse una variedad de técnicas de determinación (por ejemplo, medición, cuantificación, detección y 15 calificación), por ejemplo, para analizar un componente de muestra u otro componente o condición asociada con un sistema microfluídico o casete descrito en la presente memoria. Las técnicas de determinación pueden incluir técnicas basadas en óptica tales como transmisión de luz, absorbancia de luz, dispersión de luz, reflexión de luz y técnicas visuales. Las técnicas de determinación también pueden incluir técnicas de luminiscencia tales como fotoluminiscencia (por ejemplo, fluorescencia), quimioluminiscencia, bioluminiscencia y/o electro-quimioluminiscencia. En otras realizaciones, las técnicas de determinación pueden medir conductividad o 20 resistencia. Así, un analizador puede estar configurado para incluir estos y otros sistemas de detección adecuados.

Diferentes técnicas de detección óptica proporcionan un número de opciones para determinar los resultados de la reacción (por ejemplo, el ensayo). En algunas realizaciones, la medición de transmisión o absorbancia significa que la luz puede ser detectada en la misma longitud de onda a la que es emitida desde una fuente de 25 luz. Aunque la fuente de luz puede ser una fuente de banda estrecha que emite en una sola longitud de onda, también puede ser una fuente de amplio espectro, que emite sobre un intervalo de longitudes de onda, ya que muchos materiales opacos pueden bloquear eficazmente un amplio intervalo de longitudes de onda. En algunas realizaciones, un sistema puede hacerse funcionar con un mínimo de dispositivos ópticos (por ejemplo, 30 un detector óptico simplificado). Por ejemplo, el dispositivo de determinación puede carecer de un fotomultiplicador, puede carecer de un selector de longitudes de onda tal como una rejilla, prisma o filtro, puede carecer de un dispositivo para dirigir o colimar la luz tal como un colimador, o puede carecer de óptica de aumento (por ejemplo, lentes). La eliminación o reducción de estas características puede dar como resultado un dispositivo menos caro y más robusto.

35 Las FIGS. 10-14 ilustran un sistema óptico 80 ejemplar que puede estar ubicado en el alojamiento 10 del analizador 100. Como se ha mostrado ilustrativamente en estas realizaciones, el sistema óptico 80 incluye al menos una primera fuente 82 de luz y un detector 84 separado de la primera fuente de luz. La primera fuente 82 de luz puede estar configurada para hacer pasar luz a través de una primera zona de medición del casete 20 cuando el casete está insertado en el analizador 100. El primer detector 84 puede estar posicionado opuesto 40 a la primera fuente 82 de luz, para detectar la cantidad de luz que atraviesa la primera zona de medición del casete 20. Como se ha mostrado ilustrativamente en las FIGS. 11 y 12, en una realización, el sistema óptico incluye diez fuentes de luz y diez detectores. Debe entenderse que en otras realizaciones, el número de fuentes de luz y detectores puede variar, ya que la invención no está limitada a esto. Como se ha mencionado anteriormente, el casete 20 puede incluir una pluralidad de zonas 209 de medición, y el casete 20 puede estar 45 posicionado dentro del analizador de manera tal que cada zona 209 de medición se alinee con una fuente de luz y el detector correspondiente. En algunas realizaciones, la fuente de luz incluye una apertura óptica 83 (FIG. 11) que puede ayudar a dirigir la luz procedente de la fuente de luz a una región particular dentro de una zona de medición del casete.

50 En una realización, las fuentes de luz son diodos emisores de luz (LED) o diodos láser. Por ejemplo, puede usarse un diodo láser semiconductor rojo InGaAIP que emite a 654 nm. También pueden usarse otras fuentes de luz. La fuente de luz, por ejemplo, como se ha mostrado ilustrativamente en la FIG. 14, puede estar ubicada dentro de un nido o alojamiento 90. El nido o alojamiento 90 puede incluir una abertura estrecha o tubo delgado 92 que puede ayudar a colimar la luz. Como se ha mostrado, las fuentes de luz pueden estar posicionadas más arriba de donde el casete 20 está insertado en el analizador, de manera que la fuente de luz ilumine hacia abajo sobre la superficie superior del casete 20. También son posibles otras configuraciones adecuadas de la fuente de luz con respecto al casete.

60 Debe apreciarse que la longitud de onda de las fuentes de luz puede variar, ya que la invención no está limitada en esto. Por ejemplo en una realización, la longitud de onda de la fuente de luz es de aproximadamente 670 nm, y en otra realización, la longitud de onda de la fuente de luz es de aproximadamente 650 nm. Debe apreciarse que en una realización, la longitud de onda de cada fuente de luz puede ser diferente, de manera que cada zona 209 de medición del casete reciba una longitud de onda de luz diferente. En una realización particular, cuando se mide el hematocrito o la hemoglobina, un intervalo de longitudes de onda isosbástico de 65 entre aproximadamente 590 nm y aproximadamente 805 nm puede usarse para al menos una de las zonas de medición.

Como se ha mencionado, un detector 84 puede estar separado de y posicionado por debajo de una fuente 82 de luz, para detectar la cantidad de luz que atraviesa el casete. En una realización, uno o más de los detectores son fotodetectores (por ejemplo, fotodiodos). En determinadas realizaciones, el fotodetector puede ser 5 cualquier dispositivo adecuado capaz de detectar la transmisión de luz que es emitida por la fuente de luz. Un tipo de fotodetector es un circuito integrado óptico (IC) que incluye un fotodiodo que tiene una sensibilidad de pico a 700 nm, un amplificador y un regulador de tensión. El detector, por ejemplo como se ha mostrado en la FIG. 14, puede estar posicionado dentro de un nido o alojamiento 94, que puede incluir una abertura estrecha 10 o tubo delgado 96 para garantizar que sólo la luz procedente del centro de la zona 209 de medición es medida en el detector 84. Como se ha descrito con más detalle más adelante, si la fuente de luz es modulada por pulsos, el fotodetector puede incluir un filtro para eliminar el efecto de la luz que no está a la frecuencia seleccionada. Cuando se detectan señales múltiples y contiguas al mismo tiempo, la fuente de luz usada para 15 cada zona de medición (por ejemplo, la región de detección) puede ser modulada a una frecuencia suficientemente diferente de la de su fuente de luz contigua. En esta configuración, cada detector puede ser configurado (por ejemplo, usando software) para seleccionar para su fuente de luz correspondiente, evitando así la luz interferente procedente de pares ópticos colindantes.

Según se ha descrito en la presente memoria, un casete puede incluir una zona de medición que incluye un canal en meandro configurado y dispuesto para alinearse con un detector, de tal manera que una vez alineado, 20 el detector puede medir una señal única a través de más de un segmento adyacente del canal en meandro. En algunas realizaciones, el detector es capaz de detectar una señal dentro de al menos una porción del área del canal en meandro y a través de más de un segmento del canal en meandro, de manera que una primera porción de la señal, medida desde un primer segmento del canal en meandro, es similar a una segunda porción de la señal, medida desde un segundo segmento del canal en meandro. En dichas realizaciones, debido a que 25 la señal está presente como una parte de más de un segmento del canal en meandro, no hay necesidad de una alineación precisa entre un detector y una zona de medición.

El posicionamiento del detector sobre la zona de medición (por ejemplo, una región en meandro) sin necesidad 30 de precisión es una ventaja, debido a que no se requieren equipos externos (y posiblemente, caros) tales como microscopios, lentes y portaobjetos de alineación (aunque pueden usarse en determinadas realizaciones). En lugar de eso, la alineación puede efectuarse por métodos de bajo costo que no requieren necesariamente una etapa de alineación activa o separada por parte del usuario. Por ejemplo en una realización, un casete que 35 comprende una región en meandro puede colocarse en una ranura de un analizador descrito en la presente memoria (por ejemplo, en una cavidad que tiene una forma igual o similar al casete), y la zona de medición puede ubicarse automáticamente en un haz de luz del detector. Las posibles causas de desalineación causada, por ejemplo, por variaciones de casete a casete, la ubicación exacta del casete en la ranura, y el uso normal del casete, pueden ser despreciables comparadas con las dimensiones de la zona de medición. Como resultado, la región en meandro puede permanecer dentro del haz de luz y la detección no se interrumpe debido 40 a estas variaciones.

40 El detector puede detectar una señal dentro de toda, o una porción de, una zona de medición (por ejemplo, incluyendo una región sinuosa). En otras palabras, diferentes cantidades de la región sinuosa pueden usarse como una trayectoria de detección óptica. Por ejemplo, el detector puede detectar una señal dentro de al menos un 15% de la zona de medición, al menos un 20% de la zona de medición, al menos un 25% de la zona de medición, dentro de al menos un 50% de la zona de medición, o dentro de al menos un 75% de la zona de medición (pero menos del 100% de la zona de medición). El área en la cual la zona de medición se usa como 45 una trayectoria de detección óptica también puede depender, por ejemplo, de la opacidad del material del que está fabricado el canal (por ejemplo, si el total, o una porción, del canal es transparente), la cantidad de un material no transparente que puede cubrir una porción del canal (por ejemplo, mediante el uso de una cubierta protectora), y/o el tamaño del detector y de la zona de medición.

50 En una realización, una señal producida por una reacción realizada en el casete es homogénea por toda la zona de medición (por ejemplo, sobre toda una región del canal sinuoso). Es decir, la zona de medición (por ejemplo, la región del canal sinuoso) puede permitir la producción y/o detección de una señal única homogénea en dicha región después de llevar a cabo una reacción química y/o biológica (por ejemplo, y después de la detección por un detector). Antes de llevar a cabo una reacción en la región del canal sinuoso, el canal sinuoso puede incluir, por ejemplo, una especie única (y la concentración de la especie) que ha de ser detectada/determinada. La especie puede ser adsorbida en una superficie del canal sinuoso. En otra realización, la señal puede ser homogénea sólo sobre porciones de la región sinuosa, y uno o más detectores 55 pueden detectar diferentes señales dentro de cada una de las porciones. En ciertos casos, más de una zona de medición pueden estar conectadas en serie y cada zona de medición puede usarse para detectar/determinar una especie diferente. Debe entenderse que aunque se describen regiones sinuosas, también pueden usarse zonas de medición que no incluyan regiones sinuosas.

60 65 El solicitante ha reconocido que la cantidad de luz transmitida a través de una zona de medición del casete puede usarse para determinar información no sólo acerca de la muestra, sino también información acerca de

procesos específicos que ocurren en el sistema fluídico del casete (por ejemplo, mezcla de reactivos, caudal, etc.). En algunos casos, la medición de luz a través de una región puede usarse como retroalimentación para controlar el flujo de fluidos en el sistema. En ciertas realizaciones puede determinarse el control de calidad o anomalías en el funcionamiento del casete. Por ejemplo, la retroalimentación procedente de una zona de medición a un sistema de control puede usarse para determinar anomalías que han ocurrido en el sistema microfluídico, y el sistema de control puede enviar una señal a uno o más componentes para hacer que el total o porciones del sistema sean desactivados. En consecuencia, la calidad de los procesos que se están realizando en el sistema microfluídico puede controlarse usando los sistemas y métodos descritos en la presente memoria.

Debe reconocerse que un líquido claro (tal como agua) puede permitir que una gran cantidad de luz sea transmitida desde la fuente 82 de luz, a través de la zona 209 de medición y al detector 84. El aire dentro de la zona 209 de medición puede conducir a que menos luz sea transmitida a través de la zona 209 de medición, porque más luz puede dispersarse dentro del canal comparando con cuando un líquido claro está presente.

porque más ALU puede dispersarse dentro del suero, comparadas con cuando un líquido claro está presente. Cuando una muestra de sangre está en una zona 209 de medición, una cantidad significativamente menor de luz puede atravesar el detector 84 debido a que la luz que es dispersada de las células sanguíneas y también debido a la absorbancia. En una realización, la plata se asocia con un componente de la muestra limitado a una superficie dentro de la zona de medición y, a medida que la plata se acumula dentro de la zona 209 de medición, se transmite cada vez menos luz a través de la zona 209 de medición.

Se reconoce que medir la cantidad de luz que es detectada en cada detector 84 permite a un usuario determinar qué reactivos están en una zona 209 de medición particular en un punto particular en el tiempo. También se reconoce que midiendo la cantidad de luz que es detectada con cada detector 84, es posible medir la cantidad de plata depositada en cada zona 209 de medición. Esta cantidad puede corresponder a la cantidad de analito capturada durante una reacción, lo que por lo tanto puede proporcionar una medida de la concentración del analito en la muestra.

Como se ha señalado anteriormente, el solicitante ha reconocido que el sistema óptico 80 puede usarse para una variedad de razones de control de calidad. En primer lugar, el tiempo que demora una muestra en alcanzar una zona de medición donde el sistema óptico detecta la luz que atraviesa la zona de medición, puede usarse para determinar si hay una filtración u obstrucción en el sistema. También, cuando se espera que la muestra tenga un cierto volumen, por ejemplo aproximadamente 10 microlitros, hay un tiempo de flujo esperado que estaría asociado para que la muestra atravesie los canales y zonas de medición. Si la muestra llega fuera de ese tiempo de flujo esperado, podría ser una indicación de que no hay suficiente muestra para efectuar el análisis y/o que se ha cargado un tipo equivocado de muestra en el analizador. Adicionalmente, puede determinarse un intervalo de resultados esperado basándose en el tipo de muestra (por ejemplo, suero, sangre, orina, etc.), y si la muestra está fuera del intervalo esperado, podría ser una indicación de un error.

En una realización, el sistema óptico 80 incluye una pluralidad de fuentes 82, 86 de luz y una pluralidad de detectores correspondientes 84, 88. Como se ha mostrado ilustrativamente en las FIGS. 11-13, en una realización, una primera fuente 82 de luz es adyacente a una segunda fuente 86 de luz, donde la primera fuente 82 de luz está configurada para hacer pasar luz a través de una primera zona de medición del casete 20 y la segunda fuente de luz está configurada para hacer pasar luz a través de una segunda zona de medición del casete 20. En una realización, las fuentes de luz están configuradas de manera tal que la segunda fuente 86 de luz no es activada a menos que la primera fuente 82 de luz sea desactivada. El solicitante ha reconocido que algo de luz procedente de una fuente de luz puede dispersarse hacia un detector adyacente y puede afectar la cantidad de luz detectada en el detector adyacente. En un conjunto de realizaciones, si la fuente de luz adyacente es activada al mismo tiempo que la primera fuente de luz, entonces ambos detectores 84, 88 también están midiendo la cantidad de luz que atraviesa las zonas de medición primera y segunda del casete al mismo tiempo, lo que puede conducir a mediciones inexactas.

Así, en un conjunto de realizaciones, la pluralidad de fuentes de luz está configurada para activarse secuencialmente, con sólo una fuente de luz activada a la vez. El detector correspondiente para la fuente de luz activada así sólo está detectando la cantidad de luz que atraviesa la zona 209 de medición correspondiente. En una realización particular, las fuentes de luz están configuradas para que cada una se active durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, al menos aproximadamente 500, 250, 100 o 50 microsegundos o, en algunas realizaciones, menos de o igual a aproximadamente 500, 250, 100 o 50 microsegundos), y luego una fuente de luz adyacente es configurada para activarse durante un intervalo de tiempo similar. La activación durante 100 microsegundos corresponde a una frecuencia de 10 kHz. En una realización, un convertidor analógico a, digital multiplexado se usa para pulsar la luz y medir la cantidad de luz detectada en cada detector correspondiente cada 500, 250, 100 o 50 microsegundos. Pulsar la luz de esta manera puede ayudar a impedir que la luz parásita que atraviesa una zona de medición altere la cantidad de luz detectada que atraviesa una zona de medición adyacente.

Aunque puede haber algunos beneficios asociados con pulsar las fuentes de luz de la manera descrita anteriormente, debe reconocerse que la invención no está limitada en esto y que pueden ser posibles otras

disposiciones, tal como donde múltiples fuentes de luz pueden ser activadas al mismo tiempo. Por ejemplo en una realización, fuentes de luz que no están inmediatamente adyacentes una con otra pueden ser activadas de forma sustancialmente simultánea.

5 Con referencia a la FIG. 17, en una realización, el analizador 100 incluye un sistema regulador de temperatura posicionado dentro del alojamiento 101, que puede estar configurado para regular la temperatura dentro del analizador. Para determinados análisis de muestras, puede ser necesario mantener la muestra dentro de un cierto intervalo de temperaturas. Por ejemplo en una realización, es deseable mantener la temperatura dentro del analizador 100 a aproximadamente 37 °C. Por consiguiente en una realización, el sistema regulador de temperatura incluye un calentador 140 configurado para calentar el casete 20. En una realización, el calentador 140 es un calentador resistivo que puede estar posicionado en el lado inferior de donde el casete 20 está colocado en el analizador 100. En una realización, el sistema regulador de temperatura también incluye un termistor 142 para medir la temperatura del casete 20, y puede preverse un circuito controlador para controlar la temperatura.

15 En una realización, el flujo pasivo de aire dentro del analizador puede actuar para enfriar el aire dentro del analizador si es necesario. Un ventilador (no mostrado) puede preverse opcionalmente en el analizador 100 para bajar la temperatura dentro del analizador 100. En algunas realizaciones, el sistema regulador de temperatura puede incluir calentadores y/o enfriadores termoeléctricos Peltier dentro del analizador.

20 En determinadas realizaciones, un sistema de identificación que incluye uno o más identificadores es usado y asociado con uno o más componentes o materiales asociados con un casete y/o analizador. Los "identificadores", descritos con mayor detalle más adelante, pueden a su vez estar "codificados con" información (es decir pueden llevar o contener información, tal como mediante el uso de un dispositivo que lleva, almacena, genera o transporta información, tal como una tarjeta de identificación por radiofrecuencia (RFID) o código de barras) acerca del componente que incluye el identificador, o pueden no estar a su vez codificados con información acerca del componente, sino más bien pueden sólo estar asociados con información que puede estar contenida, por ejemplo, en una base de datos en un ordenador o en un medio legible por ordenador (por ejemplo, información acerca de un usuario, y/o de una muestra que ha de ser analizada). En este último caso, la detección de este identificador puede activar la recuperación y el uso de la información asociada desde la base de datos.

25 Los identificadores "codificados con" información acerca de un componente no necesariamente son codificados con un conjunto completo de información acerca del componente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un identificador puede estar codificado con información simplemente suficiente para permitir una identificación única del casete (por ejemplo relativa a un número de serie, número de pieza, etc.), mientras que la información adicional relativa al casete (por ejemplo tipo, uso (por ejemplo, tipo de ensayo), propietario, ubicación, posición, conectividad, contenidos, etc.) puede ser almacenada de forma remota y sólo estar asociada con el identificador.

30 40 "Información acerca de" o "información asociada con" un casete, material o componente, etc., es información relativa a la identidad, posicionamiento o ubicación del casete, material o componente, o la identidad, posicionamiento o ubicación de los contenidos de un casete, material o componente, y adicionalmente puede incluir información relativa a la naturaleza, estado o composición del casete, material, componente o contenidos. "Información acerca de" o "información asociada con" un casete, material o componente o sus contenidos puede incluir información que identifica el casete, material o componente o sus contenidos y que distingue el casete, material, componente o sus contenidos de otros. Por ejemplo, "información acerca de" o "información asociada con" un casete, material o componente o sus contenidos puede referirse a información que indica el tipo o qué es el casete, material o componente o sus contenidos, dónde está o debería estar ubicado, cómo es o debería ser posicionado, la función o propósito del casete, material o componente o sus contenidos, cómo el casete, material o componente o sus contenidos han de ser conectados con otros componentes del sistema, el número de lote, origen, información de calibración, fecha de caducidad, destino, fabricante o propietario del casete, material o componente o sus contenidos, el tipo de análisis/ensayo que se ha de realizar en el casete, información acerca de si el casete ha sido usado/analizado, etc.

45 55 En un conjunto de realizaciones, un identificador está asociado con un casete y/o analizador descrito en la presente memoria. En general, como se ha usado en la presente memoria, el término "identificador" se refiere a un elemento capaz de proporcionar información acerca del casete y/o analizador (por ejemplo información que incluye una o más de identidad, ubicación o posición/posicionamiento del casete y/o analizador o un componente del mismo) con el cual el identificador está asociado o instalado, o capaz de ser identificado o detectado y estando asociado el evento de identificación o detección con información acerca del casete y/o analizador con el que el identificador está asociado. Ejemplos no limitantes de identificadores que pueden ser usados en el contexto de la invención incluyen tarjetas de identificación por radiofrecuencia (RFID), códigos de barras, números de serie, etiquetas de color, etiquetas fluorescentes u ópticas (por ejemplo, usando puntos cuánticos), compuestos químicos, radio-etiquetas, etiquetas magnéticas, entre otros.

En una realización, corno se muestra ilustrativamente en la FIG. 16, el analizador 100 incluye un lector 60 de identificación posicionado dentro del alojamiento 101, configurada para leer información acerca del casete 20. Cualquier lector de identificación adecuado que pueda usarse para leer información desde un identificador.

5 Ejemplos no limitantes de lectores de identificación incluyen lectores de RFID, escáneres de códigos de barras, detectores químicos, cámaras fotográficas, detectores de radiación, detectores de campo magnético o eléctrico, entre otros. El método de detección/lectura y el tipo de detector de identificación apropiado dependen del identificador particular utilizado y pueden incluir, por ejemplo, formación de imágenes ópticas, excitación y detección de fluorescencia, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, secuenciación, hibridación, electroforesis, espectroscopía, microscopía, etc. En algunas realizaciones, los lectores de identificación puede ser montados o integrados previamente en ubicaciones específicas (por ejemplo, sobre o dentro de un casete y/o analizador).

10 En una realización, el lector 60 de identificación es un lector de RFID configurado para leer un identificador de RFID asociado con el casete 20. Por ejemplo, como se ha mostrado ilustrativamente en la FIG. 2, en una realización, el analizador 100 incluye un módulo y antena de RFID que están configurados para leer información desde el casete 20 insertado en el analizador 100. En otra realización, el lector 60 de identificación es un lector de código de barras configurada para leer un código de barras asociado con el casete 20. Una vez que el casete 20 está insertado en el analizador 100, el lectora 60 de identificación puede leer la información del casete 20. El identificador en el casete puede incluir uno o más de los tipos de información tales como tipo de casete, tipo de análisis/ensayo que se ha de realizar, número de lote, información acerca de si el casete ha sido usado/analizado, y otra información descrita en la presente memoria. El lector 60 también puede estar configurado para leer información proporcionada con un grupo de cassetes, tal como en una caja de cassetes, tal como pero no limitada a, información de calibración, fecha de caducidad y cualquier información adicional específica a ese lote. La información identificada puede ser opcionalmente mostrada a un usuario, por ejemplo para confirmar que se está realizando un casete y/o el tipo de ensayo correcto.

15 En algunos casos, el lector de identificación puede estar integrado con un sistema de control mediante trayectorias de comunicación. La comunicación entre los lectores de identificación y el sistema de control puede producirse a lo largo de una red cableada o puede ser transmitida de forma inalámbrica. En una realización, el sistema de control puede programarse para reconocer un identificador específico (por ejemplo, de un casete asociado con información relativa a un tipo de casete, fabricante, ensayo que se ha de realizar, etc.), que indica que el casete está conectado o insertado adecuadamente dentro de un tipo de analizador particular.

20 En una realización, el identificador de un casete se asocia con información predeterminada o programada contenida en una base de datos respecto al uso del sistema o casete para un propósito, usuario o producto particular, o con condiciones de reacción, tipos de muestras, reactivos, usuarios particulares y similares. Si se detecta una coincidencia incorrecta o un identificador ha sido desactivado, el proceso puede ser detenido o el sistema puede hacerse inoperable hasta que el usuario haya sido notificado, o después de que un usuario haya acusado recibo.

25 40 En una realización, la información procedente de, o asociada, con un identificador, en algunas realizaciones, puede ser almacenada, por ejemplo en la memoria de un ordenador o en un medio legible por ordenador, para referencia futura y para el propósito de mantener registros. Por ejemplo, ciertos sistemas de control pueden emplear información procedente de, o asociada con, identificadores para identificar qué componentes (por ejemplo, cassetes) o tipos de cassetes fueron usados en un análisis particular, la fecha, hora y duración de uso, las condiciones de uso, etc. Esta información puede usarse, por ejemplo, para determinar si uno o más componentes del analizador deben ser limpiados o reemplazados. Opcionalmente, un sistema de control o cualquier otro sistema adecuado podría generar un informe a partir de la información recogida, incluyendo información codificada por, o asociada con, los identificadores, que puede usarse para proporcionar pruebas de cumplimiento con las normas reguladoras o verificación del control de calidad.

45 55 La información codificada en, o asociada con, un identificador también puede usarse, por ejemplo, para determinar si el componente asociado con el identificador (por ejemplo, un casete) es auténtico o falsificado. En algunas realizaciones, la determinación de la presencia de un componente falsificado provoca el bloqueo del sistema. En un ejemplo, el identificador puede contener un código de identidad único. En este ejemplo, el software de control del proceso o el analizador no permitirían que el inicio del sistema (por ejemplo, el sistema puede ser inhabilitado) si se detectara un código de identidad extraño o que no corresponde (o ningún código de identidad).

60 65 En determinadas realizaciones, la información obtenida a partir de, o asociada con, un identificador puede usarse para verificar la identidad de un cliente a quien se vende el casete y/o analizador o para quien ha de realizarse un proceso biológico, químico o farmacéutico. En algunos casos, la información obtenida a partir de, o asociada con, un identificador se usa como parte de un proceso de recogida de datos para resolución de problemas en un sistema. El identificador también puede contener, o estar asociado con, información tal como historias de lotes, proceso de ensamblaje y diagramas de instrumentación (P e ID), historias de resolución de problemas, entre otros. La resolución de problemas en un sistema puede conseguirse, en algunos casos,

mediante acceso remoto o puede incluir el uso de software de diagnóstico.

En una realización, el analizador 100 incluye una interfaz 200 de usuario, que puede estar ubicada dentro del alojamiento 101 y configurada para que un usuario introduzca información en el analizador 100 de muestras.

- 5 En una realización, la interfaz 200 de usuario es una pantalla táctil, que está ilustrada en las FIGS. 1 y las FIGS. 16-21.

Como se ha expuesto en las FIGS. 16-21, la pantalla táctil puede guiar a un usuario durante la operación del analizador 100, proporcionando instrucciones de texto y/o gráficas para el uso del analizador 100. La FIG. 17

- 10 ilustra un ejemplo de la gráfica para la interfaz 200 de pantalla táctil del usuario al comienzo del proceso de análisis de la muestra. La FIG. 18 ilustra un ejemplo de la gráfica para la interfaz 200 de pantalla táctil del usuario que guía al usuario a insertar el casete 20 en el analizador 100. La FIG. 19 ilustra un ejemplo de la gráfica para la interfaz 200 de pantalla táctil del usuario que guía al usuario a introducir el nombre del paciente u otra fuente/número de identificación del paciente al analizador 100. Debe apreciarse que la información del

- 15 paciente tal como nombre, fecha de nacimiento y/o número de identificación (ID) del paciente puede ser introducida en la interfaz de pantalla táctil del usuario para identificar al paciente. La FIG. 20 ilustra un ejemplo de la gráfica para la interfaz 200 de pantalla táctil del usuario mientras la muestra está siendo analizada. Como se ha mostrado, la pantalla táctil puede indicar la cantidad de tiempo restante para completar el análisis de la muestra. Finalmente, la FIG. 21 ilustra un ejemplo de la gráfica para la interfaz 200 de pantalla táctil del usuario

- 20 que ilustra los resultados del análisis de la muestra, junto con el nombre del paciente u otra información de identificación.

En otra realización, la interfaz de usuario puede estar configurada en forma diferente, tal como con un dispositivo de visualización (LCD) y un menú para desplazamiento con un solo botón. En otra realización, la

- 25 interfaz de usuario puede incluir simplemente un botón de inicio para activar el analizador. En otras realizaciones, la interfaz de usuario de dispositivos independientes separados (tales como un teléfono inteligente u ordenador portátil) puede usarse para conectar con el analizador.

El analizador 100 descrito anteriormente puede usarse de una variedad de modos para procesar y analizar una

- 30 muestra colocada dentro del analizador. En una realización particular, una vez que el componente mecánico 121 configurado para conectar con el casete indica que el casete 20 está cargado correctamente en el analizador 100, el lector 60 de identificación lee e identifica la información asociada con el casete 20. El analizador 100 puede estar configurado para comparar la información con datos almacenados en un sistema de control, para garantizar que tenga información de calibración para esta muestra particular. En el caso de

- 35 que el analizador no tenga la información de calibración adecuada, el analizador puede emitir una solicitud al usuario para que cargue la información específica necesaria. El analizador también puede estar configurado para revisar la información de fecha de caducidad asociada con el casete, y cancele el análisis si la fecha de caducidad ya ha pasado.

- 40 En una realización, una vez que el analizador 100 ha determinado que el casete 20 puede ser analizado, una fuente del flujo de fluidos tal como el colector 48 de vacío puede configurarse para que contacte al casete 20 para garantizar un sello hermético al aire alrededor del orificio 219 de vacío y los orificios 215 de ventilación. En una realización, el sistema óptico 80 puede tomar mediciones iniciales para obtener lecturas de referencia. Dichas lecturas de referencia pueden tomarse tanto con las fuentes 82, 86 de luz activadas como desactivadas.

- 45 Para iniciar el movimiento de la muestra, el sistema 40 de vacío puede ser activado, lo que puede hacer cambiar rápidamente la presión dentro del canal 206, 207 (por ejemplo, reducida a aproximadamente -30 kPa). Esta reducción de presión dentro del canal puede impulsar a la muestra al interior del canal 206 y a través de cada una de las zonas 209A-209D de medición (véase la FIG. 8). Después de que la muestra llega a la zona 209D de medición final, la muestra puede continuar fluyendo hacia la región 217 de contención de líquidos.

- 55 En una realización particular, el analizador microfluídico 100 de muestras se usa para medir el nivel de un antígeno prostático específico (PSA) en una muestra de sangre. En esta realización, pueden utilizarse cuatro zonas de medición 209A-209D para analizar la muestra. Por ejemplo, en una primera zona de medición, las paredes del canal pueden ser bloqueadas con una proteína bloqueadora (tal como albúmina de suero de bovino), de manera que pocas o ninguna de las proteínas en la muestra de sangre se adhieren a las paredes de la zona 209 de medición (exceptuando tal vez alguna unión no específica que puede eliminarse por lavado). Esta primera zona de medición puede actuar como un control negativo.

- 60 En una segunda zona 209 de medición, las paredes del canal 206 pueden ser recubiertas con una gran cantidad predeterminada de un antígeno prostático específico (PSA) para que actúe como un control alto o positivo. A medida que la muestra de sangre atraviesa la segunda zona 209 de medición, pocas o ninguna de las proteínas PSA en la sangre pueden unirse a las paredes del canal. Anticuerpos de señal conjugados con oro en la muestra pueden disolverse desde el interior del tubo conector fluido 222 o pueden hacerse fluir desde cualquier otra ubicación adecuada. Estos anticuerpos pueden no estar unidos aún al PSA en la muestra, y por lo tanto pueden unirse al PSA en las paredes del canal para actuar como un control alto o positivo.

En una tercera zona 209 de medición, las paredes del canal 206 puede ser recubiertas con una pequeña cantidad predeterminada de PSA para actuar como un control bajo. A medida que la muestra de sangre fluye a través de esta zona 209 de medición, ninguna proteína PSA en la muestra se une a la pared del canal.

5 Anticuerpos de señal conjugados con oro en la muestra pueden disolverse desde el interior del tubo conector fluídico 222 (que aún no están unidos al PSA en la muestra) o pueden hacerse fluir desde cualquier otra ubicación adecuada, y pueden unirse al PSA en las paredes del canal para actuar como un control bajo.

10 En una cuarta zona 209 de medición, las paredes del canal 206 pueden ser recubiertas con el anticuerpo de captura, un anticuerpo anti-PSA, que se une a un epítopo diferente en la proteína PSA del anticuerpo de señal conjugado con oro. A medida que la muestra de sangre fluye a través de la cuarta zona de medición, las proteínas PSA en la muestra de sangre pueden unirse al anticuerpo anti-PSA de una manera que es proporcional a la concentración de estas proteínas en la sangre. Así, en una realización, las primeras tres 15 zonas 209 de medición pueden actuar como controles y la cuarta zona 209 de medición puede realmente ensayar la muestra. En otras realizaciones, pueden proporcionarse distintos números de zonas de medición, y un análisis puede incluir opcionalmente más de una zona de medición que realmente ensayan la muestra.

20 En algunos casos, las mediciones procedentes de una región que analiza la muestra (por ejemplo, la cuarta zona de medición descrita anteriormente) pueden usarse no sólo para determinar la concentración de un analito en una muestra, sino también como un control. Por ejemplo, puede establecerse una medición umbral en una fase temprana de amplificación. Las mediciones por encima de este valor (o por debajo de este valor) pueden indicar que la concentración de analito está fuera del intervalo deseado para el ensayo. Esta técnica puede usarse para identificar, por ejemplo, si se está produciendo un Efecto de Gancho de Dosis Elevada durante el análisis, esto es, cuando una concentración muy alta de analito da una lectura artificialmente baja.

25 25 En otras realizaciones, pueden proporcionarse diferentes números de zonas de medición, y un análisis puede incluir opcionalmente más de una zona de medición que realmente ensaya la muestra. Se pueden usar zonas adicionales de medición para medir analitos adicionales, de manera que el sistema puede efectuar ensayos multiplexados simultáneamente con una sola muestra.

30 30 En una realización particular, una muestra de sangre de 10 microlitros requiere aproximadamente ocho minutos para fluir a través de las cuatro zonas 209 de medición. El comienzo de este análisis puede calcularse cuando la presión dentro del canal 206 es de aproximadamente -30 kPa. Durante este tiempo, el sistema óptico 80 está midiendo la transmisión de luz para cada zona de medición, y en una realización, estos datos pueden ser 35 transmitidos a un sistema de control aproximadamente cada 0,1 segundos. Usando valores de referencia, estas mediciones pueden ser convertidas usando las siguientes fórmulas:

$$\text{Transmisión} = (I-Id) / (Ir-Id) \quad (1)$$

40 40 Donde:

I = la intensidad de la luz transmitida a través de una zona de medición en un instante de tiempo dado

Id = la intensidad de la luz transmitida a través de una zona de medición con la fuente de luz apagada

45 45 Ir = una intensidad de referencia (es decir, la intensidad de la luz transmitida en una zona de medición con la fuente de luz activada, o antes del comienzo de un análisis cuando sólo hay aire en el canal

y

$$\text{Densidad óptica} = -\log(\text{Transmisión}) \quad (2)$$

50 Así, usando estas fórmulas, puede calcularse la densidad óptica en una zona 209 de medición.

55 55 Como se ha descrito en la presente memoria, una variedad de métodos pueden usarse para controlar el flujo de fluidos en un casete, incluyendo el uso de bombas, vacíos, válvulas, y otros componentes asociados con un analizador. En algunos casos, el control de fluidos también puede ser efectuado al menos en parte por uno o más componentes dentro del casete, tal como usando una válvula posicionada dentro del casete, o mediante el uso de fluidos y configuraciones de canal específicas con el casete. En un conjunto de realizaciones, el 60 control del flujo de fluidos puede efectuarse basándose al menos en parte sobre la influencia de la geometría del canal y la viscosidad de uno o más fluidos (que pueden estar almacenados) dentro del casete.

65 65 Un método incluye hacer fluir un tapón de un fluido de baja viscosidad y un tapón de un fluido de alta viscosidad en un canal que incluye una región con estrechamiento del flujo y una región sin estrechamiento. En una realización, el fluido de baja viscosidad fluye a un primer caudal en el canal, y el caudal no es afectado sustancialmente por el fluido que fluye en la región con estrechamiento del flujo. Cuando el fluido de alta

5 viscosidad fluye desde la región sin estrechamiento a la región con estrechamiento del flujo, los caudales de los fluidos disminuyen sustancialmente, ya que los caudales, en algunos sistemas, son influenciados por el fluido de viscosidad más alta que fluye en el área con la sección transversal más pequeña del sistema (por ejemplo, la región con estrechamiento del flujo). Esto hace que el fluido de baja viscosidad fluya a un segundo caudal más lento que su caudal original, por ejemplo, al mismo caudal al que fluye el fluido de alta viscosidad en la región con estrechamiento del flujo,

10 Por ejemplo, un método para controlar el flujo de fluidos puede implicar hacer fluir un primer fluido desde una trayectoria de fluido definida por la primera porción del canal en un sistema microfluídico, en donde una trayectoria de fluido definida por la primera porción del canal tiene un área en sección transversal mayor que un área en sección transversal de una trayectoria de fluidos definida por la segunda porción del canal, y hacer fluir un segundo fluido en una tercera porción del canal en el sistema microfluídico en comunicación fluida con la primera y segunda porciones del canal, en donde la viscosidad del primer fluido es diferente de la viscosidad del segundo fluido, y en donde el primer y segundo fluidos son sustancialmente incompresibles. Sin detener el primer o segundo fluido, un caudal volumétrico del primer y segundo fluidos puede ser reducido por un factor de al menos 3, al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40 o al menos 50 en el sistema microfluídico como resultado de que el primer fluido fluye desde la primera porción del canal a la segunda porción del canal, en comparación con la ausencia de flujo del primer fluido desde la primera porción del canal a la segunda porción del canal. Una interacción química y/o biológica que implica a un componente del primer o del segundo fluidos puede tener lugar en una primera zona de medición en comunicación fluida con las porciones del canal mientras el primer y segundo fluidos están fluyendo al caudal reducido.

15 Por consiguiente, diseñando sistemas microfluídicos con regiones con estrechamiento del flujo, posicionadas en ubicaciones particulares y eligiendo viscosidades apropiadas de los fluidos, puede hacerse que un fluido aumente o disminuya la velocidad en diferentes ubicaciones dentro del sistema sin el uso de válvulas y/o sin control externo. Además, la longitud de las porciones del canal puede elegirse para permitir que un fluido permanezca en un área particular del sistema durante un cierto período de tiempo. Estos sistemas son particularmente útiles para efectuar ensayos químicos y/o biológicos, así como otras aplicaciones en las cuales la temporización de reactivos es importante.

20 30 La FIG. 16 es un diagrama 300 de bloques que ilustra cómo un sistema de control 305 (véase la FIG. 13) puede ser asociado operativamente con una variedad de diferentes componentes según una realización. Los sistemas de control descritos en la presente memoria pueden implementarse de numerosas maneras, tal como con hardware o firmware especialmente dedicado, usando un procesador que se programa usando microcódigo o software para realizar las funciones citadas anteriormente, o cualquier combinación adecuada de los anteriores. Un sistema de control puede controlar una o más operaciones de un análisis único (por ejemplo, para una reacción biológica, bioquímica o química), o de múltiples análisis (separados o interconectados). Como se muestra ilustrativamente en la FIG. 13, el sistema 305 de control puede estar posicionado dentro del alojamiento 101 del analizador y puede estar configurado para comunicar con el lector 60 de identificación, la interfaz 200 de usuario, la fuente 40 de flujo de fluidos, el sistema óptico 80, y/o el sistema regulador de temperatura para analizar una muestra en el casete.

25 45 En una realización, el sistema de control incluye al menos dos procesadores, incluyendo un procesador en tiempo real que controla y monitoriza todos los subsistemas que se conectan directamente con el casete. En una realización, en un intervalo de tiempo particular (por ejemplo, cada 0,1 segundos), este procesador comunica con un segundo procesador de nivel más alto que comunica con el usuario a través de la interfaz de usuario y/o el sub-sistema de comunicación (analizado más adelante) y dirige la operación del analizador (por ejemplo, determina cuándo empezar a analizar una muestra e interpreta los resultados). En una realización, la comunicación entre estos dos procesadores se produce través de un "bus" de comunicación en serie. Debe apreciarse que en otra realización, el analizador puede incluir solamente un procesador, o más de dos procesadores, ya que la invención no está limitada en esto.

50 55 En una realización, el analizador es capaz de conectarse con dispositivos externos y puede incluir, por ejemplo, orificios para conexión con una o más unidades de comunicación externa. La comunicación externa puede efectuarse, por ejemplo, mediante comunicación por USB. Por ejemplo, como se ha mostrado en la FIG. 16, el analizador puede emitir los resultados del análisis de una muestra a una impresora 400 de USB, o a un ordenador 402. Adicionalmente, la corriente de datos producida por el procesador en tiempo real puede ser emitida a un ordenador o a una memoria portátil USB 404. En algunas realizaciones, un ordenador puede ser capaz de controlar directamente al analizador a través de una conexión USB también. Además, hay disponibles otros tipos de opciones de comunicación, ya que la presente invención no está limitada a este respecto. Por ejemplo, la comunicación 406 por Ethernet, Bluetooth y/o Wi-Fi con el analizador puede establecerse a través del procesador.

60 65 Los métodos de cálculo, pasos, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos de sistemas descritos en la presente memoria pueden implementarse usando un sistema de control implementado en ordenador, tal como las diversas realizaciones de sistemas implementados en ordenador que se describen más adelante. Los

métodos, etapas, sistemas y elementos de sistemas descritos en la presente memoria no están limitados en su implementación a ningún sistema informático específico descrito en la presente memoria, ya que pueden usarse muchas otras máquinas diferentes.

- 5 El sistema de control implementado en ordenador puede ser parte de o estar acoplado en asociación operativa con un analizador de muestras y, en algunas realizaciones, configurado y/o programado para controlar y ajustar los parámetros operativos del analizador de muestras, así como analizar y calcular valores, como se ha descrito más adelante. En algunas realizaciones, el sistema de control implementado en ordenador puede enviar y recibir señales de referencia para establecer y/o controlar parámetros operativos del analizador de muestras
- 10 y, opcionalmente, otros aparatos del sistema. En otras realizaciones, el sistema implementado en ordenador puede estar separado de y/o ubicado de forma remota con respecto al analizador de muestras, y puede estar configurado para recibir datos procedentes de uno o más aparatos analizadores de muestras, remotos, por medios indirectos y/o portátiles, tal como mediante dispositivos de almacenamiento de datos electrónicos portátiles, tales como discos magnéticos, o mediante comunicación a través de una red informática, tal como
- 15 Internet o una intranet local.

El sistema de control implementado en ordenador puede incluir varios componentes y circuitos conocidos, incluyendo una unidad de procesamiento (es decir, un procesador), un sistema de memoria, dispositivos de entrada y salida e interfaces (por ejemplo, un mecanismo de interconexión), así como otros componentes, tales

20 como circuitos de transporte (por ejemplo, uno o más "bus"), un subsistema de entrada/salida (I/O) de datos de video y audio, hardware para propósitos especiales, así como otros componentes y circuitos, como se describe más adelante con mayor detalle. Además, el sistema informático puede ser un sistema informático de múltiples procesadores o puede incluir múltiples ordenadores conectados sobre una red informática.

- 25 El sistema de control implementado en ordenador puede incluir un procesador, por ejemplo, un procesador disponible comercialmente tal como uno de los procesadores de la serie x86, Celeron y Pentium, disponibles en Intel, dispositivos similares de AMD y Cyrix, los microprocesadores de la serie 680X0 series disponibles en Motorola, y el microprocesador PowerPC de IBM. Muchos otros procesadores están disponibles, y el sistema informático no está limitado a un procesador particular.

30 Un procesador típicamente ejecuta un programa denominado sistema operativo, del cual son ejemplos WindowsNT, Windows95 o 98, UNIX, Linux, DOS, VMS, MacOS y OS8, que controla la ejecución de otros programas informáticos y proporciona planificación, búsqueda y corrección de errores, control de entrada/salida, cálculos, compilación, asignación de almacenamiento, gestión de datos y gestión de memoria,

35 control de comunicaciones y servicios relacionados. El procesador y el sistema operativo definen juntos una plataforma informática para la cual hay escritos programas de aplicación en lenguajes de programación de alto nivel. El sistema de control implementado en ordenador no está limitado a una plataforma informática particular.

40 El sistema de control implementado en ordenador puede incluir un sistema de memoria, que típicamente incluye un medio de grabación no volátil que puede ser leído y escrito por un ordenador, del cual son ejemplos un disco magnético, un disco óptico, una memoria flash y cinta magnética. Dicho medio de grabación puede ser extraíble, por ejemplo un disquete, un CD de lectura/escritura o memoria portátil, o puede ser, por ejemplo un disco duro, permanente.

- 45 Dicho medio de grabación almacena señales, típicamente en forma binaria (o sea, una forma interpretada como una secuencia de unos y ceros). Un disco (por ejemplo, magnético u óptico) tiene un número de pistas, en las cuales pueden almacenarse estas señales, típicamente en forma binaria, es decir, una forma interpretada como una secuencia de unos y ceros. Dichas señales pueden definir un programa de software, por ejemplo un programa de aplicación, que ha de ser ejecutado por el microprocesador, o información que ha de ser procesada por el programa de aplicación.

50 El sistema de memoria del sistema de control implementado en ordenador también puede incluir un elemento de circuito integrado de memoria, que típicamente es una memoria volátil de acceso aleatorio, tal como una memoria de acceso aleatorio dinámica (DRAM) o memoria estática (SRAM). Típicamente durante la operación, el procesador hace que los programas y datos sean leídos desde el medio de grabación no volátil al elemento de circuito integrado de memoria, que típicamente permite un acceso más rápido a las instrucciones y datos del programa por el procesador de lo que lo hace el medio de grabación no volátil.

- 55 El procesador generalmente manipula los datos dentro del elemento de circuito integrado de memoria según las instrucciones del programa, y luego copia los datos manipulados al medio de grabación no volátil después de que se ha completado el procesamiento. Se conoce una variedad de mecanismos para gestionar el movimiento de datos entre el medio de grabación no volátil y el elemento de circuito integrado de memoria, y el sistema de control implementado en ordenador que implementa los métodos, etapas, sistemas y elementos de sistemas descritos anteriormente en relación con la FIG. 16, no están limitado a ellos. El sistema de control implementado en ordenador no está limitado a un sistema de memoria particular.

- Al menos parte de dicho sistema de memoria descrito anteriormente puede usarse para almacenar una o más estructuras de datos (por ejemplo, tablas de consulta) o ecuaciones descritas anteriormente. Por ejemplo, al menos parte del medio de grabación no volátil puede almacenar al menos parte de una base de datos que incluye una o más de dichas estructuras de datos. Dicha base de datos puede ser cualquiera de una variedad
- 5 de tipos de bases de datos, por ejemplo un sistema de archivos que incluye una o más estructuras de datos de archivos planos donde los datos están organizados en unidades de datos separadas por delimitadores, una base de datos relacional donde los datos están organizados en unidades de datos almacenadas en tablas, una base de datos orientada a objetos donde los datos están organizados en unidades de datos almacenadas como objetos, otro tipo de base de datos, o cualquier combinación de las mismas.
- 10 10 El sistema de control implementado en ordenador puede incluir un subsistema I/O de datos de video y audio. Una porción de audio del subsistema puede incluir un convertidor de analógico a digital (A/D), que recibe información de audio analógica y la convierte en información digital. La información digital puede ser comprimida usando sistemas de compresión conocidos para su almacenamiento en el disco duro para usar en
- 15 otro momento. Una porción de video típica del subsistema I/O puede incluir un compresor/descompresor de imágenes de vídeo, de los cuales muchos son conocidos en la técnica. Estos compresores/descompresores convierten información de video analógica en información digital comprimida, y viceversa. La información digital comprimida puede almacenarse en el disco duro para su uso en un momento posterior.
- 20 20 El sistema de control implementado en ordenador puede incluir uno o más dispositivos de salida. Los dispositivos de salida ejemplares incluyen un dispositivo de visualización de tubo de rayos catódicos (CRT), dispositivos de visualización de cristal líquido (LCD) y otros dispositivos de salida de video, impresoras, dispositivos de comunicación tal como un módem o interfaz de red, dispositivos de almacenamiento tales como disco o cinta magnética, y dispositivos de salida de audio tal como un altavoz.
- 25 25 El sistema de control implementado en ordenador también puede incluir uno o más dispositivos de entrada. Los dispositivos de entrada ejemplares incluyen un teclado, teclado numérico, bola de seguimiento, ratón, lápiz y tableta, dispositivos de comunicación tales como los descritos anteriormente, y dispositivos de entrada de datos tales como dispositivos de captura de audio y video y sensores. El sistema de control implementado en ordenador no está limitado a los dispositivos de entrada o salida particulares descritos en la presente memoria.
- 30 Debe apreciarse que uno o más de cualquier tipo de sistema de control implementado en ordenador puede usarse para implementar diversas realizaciones descritas en la presente memoria. Algunos aspectos de la invención pueden ser implementados en software, hardware o firmware, o cualquier combinación de los
- 35 35 mismos. El sistema de control implementado en ordenador puede incluir un hardware de propósito especial, especialmente programado, por ejemplo un circuito integrado específico para la aplicación (ASIC). Dicho hardware de propósito especial puede estar configurado para implementar uno o más de los métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos de sistemas descritos anteriormente como parte del sistema de control implementado en ordenador descrito anteriormente o como un componente independiente.
- 40 40 El sistema de control implementado en ordenador y sus componentes pueden ser programables usando cualquiera de una variedad de uno o más lenguajes de programación de ordenadores adecuado. Dichos lenguajes pueden incluir lenguajes de programación procedimentales, por ejemplo C, Pascal, Fortran y BASIC, lenguajes orientados a objetos, por ejemplo C++, Java y Eiffel y otros lenguajes, tal como un lenguaje de secuencia de comandos o incluso lenguaje ensamblador.
- 45 Los métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos de sistemas pueden ser implementados usando cualquiera de una variedad de lenguajes de programación adecuados, incluyendo lenguajes de programación procedimentales, lenguajes de programación orientados a objetos, otros lenguajes y combinaciones de los mismos, que pueden ser ejecutados por dicho sistema informático. Estos métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos de sistemas pueden implementarse como módulos separados de un programa informático, o pueden implementarse individualmente como programas informáticos separados. Estos módulos y programas pueden ejecutarse en ordenadores separados.
- 50 55 Dichos métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos de sistemas, ya sea individualmente o en combinación, pueden implementarse como un producto de programa informático expresado en forma tangible como señales legibles por ordenador en un medio legible por ordenador, por ejemplo un medio de grabación no volátil, un elemento de circuito integrado de memoria o una combinación de los mismos. Para cada uno de dichos métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas o elementos de sistemas, este producto de programa informático puede comprender señales legibles por ordenador expresadas de forma tangible en el medio legible por ordenador que definen instrucciones, por ejemplo, como parte de uno o más programas que, como resultado de ser ejecutados por un ordenador, instruyen al ordenador para que realice el método, etapa, simulación, algoritmo, sistema o elemento del sistema.
- 60 65 Debe apreciarse que diversas realizaciones pueden formarse con una o más de las características descritas anteriormente. Los aspectos y características, descritos anteriormente pueden emplearse en cualquier

combinación adecuada, ya que la presente invención no está limitada a este respecto. También debe apreciarse que los dibujos ilustran diversos componentes y características que pueden incorporarse en diversas realizaciones. Para simplificar, algunos de los dibujos pueden ilustrar más de una característica o componente opcional. Sin embargo, la invención no está limitada a las realizaciones específicas descritas en los dibujos. Debe reconocerse que la invención abarca realizaciones que pueden incluir sólo una parte de los componentes ilustrados en cualquiera de las figuras de los dibujos, y/o también puede abarcar realizaciones que combinan componentes ilustrados en múltiples figuras de dibujos diferentes.

Ejemplos

El siguiente ejemplo está destinado a ilustrar ciertas características de la presente invención, pero no a exemplificar el alcance total de la invención.

Ejemplo 1

Este ejemplo describe el uso de un casete y analizador para efectuar un ensayo para detectar PSA en una muestra, depositando plata sin electrolisis sobre partículas de oro que están asociadas con la muestra. La FIG. 22 incluye una ilustración esquemática de un sistema microfluídico 500 de un casete usado en este ejemplo. El casete tenía una forma similar al casete 20 mostrado en la FIG. 3. El sistema microfluídico usado en este ejemplo está descrito en general en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2005/066613 (Solicitud de Patente Internacional N.º de serie PCT/US2004/043585), presentada el 20 de diciembre de 2004 y titulada "Assay Device and Method" ("Dispositivo y método de ensayo").

25 El sistema microfluídico incluía las zonas 510A-510D de medición, la región 512 de contención de residuos y una salida 514. Las zonas de medición incluían un canal microfluídico de 50 micrones de profundidad y 120 micrones de ancho, con una longitud total de 175 mm. El sistema microfluídico también incluía el canal microfluídico 516 y las ramificaciones 518 y 520 del canal (con entradas 519 y 521, respectivamente). Las ramificaciones 518 y 520 del canal tenían 350 micrones de profundidad y 500 micrones de ancho. El canal 516 estaba formado por los sub-canales 515, que tenían 350 micrones de profundidad y 500 micrones de ancho ubicados en lados alternados del casete, conectados a través de agujeros pasantes 517 que tenían un diámetro de aproximadamente 500 micrones. Aunque la FIG. 22 muestra que los reactivos fueron almacenados en un solo lado del casete, en otras realizaciones los reactivos fueron almacenados en ambos lados del casete. El canal 516 tenía una longitud total de 390 mm, y las ramificaciones 518 y 520 tenían cada una 360 mm de longitud. Antes de sellar los canales, se adhirieron anticuerpos anti-PSA a una superficie del sistema microfluídico en un segmento de la zona 510 de medición.

30

35

40 Antes del primer uso, el sistema microfluídico fue cargado con reactivos líquidos que fueron almacenados en el casete. Una serie de 7 tapones 523-529 de lavado (ya sea de agua o de solución tampón, de aproximadamente 2 microlitros cada uno) fueron cargados usando una pipeta en los sub-canales 515 del canal 516 usando los agujeros pasantes. Cada uno de los tapones de lavado fueron separados por tapones de aire. El fluido 528, que contenía una solución de sal de plata, fue cargado en una ramificación de canal a través del orificio 519 usando una pipeta. El fluido 530, que contenía una solución reductora, fue cargado en la ramificación de canal 520 a través del orificio 521. Cada uno de los líquidos mostrados en las FIG. 9 fue separado de los otros líquidos por tapones de aire. Los orificios 514, 519, 521, 536, 539 y 540 fueron sellados con una cinta adhesiva que puede ser fácilmente retirada o perforada. Así, los líquidos fueron almacenados en el sistema microfluídico antes del primer uso.

45

En el primer uso, los orificios 514, 519, 521, 536, 539 y 540 fueron dejados sin sellar por un usuario al despegar una cinta que cubría la abertura de los orificios. Un tubo 544 que contenía anticuerpos anti-PSA liofilizados etiquetados con oro coloidal y al cual se añadieron 10 microlitros de sangre de muestra (522), fue conectado a los orificios 539 y 540. El tubo era parte de un conector de fluidos que tenía la forma y configuración mostradas en la FIG. 3. Esto creó una conexión fluida entre la zona 510 de medición y el canal 516, que de otra manera estaban desconectados y no estaban en comunicación fluida entre sí antes del primer uso.

55 El casete que incluía el sistema microfluídico 500 fue insertado en una abertura de un analizador (por ejemplo, como el mostrado en las FIGS. 10, 12 y 17). El alojamiento del analizador incluía un brazo posicionado dentro del alojamiento que estaba configurado para aplicarse con una superficie de leva en el casete. El brazo se extendía al menos parcialmente dentro de la abertura en el alojamiento, de tal manera que cuando el casete era insertado en la abertura, el brazo era empujado lejos de la abertura hasta una segunda posición, permitiendo que el casete entrara a la abertura. Una vez que el brazo se aplicó con la superficie de leva hacia dentro del casete, el casete se posicionó y retuvo dentro del alojamiento del analizador, y la solicitud del resorte impidió que el casete deslizara hacia fuera del analizador. El analizador detecta la inserción del casete por medio de un sensor de posición.

60

65 Un lector de identificación (lector RFID) posicionado dentro del alojamiento del analizador fue usado para leer una tarjeta de RFID en el casete que incluía información de identificación del lote. El analizador usó este

5 identificador para comprobar la información del lote (por ejemplo, información de calibración, fecha de caducidad del casete, verificación de que el casete es nuevo, y el tipo de análisis/ensayo que se ha de realizar en el casete) almacenada en el analizador. Al usuario se le incitó a introducir información acerca del paciente (de quien se obtuvo la muestra) en el analizador usando la pantalla táctil. Después de que la información acerca del casete fue verificada por el usuario, el sistema de control inició el análisis.

10 El sistema de control incluía instrucciones programadas para realizar el análisis. Para iniciar el análisis, se envió una señal a la electrónica que controla un sistema de vacío, que era parte del analizador y fue usado para proporcionar el flujo de fluidos. Un colector con anillos tóricos fue presionado contra la superficie del casete mediante un solenoide. Un orificio en el colector se selló (mediante una junta tórica) al orificio 536 del sistema microfluídico del casete. Este orificio en el colector fue conectado por un tubo a una válvula de solenoide simple (SMC V124A-6G-M5, no mostrada) que estaba abierta a la atmósfera. Un orificio de vacío separado en el colector se selló (mediante una junta tórica) al orificio 514 del sistema microfluídico del casete. Un vacío de aproximadamente -30 kPa fue aplicado al orificio 514. Durante todo el análisis, el canal incluyendo la zona 510 de medición ubicada entre los orificios 540 y 514 tuvo una caída de presión distinta de cero sustancialmente constante de aproximadamente -30 kPa. La muestra 522 se hizo fluir en la dirección de la flecha 538 a cada una de las zonas 510A-510D de medición. A medida que el fluido pasaba a través de las zonas de medición, las proteínas PSA en la muestra 522 fueron capturadas por anticuerpos anti-PSA inmovilizados en las paredes de la zona de medición, como se describe con más detalle más adelante. La muestra tardó alrededor de 7-8 minutos en atravesar la zona de medición, después de lo cual fue capturada en la región 512 de contención de residuos.

15 La iniciación del análisis también implicó que el sistema de control enviara una señal a los detectores ópticos, que estaban posicionados adyacentes a cada una de las zonas 510 de medición, para iniciar la detección. Cada uno de los detectores asociado con las zonas de medición registró la transmisión de luz a través de los canales de las zonas de medición, como se ha mostrado en un gráfico 600 ilustrado en la FIG. 10. A medida que la muestra pasó por cada una de las zonas de medición, se produjeron los picos 610A-610D. Los picos (y valles) medidos por los detectores son señales (o se convierten en señales) que son enviadas al sistema de control que comparó las señales medidas con señales de referencia o valores pre-programados en el sistema de control. El sistema de control incluía un conjunto programado previamente de instrucciones para proporcionar retroalimentación al sistema microfluídico basándose al menos en parte en la comparación de las señales/valores.

20 En una primera zona 510-A de medición del dispositivo 500 de la FIG. 22, las paredes del canal de esta zona de medición fueron bloqueadas con una proteína de bloqueo (albúmina de suero de bovino) antes del primer uso (por ejemplo, antes de sellar el dispositivo). Pocas o ninguna de las proteínas en la muestra de sangre se adhirieron a las paredes de la zona 510-A de medición (excepto quizás para alguno de las uniones no específicas que puede eliminarse por lavado). Esta primera zona de medición actuó como un control negativo.

25 En una segunda zona 510-B de medición, las paredes del canal de esta zona de medición fueron recubiertas con una gran cantidad predeterminada de un antígeno prostático específico (PSA) antes del primer uso (por ejemplo, antes de sellar el dispositivo) para que actuara como un control alto o positivo. A medida que la muestra de sangre atravesaba la segunda zona 510-B de medición, pocas o ninguna de las proteínas PSA en la sangre se unieron a las paredes del canal. Los anticuerpos de señal conjugados con oro en la muestra pueden no estar unidos todavía al PSA en la muestra, y por lo tanto pueden unirse al PSA en las paredes del canal para actuar como un control alto o positivo.

30 En una tercera zona 510-C de medición, las paredes del canal de esta zona de medición fueron recubiertas con una pequeña cantidad predeterminada de PSA antes del primer uso (por ejemplo, antes de sellar el dispositivo), para que actuara como un control bajo. A medida que la muestra de sangre fluía a través de esta zona de medición, pocas o ninguna de las proteínas PSA en la muestra se unieron a la pared del canal. Los anticuerpos de señal conjugados con oro en la muestra pueden unirse al PSA en las paredes del canal para actuar como un control bajo.

35 En una cuarta zona de medición 510-D, las paredes del canal de esta zona de medición fueron recubiertas con el anticuerpo de captura, un anticuerpo anti-PSA, que se une a un epítopo diferente en la proteína PSA comparado con el anticuerpo de señal conjugado con oro. Las paredes fueron recubiertas antes del primer uso (por ejemplo, antes de sellar el dispositivo). A medida que la muestra de sangre fluía a través de la cuarta zona de medición durante el uso, las proteínas PSA en la muestra de sangre se unían al anticuerpo anti-PSA de una manera que es proporcional a la concentración de estas proteínas en la sangre. Dado a que la muestra, que incluía PSA, también incluía anticuerpos anti-PSA etiquetados con oro acoplados al PSA, el PSA capturado en las paredes de la zona de medición formó un inmuno-complejo intermedio.

40 Fluidos de lavado 523-529 siguieron a la muestra a través de las zonas 510 de medición hacia la región 512 de contención de residuos en la dirección de la flecha 538. A medida que los fluidos de lavado atravesaron las zonas de medición, se lavaron de los componentes de la muestra no unidos restantes. Cada tapón de lavado

limpiaba los canales de las zonas de medición, proporcionando progresivamente una limpieza más completa. El último fluido 529 de lavado (agua) se retiraron por lavado las sales que podrían reaccionar con las sales de plata (por ejemplo, cloruro, fosfato, azida).

- 5 Como se ha mostrado en el gráfico ilustrado en la FIG. 23, mientras los fluidos de lavado fluían a través de las zonas de medición, cada uno de los detectores asociado con las zonas de medición media un patrón 620 de picos y valles. Los valles correspondían a los tapones de lavado (que son líquidos transparentes y por lo tanto proporcionan una transmisión de luz máxima). Los picos entre cada tapón representan el aire entre cada tapón de líquido transparente. Debido a que el ensayo incluía 7 tapones de lavado, 7 valles y 7 picos están presentes
- 10 en el gráfico 600. El primer valle 622 generalmente no es tan profundo como los otros valles 624, ya que el primer tapón de lavado frecuentemente atrapa células sanguíneas que habían quedado en el canal y por lo tanto no es completamente transparente.

15 El pico final 628 de aire es mucho más largo que los picos anteriores porque no había tapones de lavado a continuación. A medida que un detector detecta la longitud de este pico de aire, una o más señales son enviadas al sistema de control que compara la duración de tiempo de este pico con una señal de referencia o valor introducido prefijado que tiene una longitud particular. Si la duración de tiempo del pico medido es lo bastante larga en comparación con la señal de referencia, el sistema de control envía una señal a la electrónica que controla la válvula 536 de respiración para que accione la válvula e inicie el mezclado de los fluidos 528 y 530. (Nótese que la señal del pico 628 de aire puede combinarse con una señal que indica si es 1) la intensidad 20 del pico; 2) dónde está posicionado este pico en función del tiempo, y/o 3) una o más señales que indican que una serie de picos 620 de intensidad particular ya ha pasado. De esta manera, el sistema de control distingue el pico 628 de aire de otros picos de larga duración tal como el pico 610 procedente de la muestra, por ejemplo usando un patrón de señales).

25 Para iniciar el mezclado, el solenoide conectado por el colector al orificio 536 de ventilación se cierra. Dado que se mantiene el vacío y no puede entrar aire a través de la válvula 536 de ventilación, el aire entra al dispositivo a través de los orificios 519 y 521 (que están abiertos). Esto fuerza a los dos fluidos 528 y 530 en los dos canales de almacenamiento aguas arriba de la válvula 536 de ventilación a moverse de forma sustancialmente simultánea hacia la salida 514. Estos reactivos se mezclan en la intersección de los canales para formar un reactivo de amplificación (una solución de plata reactiva) que tiene una viscosidad de alrededor de 1×10^{-3} Pa-s. La relación entre los volúmenes de los fluidos 528 y 530 era de aproximadamente 1:1. El reactivo de amplificación continuó a través del canal de almacenamiento aguas abajo, a través del tubo 544, a través de las zonas 510 de medición, y después a la región 512 de contención de residuos. Después de una duración de tiempo establecida (12 segundos), el analizador reabrió la válvula 536 de ventilación para que el aire fluyera a través de la válvula 536 de ventilación (en lugar de los orificios de ventilación). Esto dejó atrás algo de reactivo en los canales 518 y 520 de almacenamiento aguas arriba en el dispositivo. Esto también da como resultado un solo tapón de reactivo de amplificación mezclado. Los 12 segundos de cierre de la válvula de ventilación dan como resultado un tapón de amplificación de aproximadamente 50 μ l. (En lugar de una simple temporización, otra manera de activar la reapertura de la válvula de ventilación sería detectar el reactivo de amplificación cuando entra en primer lugar a las zonas de medición.)

45 Debido a que el reactivo de amplificación mezclado es estable sólo durante unos pocos minutos (habitualmente menos de 10 minutos), el mezclado se efectuó menos de un minuto antes de su uso en la zona 510 de medición. El reactivo de amplificación es un líquido transparente, de manera que cuando entra a las zonas de medición, la densidad óptica está en su mínimo. A medida que el reactivo de amplificación ha atravesado las zonas de medición, la plata se depositaba sobre las partículas de oro capturadas para aumentar el tamaño de los coloides para amplificar la señal. (Como se ha indicado anteriormente, las partículas de oro estaban presentes en las zonas de medición de control bajo y alto positivo y, en la medida en que el PSA estaba presente en la muestra, en la zona de medición de prueba.) Luego puede depositarse plata sobre la plata ya depositada, dejando más y más plata depositada en las zonas de medición. Eventualmente, la plata depositada reduce la transmisión de luz a través de las zonas de medición. La reducción de la luz transmitida es proporcional a la cantidad de plata depositada y puede relacionarse con la cantidad de coloides de oro, capturados en las paredes del canal. En una zona de medición donde no se deposita plata (el control negativo por ejemplo, o el área de prueba cuando la muestra no contiene nada de la proteína objetivo, tal como PSA), no habrá nada (o habrá un mínimo) de aumento en la densidad óptica. En una zona de medición con una deposición significativa de plata, la pendiente y el nivel final del patrón de densidad óptica creciente serán altos. El analizador monitoriza el patrón de esta densidad óptica durante la amplificación en el área de prueba, para determinar la concentración de analito en la muestra. En una versión de la prueba, el patrón es monitorizado dentro de los primeros tres minutos de la amplificación. La densidad óptica en cada una de las zonas de medición en función del tiempo fue registrada y se muestra como las curvas 640, 644, 642 y 646 en la FIG. 10. Estas curvas corresponden a señales que fueron producidas en las zonas 510-A, 510-B, 510-C y 510-D de medición, respectivamente.

60 65 Después de tres minutos de amplificación, el analizador detiene la prueba. No se registran más mediciones ópticas y el colector se libera del dispositivo. El resultado de la prueba se muestra en la pantalla del analizador

y se comunica a una impresora, ordenador o cualquier medio de salida que haya seleccionado el usuario. El usuario puede retirar el dispositivo del analizador y tirarlo. La muestra y todos los reactivos usados en el ensayo permanecen en el dispositivo. El analizador está listo para otra prueba.

- 5 Debe observarse que el control de los caudales de los fluidos dentro del canal 516 y la zona 510 de medición era importante cuando se hacían fluir fluidos a través del sistema. Debido al área en sección transversal relativamente pequeña de la zona de medición, ésta servía como un cuello de botella, controlando el caudal total en el sistema. Cuando la zona de medición contenía líquidos, los caudales lineales de los fluidos en el canal 516 eran de aproximadamente $0,5 \text{ mm s}^{-1}$. Los fluidos que fluían desde los canales ramificados 518 y 520 al canal principal 516 podrían no haberse mezclado en forma reproducible en este caudal, ya que un fluido podría haber fluido más rápido que el otro, haciendo que se mezclaran porciones desiguales de los fluidos 528 y 530. Por otra parte, cuando la zona de medición contenía aire, los caudales lineales de los fluidos en el canal 516 y en los canales ramificados 518 y 520 fueron de alrededor de 15 mm s^{-1} . A este caudal más alto, los caudales en los canales ramificados 518 y 520 eran iguales y reproducibles (cuando la válvula 536 de ventilación estaba cerrada), produciendo un mezclado reproducible. Por esta razón, la válvula conectada al orificio 536 no se cerró hasta que el fluido 542 atravesó la zona de medición hacia la región de contención de residuos. Como se indicó anteriormente, la determinación de cuándo el fluido 542 ha salido de la zona 510 de medición se efectuó usando un detector óptico para medir la transmisión de luz a través de parte de la zona 510 de medición, en combinación con un sistema de retroalimentación.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- El sistema microfluídico mostrado en la FIG. 22 fue diseñado de tal manera que el volumen del canal entre la válvula 536 de ventilación y la zona 510 de medición fuera mayor que el volumen esperado de la solución de plata activada mezclada (o sea, la porción combinada de los fluidos 528 y 530 que se desplazó al canal 516 mientras la válvula 536 de ventilación estaba cerrada). Esto garantizaba que sustancialmente todo el mezclado tuviera lugar a un caudal lineal relativamente alto (ya que no había presente líquido, y sólo había presente aire en la zona 510 de medición en este instante), y antes de que la solución activada llegara a la zona de medición. Esta configuración ayudó a promover un mezclado reproducible e igual. Para el ensayo descrito en este ejemplo, era importante mantener un flujo de la mezcla de plata activada dentro de la zona de medición durante unos pocos minutos (por ejemplo, 2 a 10 minutos).
- Este ejemplo muestra que el análisis de una muestra en un sistema microfluídico de un casete puede realizarse usando un analizador que controla el flujo de fluidos en el casete, y usando retroalimentación procedente de una o más señales medidas para modular el flujo de fluidos.

REIVINDICACIONES

1. Un analizador de muestra microfluídica (100), que comprende:
 - 5 un alojamiento (101);
 - una abertura (120) en el alojamiento configurada para recibir un casete (20) teniendo al menos un canal (206) con una muestra de fluido en él, y al menos un canal microfluídico que tiene una dimensión en sección transversal de menos de 1 mm, en donde el alojamiento incluye un componente configurado para interconectar 10 con un componente correspondiente en el casete, para detectar el casete dentro del alojamiento;
 - 15 un sistema de control de presión posicionado dentro del alojamiento, estando el sistema de control de presión configurado para presurizar el al menos un canal en el casete, para mover la muestra a través del al menos un canal, en donde el sistema de control de presión incluye una fuente (42) de vacío, un colector (48) configurado para acoplar la fuente de vacío al menos a un canal en el casete, un sensor de presión configurado para medir la presión en el colector y una válvula (59) posicionada entre la fuente de vacío y el al menos un canal;
 - 20 un sistema óptico (80) posicionado dentro del alojamiento, incluyendo el sistema óptico una pluralidad de fuentes (82) de luz y una pluralidad de detectores separados de la pluralidad de fuentes de luz, en donde las fuentes de luz están configuradas para hacer pasar luz a través del casete, cuando el casete está insertado dentro del analizador de muestras y en donde los detectores están posicionados opuestos a las fuentes de luz, para detectar la cantidad de luz que atraviesa el casete;
 - 25 en donde la pluralidad de fuentes luminosas incluye al menos una primera fuente (82) de luz y una segunda fuente (86) de luz adyacente a la primera fuente de luz, en donde la primera fuente de luz está configurada para hacer pasar luz a través de una primera zona de medición del casete, y la segunda fuente de luz está configurada para hacer pasar luz a través de una segunda zona de medición del casete adyacente a la primera zona de medición.
- 30 2. Un analizador de muestra microfluídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores:
 - a) que comprende un lector (60) de identificación posicionado dentro del alojamiento y configurado para leer la información asociada con el casete; o
 - 35 b) que comprende un sistema de regulación de temperatura posicionado dentro del alojamiento, incluyendo el sistema de regulación de temperatura un calentador configurado para calentar el casete.
3. Un analizador de muestra microfluídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
 - 40 a) los detectores están adaptados y dispuestos para detectar la cantidad de transmisión de luz a través de las zonas de medición del casete; o
 - b) el primer detector es un fotodiodo.
- 45 4. Un analizador de muestra microfluídica según la reivindicación 2, que comprende:
 - 50 un sistema (305) de control configurado para comunicarse con el sistema de control de presión, el sistema óptico, un lector (60) de identificación, una interfaz (200) de usuario, y/o el sistema de regulación de temperatura, para analizar la muestra en el casete.
5. Un analizador de muestra microfluídica según la reivindicación 4, en donde:
 - 55 a) el componente en el alojamiento, configurado para comunicar con el casete, es un brazo cargado elásticamente; o
 - b) el lector de identificación es un lector de identificación de radiofrecuencia configurado para leer una etiqueta de identificación de radiofrecuencia asociada con el casete; o
 - c) la interfaz de usuario incluye una pantalla táctil.
- 60 6. Un analizador de muestra microfluídica según la reivindicación 2, opción b), en donde:
 - 65 a) el sistema de regulación de temperatura incluye, además, un termopar configurado para monitorizar la temperatura dentro del alojamiento y un circuito controlador configurado para controlar la temperatura dentro del alojamiento; o

b) el calentador es un calentador resistivo.

7. Un analizador de muestra microfluídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un casete (20) insertado dentro del alojamiento del analizador, teniendo el casete al menos un canal (206) con una muestra contenida en él, y opcionalmente

un conector fluídico (220) acoplado de forma desmontable al casete, en donde el conector fluídico incluye un canal configurado para conectar de forma fluida el primer y segundo canales del casete cuando el conector fluídico es acoplado de forma desmontable al casete.

10 8. Un analizador de muestra microfluídica según la reivindicación 7, en donde:

a) el diámetro del al menos un canal está entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 500 µm; o

15 b) el al menos un canal en el casete incluye un primer canal y un segundo canal separados uno de otro.

9. Un método para analizar una muestra microfluídica, comprendiendo el método las etapas de:

20 proporcionar un analizador de muestras microfluídicas según la reivindicación 4, en donde el casete esté contenido en la abertura del alojamiento y, en donde el casete o un componente del casete incluye al menos un canal con una muestra de fluido en él;

identificar la información acerca del casete con el lector de identificación;

25 procesar la información introducida por un usuario en la interfaz de usuario posicionada dentro del alojamiento del analizador de muestras;

presurizar el al menos un canal en el casete con el sistema de control de presión posicionado dentro del alojamiento para mover la muestra a través del al menos un canal;

30 accionar la válvula para controlar el aire que entra en el casete;

activar el sistema óptico que hace pasar la luz desde una primera fuente de luz posicionada dentro del alojamiento a través de la primera zona de medición del casete;

35 detectar la cantidad de transmisión de luz a través de la primera zona de medición del casete con un primer detector del sistema óptico posicionado dentro del alojamiento opuesto a la primera fuente de luz; y

40 analizar la muestra en el casete con el sistema de control posicionado dentro del alojamiento que comunica con el lector de identificación, la interfaz de usuario, el sistema de control de presión, el sistema óptico y el sistema de regulación de temperatura.

10. Un método para analizar una muestra microfluídica según la reivindicación 9:

45 a) activar el sistema óptico, en donde la primera y la segunda fuentes de luz están configuradas de tal manera que la primera fuente de luz se activa cuando la segunda fuente de luz no está activada, y la segunda fuente luminosa no se activa a menos que se desactive la primera fuente de luz; o

50 b) activar la pluralidad de fuentes de luz secuencialmente con una sola fuente de luz activada a la vez; o

c) en donde la primera zona de medición del casete incluye un canal sinuoso que incluye una pluralidad de segmentos, y en donde el primer sistema óptico está posicionado adyacente a más de uno de los segmentos del canal sinuoso; o

55 d) en donde el casete incluye una pluralidad de zonas de medición conectadas de forma fluida en serie, estando cada zona de medición alineada con un sistema óptico y una fuente de luz posicionada dentro del alojamiento, comprendiendo el método hacer fluir la muestra de fluido a través de cada una de la pluralidad de zonas de medición y midiendo la transmisión de luz a través de cada una de la pluralidad de zonas de medición.

60 11. Un método para analizar una muestra microfluídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 y 10:

a) comprendiendo la identificación de al menos uno de un número de lote, información de calibración y fecha de caducidad del casete utilizando el lector de identificación; o

65 b) comprendiendo esencialmente durante el análisis completo, aplicar una caída de presión distinta de cero,

sustancialmente constante, entre una entrada a la primera zona de medición del casete y una salida posicionada aguas abajo de la primera zona de medición.

- 5 12. Un método para analizar una muestra microfluídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 11, que comprende usar el sistema de control para recibir señales de entrada procedentes de uno o más componentes, comparar una o más señales o un patrón de señales con señales programadas previamente en el sistema de control y/o enviar señales a uno o más componentes para modular el flujo de fluidos y/o controlar el funcionamiento de un sistema microfluídico del casete.

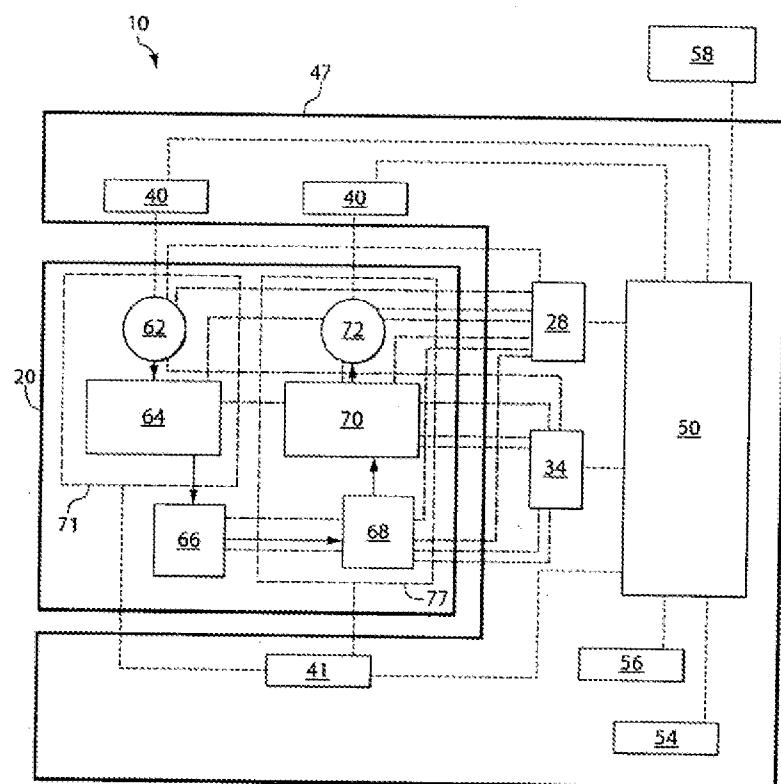


FIG. 1A

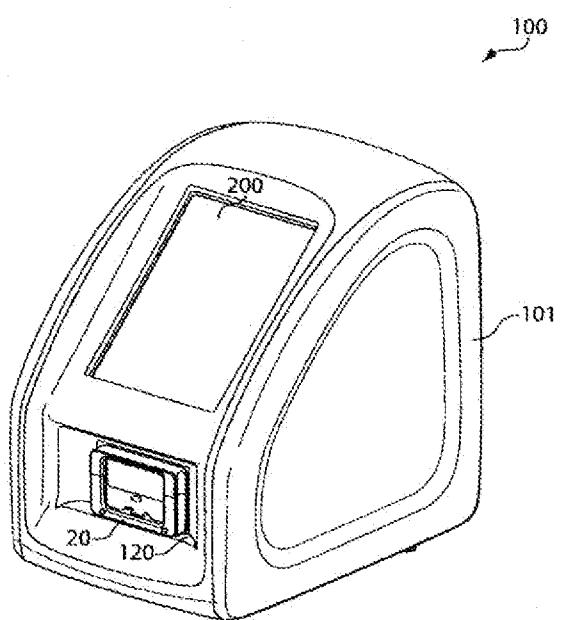


FIG. 1B

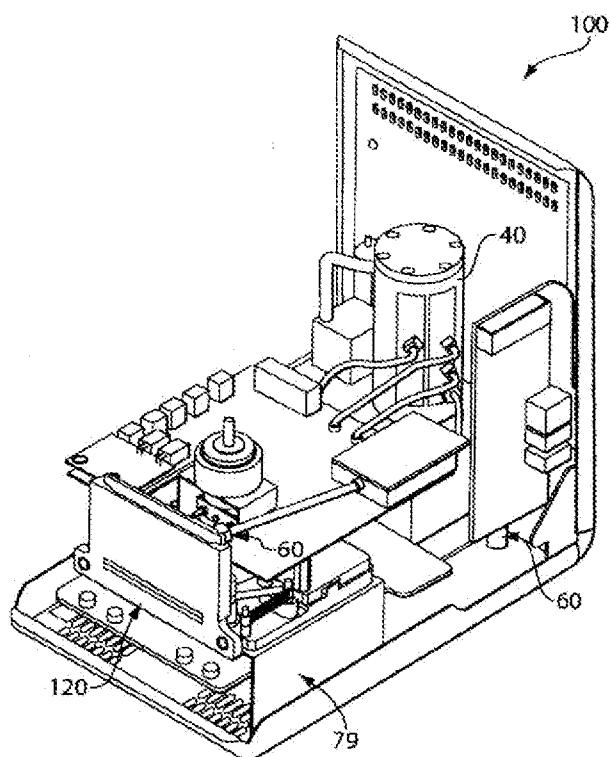


FIG. 2

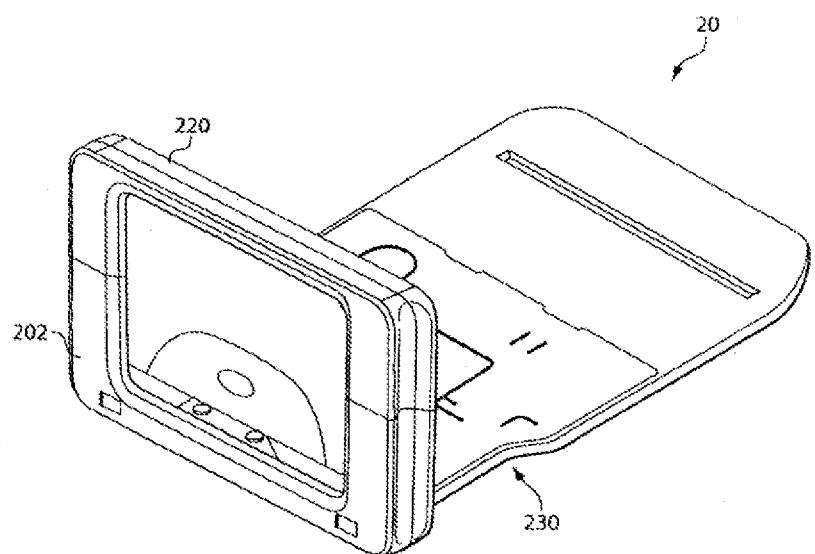


FIG. 3

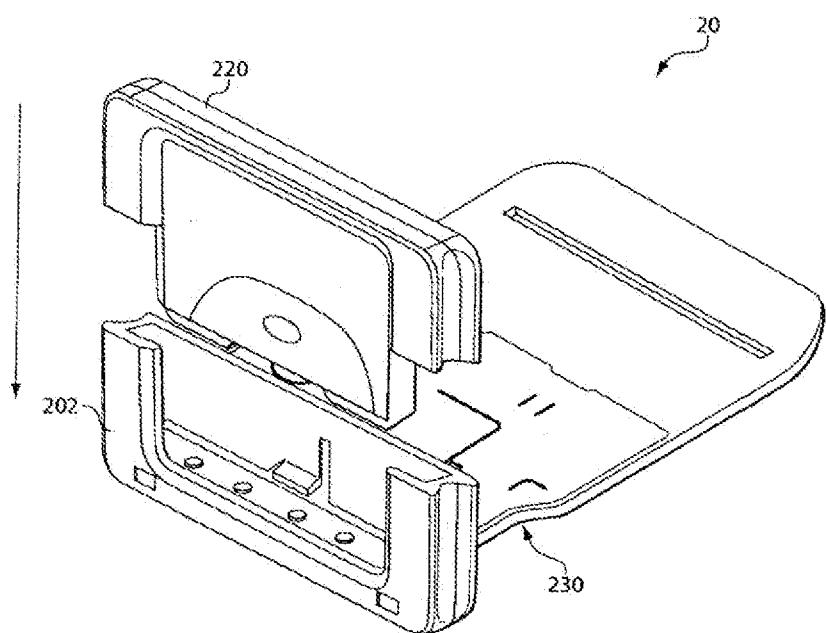


FIG. 4

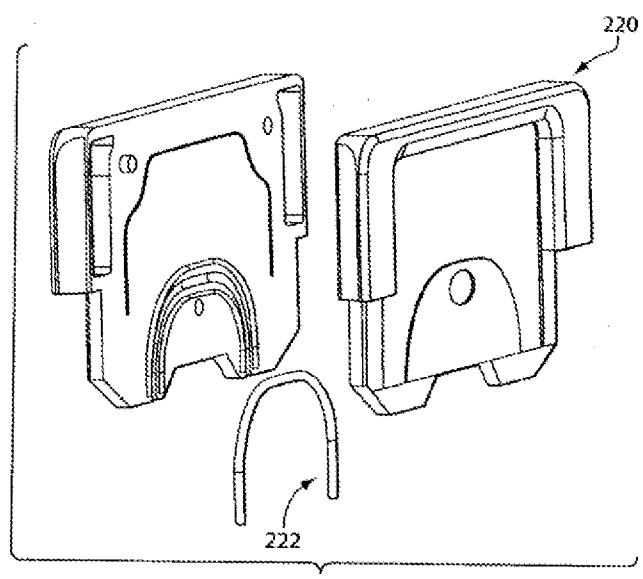


FIG. 5

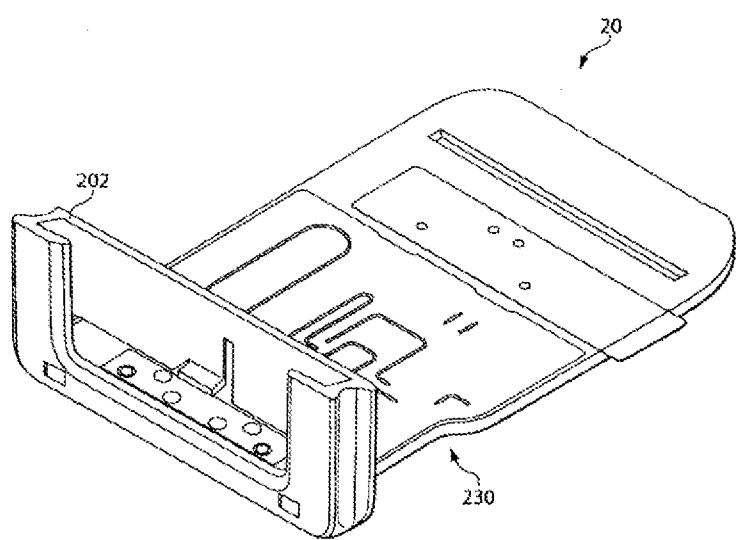


FIG. 6

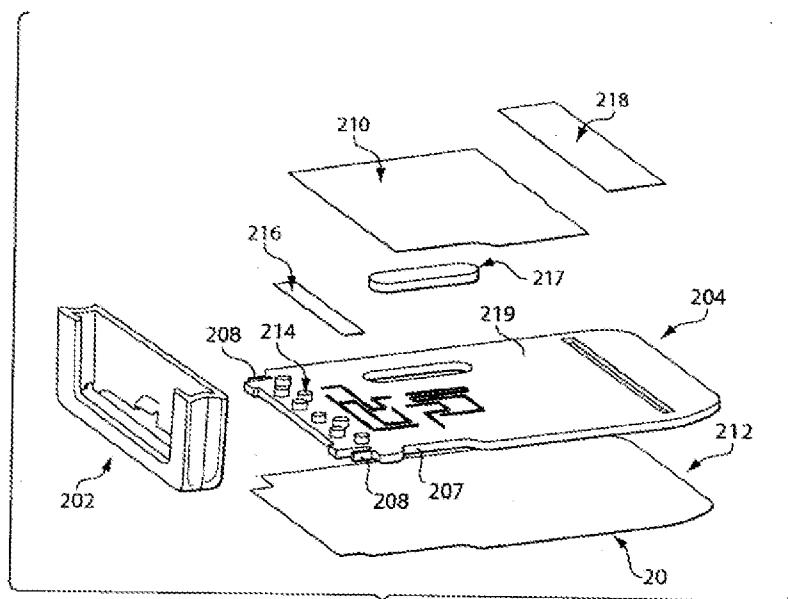


FIG. 7

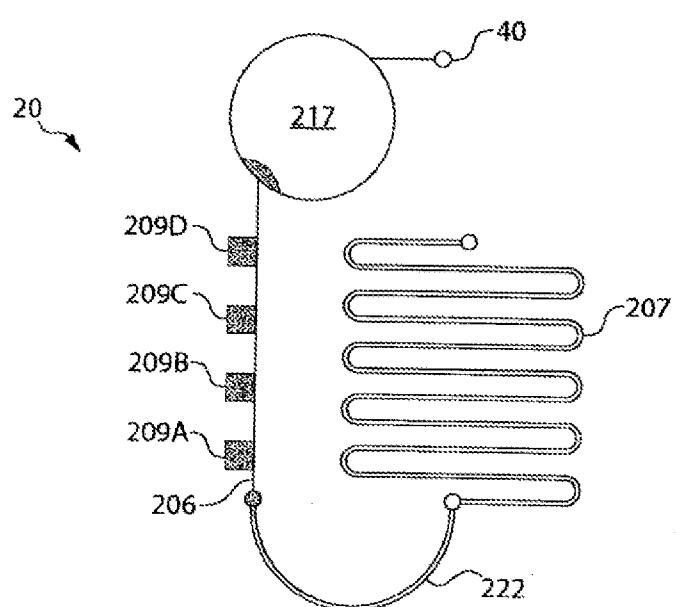


FIG. 8

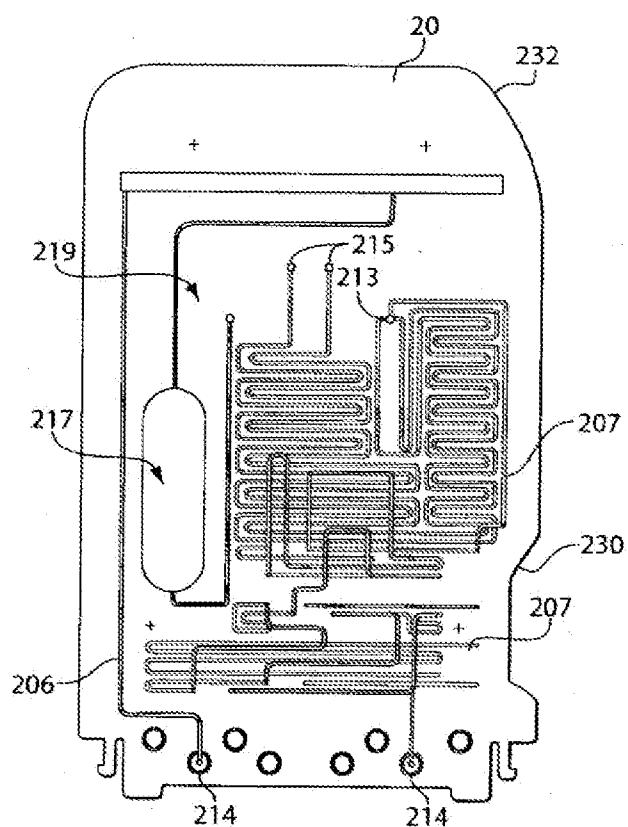
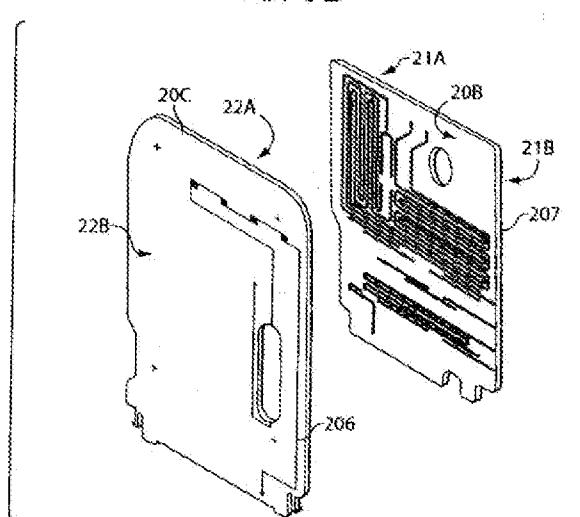
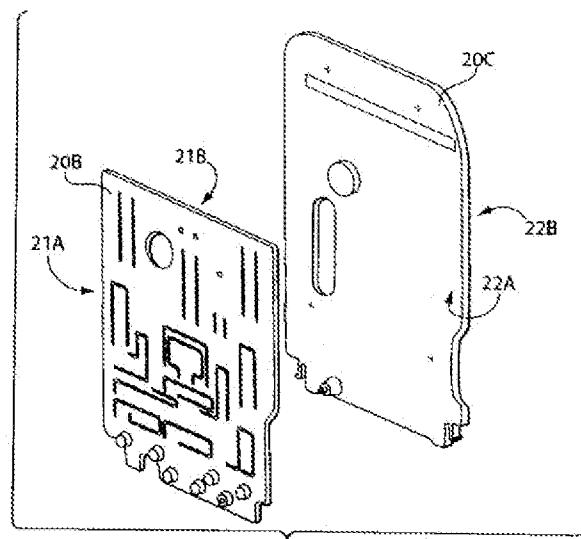


FIG. 9A



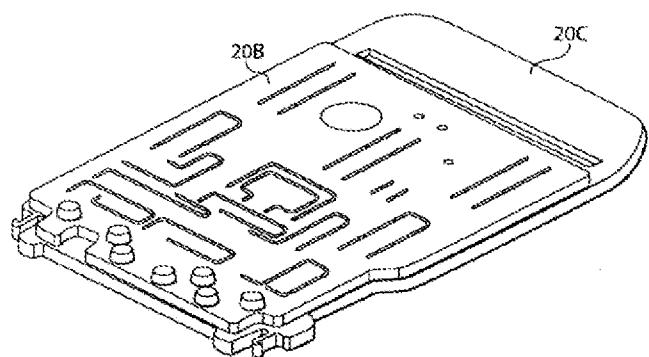


FIG. 9D

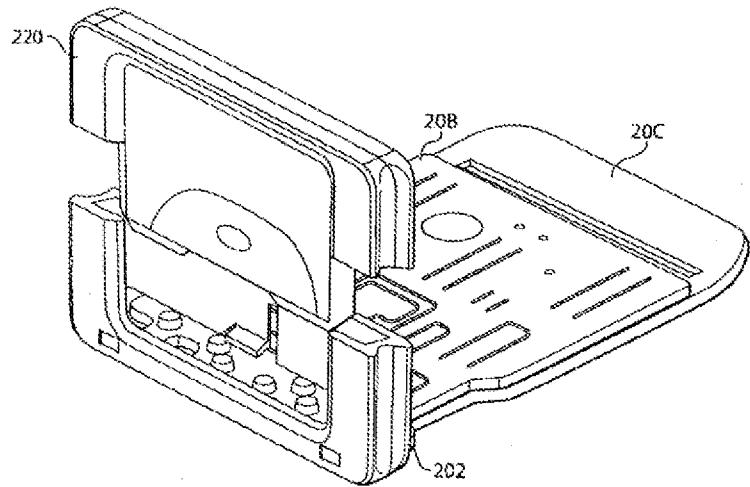


FIG. 9E

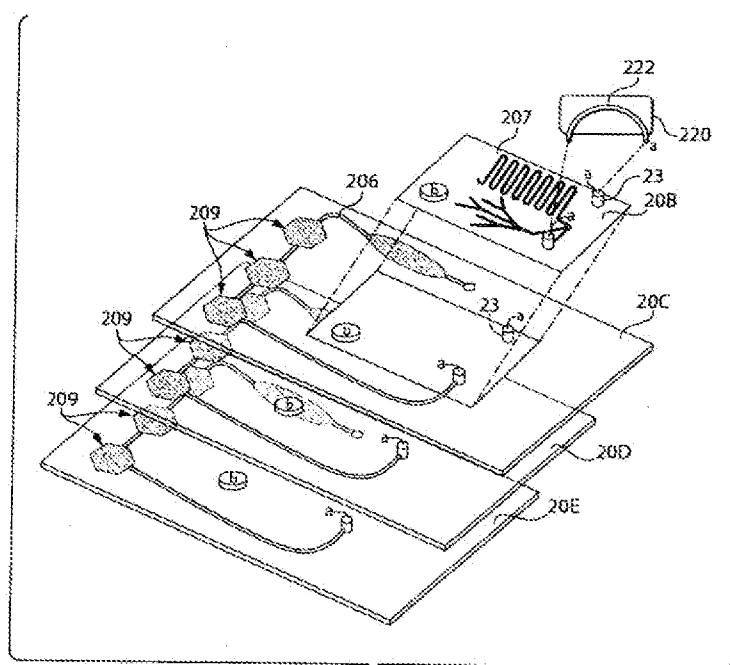


FIG. 9F

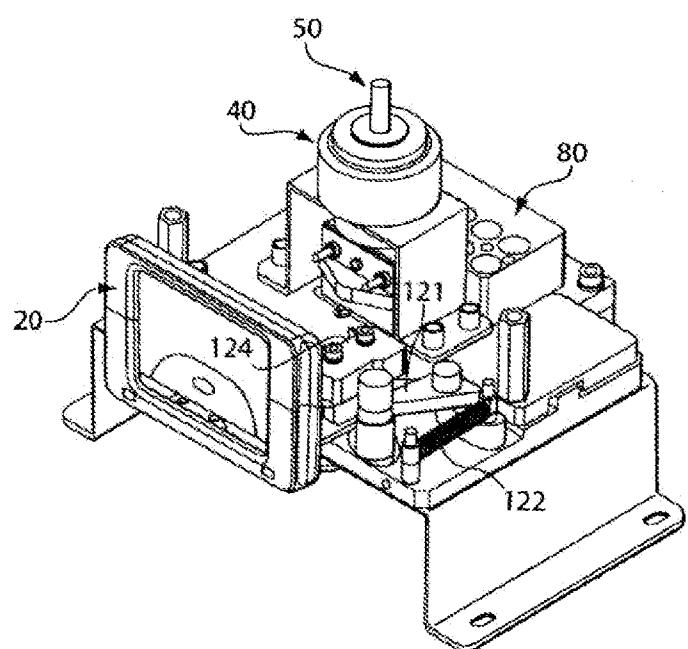


FIG. 10

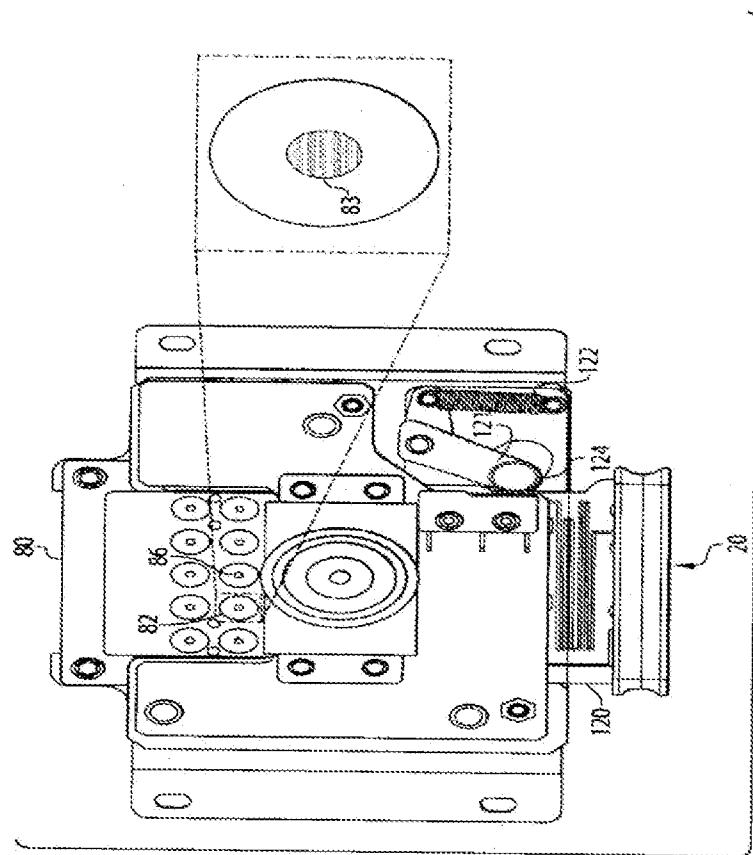


FIG. 11

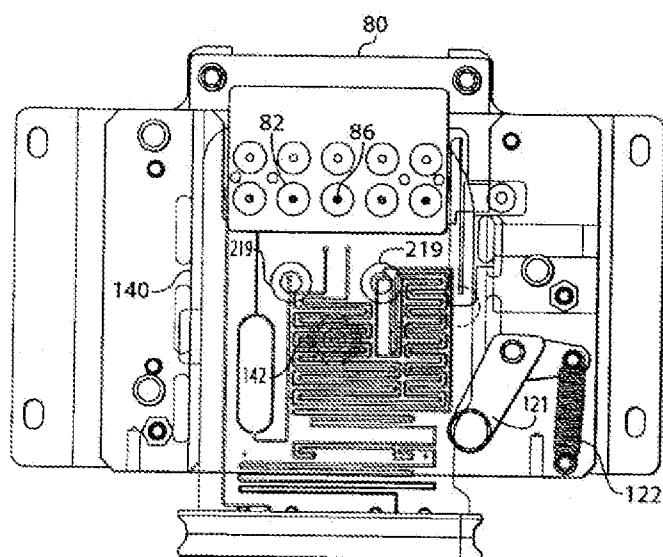


FIG. 12

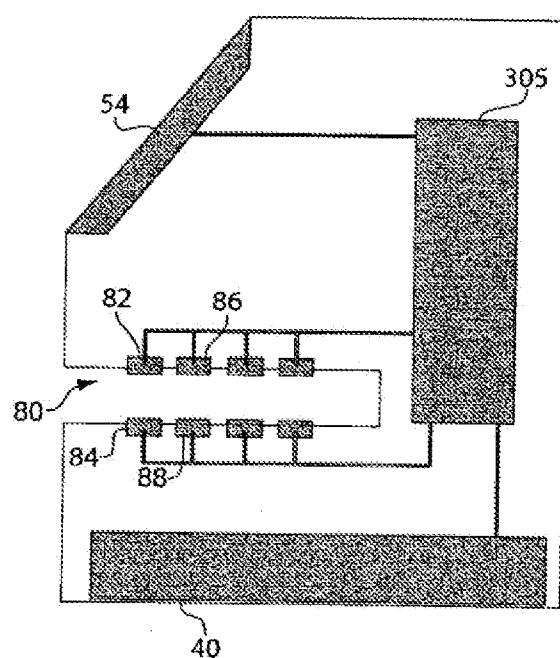


FIG. 13

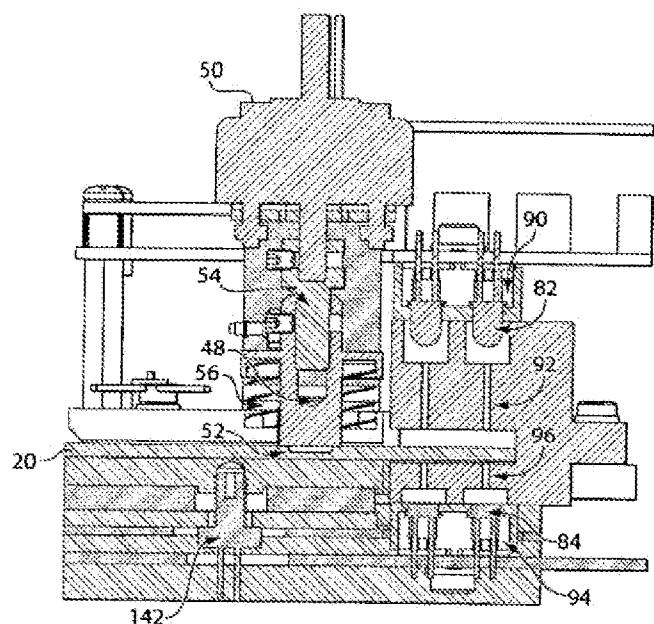


FIG. 14

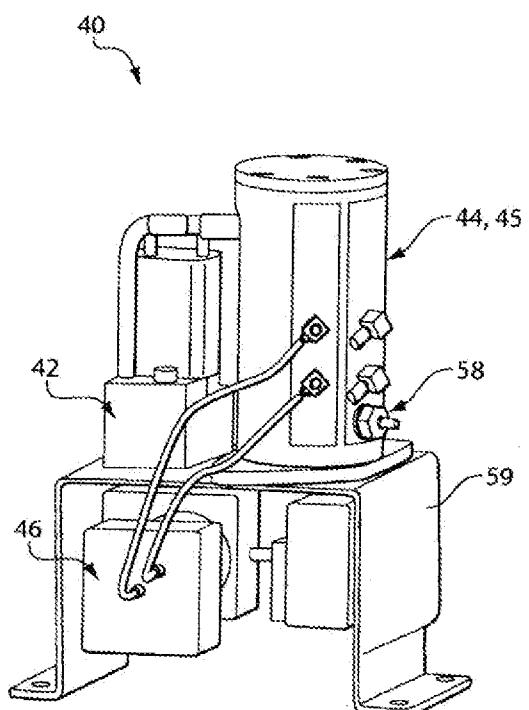
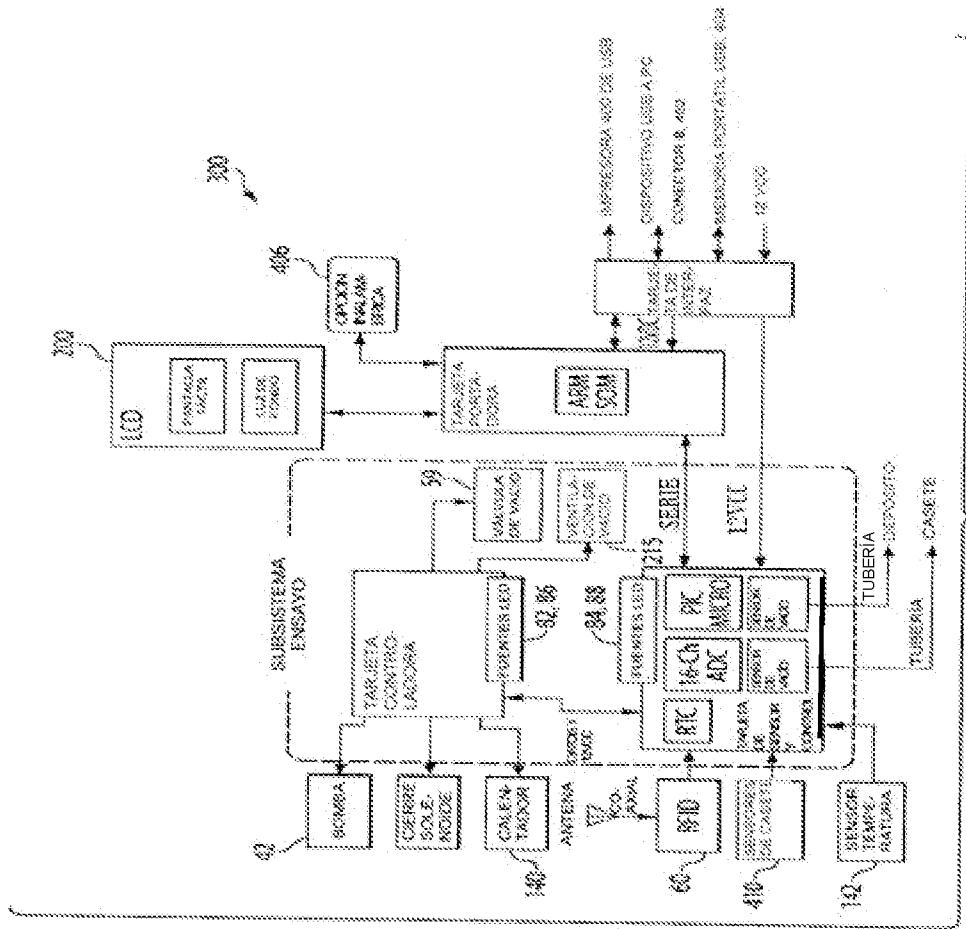


FIG. 15



16



FIG. 17

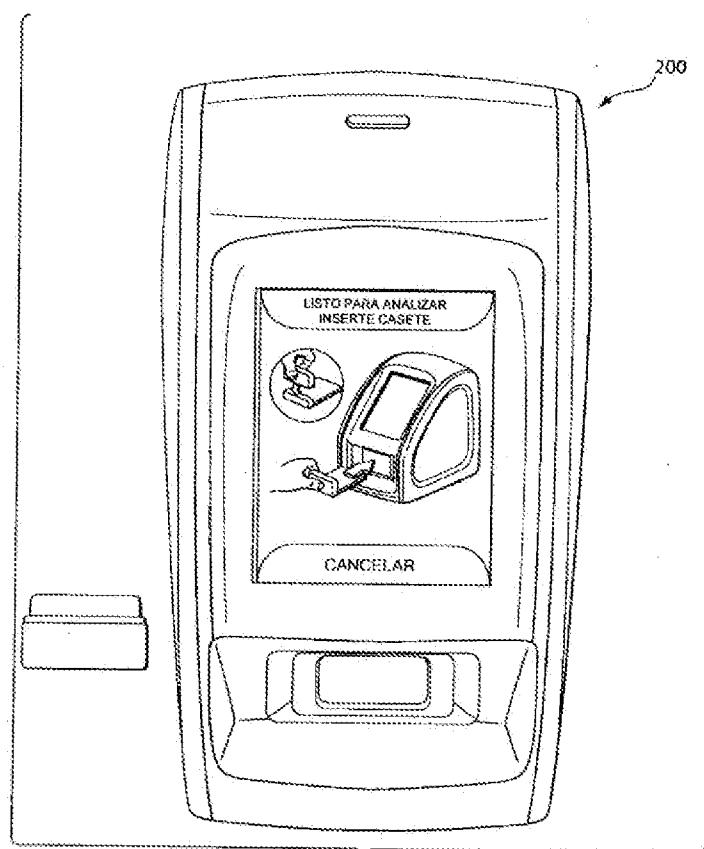


FIG. 18

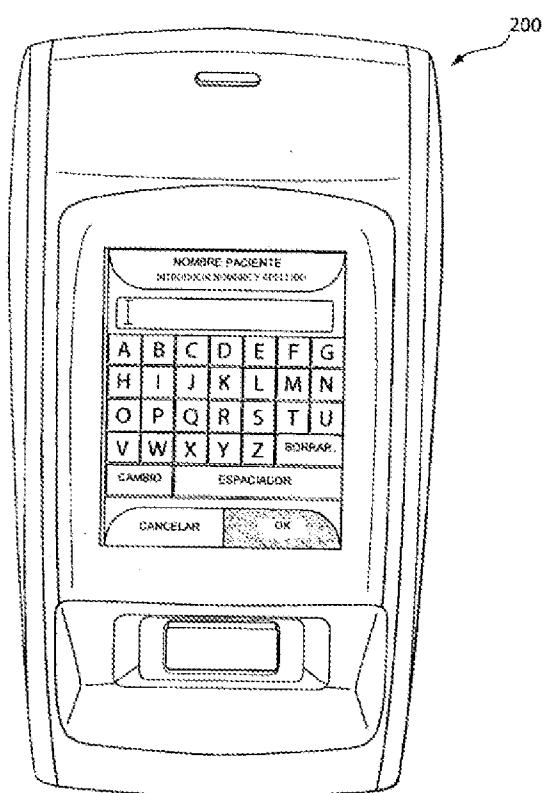


FIG. 19

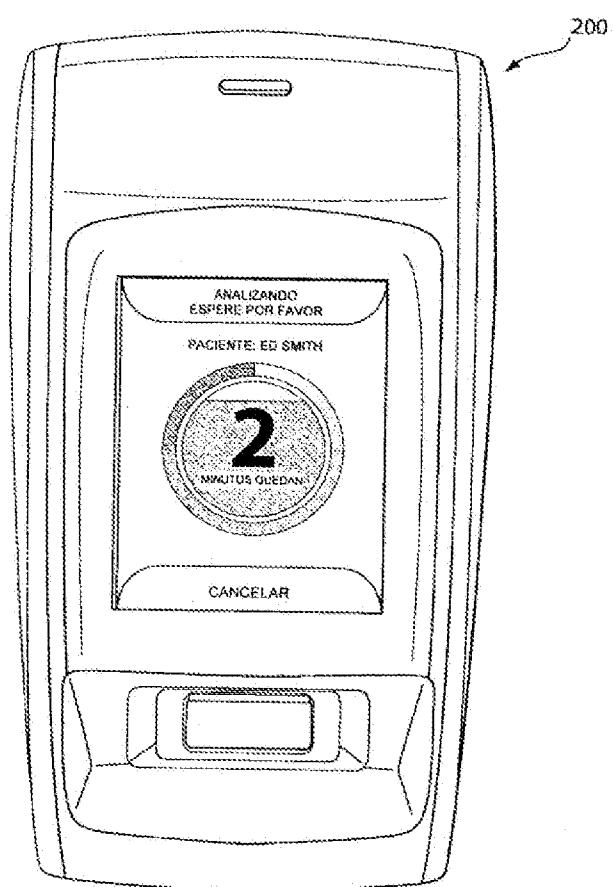


FIG. 20



FIG. 21

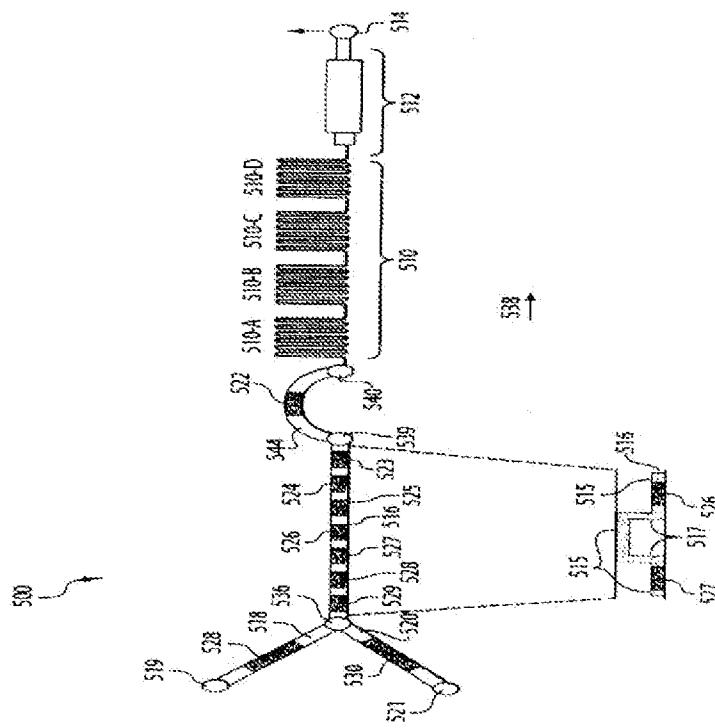


FIG. 22

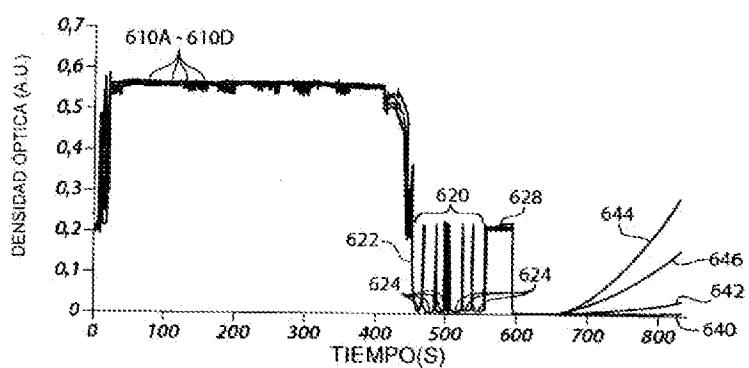


FIG. 23