

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 182**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

G01F 1/00 (2012.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2011** **PCT/US2011/032680**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011** **WO11130625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011** **E 11716151 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 2558202**

54 Título: **Control de retroalimentación en sistemas microfluídicos**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 325044 P

09.07.2010 US 363002 P

16.04.2010 US 325023 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2024

73 Titular/es:

OPKO DIAGNOSTICS, LLC (100.0%)

4 Constitution Way Suite E

Woburn, MA 01801, US

72 Inventor/es:

LINDER, VINCENT y

STEINMILLER, DAVID

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 981 182 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

Control de retroalimentación en sistemas microfluídicos

5 Campo de la invención

Se describen en general sistemas y métodos para controlar fluidos en sistemas microfluídicos. En algunas realizaciones, el control de fluidos implica el uso de retroalimentación de uno o más procesos o sucesos que ocurren en el sistema microfluídico.

10

Antecedentes

La manipulación de fluidos juega un rol importante en campos tales como la química, microbiología y bioquímica. Estos fluidos pueden incluir líquidos o gases y pueden proporcionar reactivos, disolventes, reaccionantes o enjuagues para procesos químicos o biológicos. Aunque varios métodos y dispositivos microfluídicos, tales como ensayos microfluídicos, pueden proporcionar plataformas analíticas baratas, sensibles y precisas, las manipulaciones de fluidos - tales como la mezcla de fluidos múltiples, la introducción de muestras, la introducción de reactivos, el almacenamiento de reactivos, la separación de fluidos, la recolección de residuos, la extracción de fluidos para análisis fuera del chip (del inglés "off-chip") y la transferencia de fluidos desde un chip al siguiente - pueden añadir un nivel de costo y sofisticación. En consecuencia, serían beneficiosos los avances en el campo que pudieran reducir costos, simplificar el uso, proporcionar control de calidad del análisis que se realiza y/o mejorar las manipulaciones de fluidos en sistemas microfluídicos.

15

20

25

La técnica anterior relacionada se puede encontrar en el documento US 2001/0027918 A1 que describe un método para controlar un caudal y en el documento US 6,001,231 B1 que describe un método para controlar los caudales de fluido en dispositivos microfluídicos. Los documentos US 2007/166195 A1, US 2010/093105 A1 y US 2006/263888 A1 tratan del manejo de anomalías en dispositivos de ensayo microfluídicos.

30

Compendio

La presente invención está definida por la reivindicación independiente adjunta. Las reivindicaciones dependientes describen características opcionales y realizaciones preferidas.

35

Se describen en general sistemas y métodos para controlar fluidos en sistemas microfluídicos. En algunas realizaciones, el control de fluidos implica el uso de retroalimentación de uno o más procesos o sucesos que ocurren en el sistema microfluídico. La materia objeto de la presente invención implica, en algunos casos, productos interrelacionados, soluciones alternativas a un problema en particular y/o una pluralidad de diferentes usos de uno o más sistemas y/o artículos.

40

En un conjunto de realizaciones se proporcionan una serie de métodos. En una realización, un método comprende iniciar la detección de fluidos en una primera área de medición de un sistema microfluídico. El método implica detectar un primer fluido y un segundo fluido en la primera zona de medición y formar una primera señal correspondiente al primer fluido y una segunda señal correspondiente al segundo fluido. Un primer patrón de señales es transmitido a un sistema de control, primer patrón de señales que comprende al menos dos de: a) una intensidad de la primera señal; b) una duración de la primera señal; c) una posición de la primera señal en el tiempo con respecto a la segunda posición en el tiempo; y d) un período de tiempo promedio entre la primera y la segunda señal. El método también implica determinar si modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en el primer patrón de señales.

45

50

En otra realización, un método comprende detectar un primer fluido y un segundo fluido en una primera zona de medición de un sistema microfluídico, en donde la etapa de detección comprende detectar al menos dos de a) una opacidad del primer fluido; b) un volumen del primer fluido; c) un caudal del primer fluido; d) una posición de la detección del primer fluido en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo; y e) un período de tiempo promedio entre la detección del primer y segundo fluido. El método implica determinar si modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en la etapa de detección.

55

En otra realización, un método para llevar a cabo el control de calidad para determinar anomalías en el funcionamiento de un sistema microfluídico comprende detectar un primer fluido en una primera zona de medición del sistema microfluídico y formar una primera señal correspondiente al primer fluido. El método también implica transmitir la primera señal a un sistema de control, comparando la primera señal con una señal de referencia, determinando así la presencia de anomalías en operación del sistema microfluídico, y determinando si detener un análisis que se lleva a cabo en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en los resultados de la etapa de comparación.

60

Otras ventajas y características novedosas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente

descripción detallada de varias realizaciones no limitantes de la invención cuando se considera en conjunto con las figuras adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

- 5 Las realizaciones no limitantes de la presente invención serán descritas a modo de ejemplo con referencia a las figuras adjuntas, las cuales son esquemáticas y no están destinadas a ser dibujadas a escala. En las figuras, cada componente idéntico o casi idéntico ilustrado es representado típicamente por un solo número. Para propósitos de claridad, no todos los componentes son etiquetados en cada figura, ni se muestra cada
- 10 componente de cada realización de la invención cuando la ilustración no es necesaria para permitir que los expertos en la técnica entiendan la invención. En las figuras:
- la Fig. 1 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;
- 15 la Fig. 2 es un gráfico que muestra la medición de la densidad óptica en función del tiempo de acuerdo con una realización;
- la Fig. 3 es una vista en perspectiva de un casete y un conector de fluidos de acuerdo con una realización;
- 20 la Fig. 4 es una vista del montaje desmembrado de un casete de acuerdo con una realización;
- la Fig. 5 es una vista esquemática de un casete de acuerdo con una realización;
- 25 la Fig. 6 es un diagrama que muestra un sistema microfluídico de un casete y un conector de fluidos de acuerdo con una realización;
- la Fig. 7 es una vista esquemática de una parte de un analizador de muestras de acuerdo con una realización;
- 30 la Fig. 8 es un diagrama de bloques que muestra un sistema de control de un analizador de muestras asociado con una variedad de diferentes componentes de acuerdo con una realización;
- la Fig. 9 es un diagrama esquemático que muestra un sistema microfluídico de un casete de acuerdo con una realización; y
- 35 la Fig. 10 es un gráfico que muestra la medición de la densidad óptica en función del tiempo de acuerdo con una realización.

Descripción detallada

- 40 Se describen en general sistemas y métodos para controlar fluidos en sistemas microfluídicos. En algunas realizaciones, el control de fluidos implica el uso de retroalimentación de uno o más procesos o sucesos que se llevan a cabo en el sistema microfluídico. Por ejemplo, un detector puede detectar uno o más fluidos que pasan a través de la zona de medición de un sistema microfluídico y pueden generarse una o más señales, o un patrón de señales, correspondientes al o a los fluidos. En algunos casos, la señal o patrón de señales puede corresponder a una intensidad (por ej., una indicación del tipo de fluido que pasa a través del detector), una duración (por ej., una indicación del volumen y/o caudal de fluido), una posición en el tiempo con respecto a otra posición en el tiempo o con respecto a otro proceso que ha ocurrido en el sistema microfluídico (por ej., cuando un cierto fluido pasa a través del detector después que una válvula ha sido accionada), y/o un período de tiempo promedio entre sucesos (p. ej., entre dos señales consecutivas). Usando estos datos, un sistema de control puede determinar si modular el posterior flujo de fluido en el sistema microfluídico. En algunas realizaciones, estos y otros métodos pueden ser utilizados para llevar a cabo un control de calidad para determinar anomalías en el funcionamiento del sistema microfluídico.
- 55 Como se describirá con mayor detalle más adelante, en algunas realizaciones puede registrarse un análisis realizado en un dispositivo para producir esencialmente una "huella dactilar" del análisis y toda o porciones de la huella dactilar pueden ser utilizadas para proporcionar retroalimentación al sistema microfluídico. Por ejemplo, una huella dactilar de un análisis puede incluir señales de cada fluido (p. ej., pasando a través de, por encima de, por debajo de, etc.) en un detector o múltiples detectores, los cuales pueden estar posicionados
- 60 estáticamente en una zona de medición o en múltiples zonas de medición de un dispositivo. Las señales pueden ser una medición de, por ejemplo, la transmisión de luz que pasa a través de fluidos. Debido a que diferentes fluidos utilizados en el análisis pueden tener diferentes volúmenes, caudales, composiciones, y otras características, los fluidos pueden producir señales que tienen diferentes intensidades y duraciones, las cuales son reflejadas en la huella dactilar. Como tal, la huella dactilar puede ser utilizada para identificar, por ejemplo,
- 65 los fluidos utilizados en el análisis, el tiempo de los fluidos (p. ej., cuando se introdujeron fluidos particulares en ciertas regiones del dispositivo), y la interacción entre los fluidos (p. ej., mezclado). Estos datos pueden ser

utilizados para proporcionar retroalimentación para modular el flujo de fluido posterior en el sistema microfluídico, y en algunos casos, para llevar a cabo un control de calidad para determinar si todo o porciones del análisis fueron ejecutadas correctamente.

- 5 Los sistemas y métodos descritos en este documento pueden encontrar aplicación en una variedad de campos. En algunos casos, los sistemas y métodos pueden ser utilizados para llevar a cabo un control de calidad para determinar, por ejemplo, una secuencia correcta de sucesos que ocurren en el sistema microfluídico. Si se determina una secuencia incorrecta de sucesos, el control de retroalimentación puede, por ejemplo, cancelar la prueba que se realiza en el sistema microfluídico y/o alertar al usuario de la anomalía. Adicional y/o
- 10 alternativamente, los sistemas y métodos descritos en este documento pueden ser utilizados para modular el flujo de fluido como mezcla, introducción o separación de fluidos en ciertos canales o depósitos en el sistema microfluídico, activación de uno o más componentes tales como una válvula, bomba, vacío o calentador, y otros procesos. Estos y otros procesos pueden ser aplicados a una variedad de sistemas microfluídicos tales como, por ejemplo, plataformas microfluídicas de diagnóstico de punto de cuidado, sistemas de análisis microfluídicos de laboratorio químico, sistemas de detección de alto rendimiento, sistemas de control de fluidos en cultivos celulares o bio-reactores, entre otros. Los artículos, sistemas y métodos descritos en este documento pueden ser particularmente útiles, en algunos casos, donde se desea un dispositivo microfluídico barato, robusto y desechable.
- 15 Además, el control de retroalimentación descrito en este documento puede ser utilizado para realizar cualquier proceso adecuado en un sistema microfluídico, tal como una reacción química y/o biológica. Como un ejemplo específico, el control de retroalimentación puede ser utilizado para controlar el transporte de reactivos en ensayos de anticuerpos que emplean precursores de reacción inestables, tales como el ensayo de solución de plata descrito en la sección Ejemplos. Otras ventajas son descritas con más detalle más adelante.
- 20 Ahora se describen una serie de sistemas y métodos ejemplares.

La FIG. 1 muestra un diagrama de bloques 10 de un sistema microfluídico y varios componentes que pueden proporcionar control de retroalimentación de acuerdo con un conjunto de realizaciones. El sistema microfluídico puede incluir, por ejemplo, un dispositivo o casete 20 asociado operativamente con uno o más componentes como una fuente 40 de flujo de fluido tal como una bomba (p. ej., para introducir uno o mas fluidos en el dispositivo y/o para controlar los caudales de fluido), opcionalmente una fuente 40 de flujo de fluido tal como una bomba o vacío que puede ser configurado para aplicar cualquiera de una presión positiva o vacío (p. ej., para mover/eliminar uno o más fluidos dentro/desde el casete y/o para controlar los caudales de fluido), un

30 sistema 28 de válvulas (p. ej., para activar una o más válvulas), un sistema 34 de detección (p. ej., para detectar uno o más fluidos y/o procesos), y/o un sistema 41 regulador de la temperatura (p. ej., para calentar y/o enfriar una o más regiones del dispositivo). Los componentes pueden ser externos o internos al dispositivo microfluídico, y puede opcionalmente incluir uno o más procesadores para controlar el componente o sistema de componentes. En ciertas realizaciones, uno o más de dichos componentes y/o procesadores están

35 asociados con un analizador 47 de muestras configurado para procesar y/o analizar una muestra contenida en el sistema microfluídico.

En general, como se usa en este documento, un componente que está "asociado operativamente con" uno o más de otros componentes indica que dichos componentes están directamente conectados uno con el otro, en

40 directo contacto físico uno con el otro sin estar conectados o adheridos uno con el otro, o no están directamente conectados uno con el otro o en contacto uno con el otro, pero están interconectados mecánicamente, eléctricamente (incluyendo vía señales electromagnéticas transmitidas a través del espacio) o fluidicamente (p. ej., a través de canales tales como tubos) para provocar o permitir que los componentes así asociados lleven a cabo su funcionalidad prevista.

50 Los componentes mostrados de manera ilustrativa en la FIG. 1, así como otros componentes opcionales, pueden estar asociados operativamente con un sistema 50 de control. En algunas realizaciones, el sistema de control puede ser utilizado para controlar fluidos y/o llevar a cabo un control de calidad mediante el uso de retroalimentación de uno o más sucesos que se llevan a cabo en el sistema multifluídico. Por ejemplo, el sistema de control puede ser configurado para recibir señales de entrada de uno o más componentes, para calcular y/o controlar varios parámetros, para comparar una o más señales o un patrón de señales con señales o valores pre-programados en el sistema de control, y/o para enviar señales a uno o más componentes para modular el flujo de fluido y/o controlar la operación del sistema microfluídico. Ejemplos específicos de control de retroalimentación se proporcionan más adelante.

60 El sistema de control también puede estar opcionalmente asociado con otros componentes tales como un interfaz 54 de usuario, un sistema 56 de identificación, una unidad 58 de comunicación externa (p. ej., un USB), y/u otros componentes, como se describe en más detalle más adelante.

65 El dispositivo microfluídico (p. ej., un casete) 20 puede tener cualquier configuración adecuada de canales y/o componentes para realizar un análisis deseado. En un conjunto de realizaciones, el dispositivo microfluídico

20 contiene reactivos almacenados que pueden ser utilizados para realizar una reacción química y/o biológica (p. ej., un inmunoensayo). El dispositivo microfluídico puede incluir, por ejemplo, una entrada 62 opcional de reactivos en comunicación fluida con una zona 64 opcional de almacenamiento de reactivos. La zona de almacenamiento puede incluir, por ejemplo, uno o más canales y/o depósitos que pueden, en algunas realizaciones, ser llenados parcial o completamente con fluidos (p. ej., líquidos y gases, incluyendo reactivos inmiscibles tales como soluciones de reactivos y soluciones de lavado, opcionalmente separadas por fluidos inmiscibles, como se describe con más detalle más adelante). El dispositivo también puede incluir una muestra opcional o zona 66 de carga de reactivos, tal como un conector fluídico que puede ser utilizado para conectar la zona 64 de almacenamiento de reactivos con una zona 68 opcional de medición (p. ej., una zona de reacción). La zona de medición, la cual puede incluir una o más zonas (p. ej., regiones de detección) para detectar un componente en una muestra, puede estar en comunicación fluida con una zona 70 opcional de residuos y acoplada a la salida 72. En un conjunto de realizaciones, el fluido puede fluir en la dirección de las flechas mostradas en la figura. Una descripción adicional y ejemplos de tales y otros componentes se proporcionan con más detalle más adelante.

En algunas realizaciones, las secciones 71 y 77 del dispositivo no están en comunicación fluida entre sí antes de la introducción de una muestra en el dispositivo. En algunos casos, las secciones 71 y 77 no están en comunicación fluida entre sí antes del primer uso del dispositivo, en donde en el primer uso las secciones se ponen en comunicación fluida entre sí. En otras realizaciones, sin embargo, las secciones 71 y 77 están en comunicación fluida entre sí antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el dispositivo. También son posibles otras configuraciones de dispositivos.

Como se muestra en la realización ejemplar ilustrada en la FIG. 1, una o más fuentes 40 de flujo de fluido tales como una bomba y/o vacío u otro sistema de control de presión, un sistema 28 de válvulas, un sistema 34 de detección, un sistema 41 regulador de la temperatura, y/u otros componentes pueden estar asociados operativamente con una o más entradas 62 de reactivos, zonas 64 de almacenamiento de reactivos, zonas 66 de muestras o carga de reactivos, zonas 68 de medición, zonas 70 de residuos, salidas 72, y/u otras regiones del dispositivo microfluídico 20. La detección de procesos o sucesos en una o más regiones del dispositivo microfluídico puede producir una señal o patrón de señales que pueden ser transmitidas al sistema 50 de control. Basándose (al menos en parte) en la o las señales recibidas por el sistema de control, esta retroalimentación puede ser utilizada para manipular los fluidos dentro de y/o entre cada una de estas regiones del dispositivo microfluídico, tal como controlando uno o más de una bomba, vacío, sistema de válvulas, sistema de detección, sistema regulador de la temperatura, y/u otros componentes. En algunos casos, la retroalimentación puede determinar anomalías que han ocurrido en el sistema microfluídico y el sistema de control puede enviar una señal a uno o más componentes para provocar que todo el o partes del sistema se apaguen. Por consiguiente, la calidad de los procesos que se están realizando en el sistema microfluídico puede ser controlada utilizando los sistemas y métodos descritos en este documento.

En algunas realizaciones, el control de retroalimentación implica la detección de uno o más sucesos o procesos que ocurren en un sistema microfluídico. Pueden usarse una variedad de métodos de detección, como se describe en detalle más adelante. La detección puede implicar, por ejemplo, la determinación de al menos una característica de un fluido, un componente en un fluido, la interacción entre componentes dentro de regiones del dispositivo microfluídico, o una condición en una región del dispositivo microfluídico (p. ej., temperatura, presión, humedad). Por ejemplo, la detección puede implicar detectar la opacidad de uno o más fluidos, la concentración de uno o más componentes en un fluido, el volumen de uno o más fluidos, el caudal de uno o más fluidos, una posición para detectar un primer fluido en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo, y un período de tiempo promedio entre la detección de un primer fluido y un segundo fluido. La detección de una o más características, condiciones o sucesos puede, en algunas realizaciones, resultar en la generación de una o más señales, las cuales pueden ser opcionalmente procesadas posteriormente y transmitidas al sistema de control. Como se describe con mayor detalle en este documento, la o más señales pueden ser comparadas con una o más señales, valores o umbrales pre-programados en el sistema de control, y pueden ser utilizadas para proporcionar retroalimentación al sistema microfluídico.

Utilizando los sistemas y métodos descritos en este documento pueden generarse y/o determinarse (p. ej., medirse) una variedad de señales o patrones de señales. En un conjunto de realizaciones, una señal incluye un componente de intensidad. La intensidad puede indicar o ser utilizada para indicar, por ejemplo, uno o más de: la concentración de un componente en un fluido, una indicación del tipo de fluido detectado (p. ej., un tipo de muestra tal como sangre versus orina, o una característica física del fluido tal como un líquido versus un gas), la cantidad de un componente en un líquido y el volumen de un fluido. En algunos casos, la intensidad es determinada por una opacidad de un fluido o un componente. En otras realizaciones, la intensidad es determinada por el uso de un marcador o etiqueta tal como un marcador o etiqueta fluorescente.

En algunas realizaciones, puede generarse y/o determinarse una frecuencia de señales. Por ejemplo, puede medirse mediante un detector una serie de señales cada una con una intensidad (p. ej., por encima o por debajo de un umbral de intensidad). Este número puede ser comparado con un número de señales o valores (que tienen la intensidad por encima o por debajo del umbral de intensidad) pre-programados en un sistema

de control u otra unidad. Basándose, al menos en parte, en esta comparación, el sistema de control puede iniciar, detener o cambiar una condición, tal como la modulación del flujo de fluido en el sistema microfluídico.

5 En algunas realizaciones, se genera y/o determina la duración de una señal. La duración de una señal puede indicar o ser utilizada para indicar, por ejemplo, una o más de: el volumen de un fluido, el caudal de un fluido, una característica de un componente en un fluido (p. ej., cuánto tiempo un componente tiene una cierta actividad, tal como quimioluminiscencia, fluorescencia, y similares), y cuánto tiempo un fluido particular ha estado posicionado en una región específica del dispositivo microfluídico.

10 En algunas realizaciones, se genera y/o determina una posición de una señal en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo o respecto a otro proceso o suceso (que, p. ej., ha ocurrido en el sistema microfluídico). Por ejemplo, un detector puede detectar cuando cierto fluido pasa a través del detector (p. ej., una primera posición en el tiempo), y el momento de tiempo de esta señal puede estar relacionado con una segunda posición en el tiempo (p. ej., cuando se inició la detección; un cierto período de tiempo después de ocurrido el proceso, etc.). En otro ejemplo, un detector puede detectar cuando cierto fluido pasa a través del detector después (o antes) que un componente del sistema microfluídico (p. ej., una válvula) haya sido activado. En una realización, la apertura de una válvula puede indicar que la mezcla de reactivos está por ocurrir, y así la posición de la señal en el tiempo puede dar alguna indicación de cuándo un cierto fluido pasa a través del detector después (o antes) de la mezcla de los reactivos. Si la posición de la señal del fluido ocurre dentro de un cierto intervalo de tiempo después (o antes) de la mezcla de los reactivos, por ejemplo, esto puede indicar que el análisis está funcionando correctamente. En otro ejemplo, un detector puede detectar cuándo un segundo fluido pasa a través del detector después que un primer fluido ha pasado a través del detector. En otras realizaciones, la posición de la señal en el tiempo se determina con respecto a cierto suceso o proceso que está ocurriendo o ha ocurrido en el sistema microfluídico (p. ej., el inicio del análisis, el inicio del flujo de fluido, el inicio de la detección en el sistema microfluídico, al insertar un usuario el dispositivo microfluídico en un analizador, etc.).

30 En otro conjunto de realizaciones, se genera y/o determina un tiempo promedio entre señales o sucesos. Por ejemplo, el período de tiempo promedio entre dos señales puede ser medido, donde cada una de las señales puede corresponder independientemente a una o más características o condiciones descritas en este documento. En otras realizaciones, se determina el tiempo promedio entre la primera y última de una serie de señales similares (p. ej., el tiempo promedio entre una serie de fluidos de lavado que pasan a través de un detector).

35 En ciertas realizaciones, se genera y/o determina un patrón de señales. El patrón de señales puede incluir, por ejemplo, al menos dos de (o, en otras realizaciones, al menos tres de, o al menos cuatro de) la intensidad de una señal, la frecuencia de señales, la duración de una señal, la posición de una señal en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo o con respecto a otro proceso o suceso que ocurre (o ha ocurrido) en el sistema microfluídico, y el período de tiempo promedio entre dos o más señales o sucesos. En otras realizaciones, el patrón de señales comprende al menos dos de (o, en otras realizaciones, al menos tres de, o al menos cuatro de) la intensidad de una primera señal, la duración de la primera señal, la posición de la primera señal en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo; la intensidad de una segunda señal, la duración de la segunda señal, la posición de la segunda señal en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo, y el período de tiempo promedio entre la primera y la segunda señal. El patrón de señales puede indicar, en algunas realizaciones, si un suceso o proceso particular está funcionando correctamente en el sistema microfluídico. En otras realizaciones, el patrón de señales indica si un proceso o suceso particular ha ocurrido en el sistema microfluídico. En aún otras realizaciones, un patrón de señales puede indicar una secuencia particular de sucesos.

50 Una variedad de señales o patrones de señales, como los descritos anteriormente y en este documento, puede ser generada y/o determinada y puede ser usada sola o en combinación para proporcionar retroalimentación para controlar uno o más procesos, tales como la modulación del flujo de fluido en un sistema microfluídico. Esto es, el sistema de control o cualquier otra unidad adecuada puede determinar, en algunas realizaciones, si modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en el patrón de señales. Por ejemplo, la determinación de si modular flujo de fluido basándose, al menos en parte, en un patrón de señales que incluye la intensidad de una primera señal y la posición en el tiempo de la primera señal con respecto a una segunda posición en el tiempo puede implicar el uso de ambas de estas piezas de información para tomar una decisión de si modular o no el flujo de fluido. Por ejemplo, estas señales pueden ser comparadas a una o más señales de referencia (p. ej., una intensidad umbral o intervalo de intensidades, y una posición umbral en el tiempo o intervalo de posiciones en el tiempo, con respecto a una segunda posición en el tiempo) que pueden ser preprogramadas o preestablecidas en el sistema de control. Si cada una de las señales medidas cae dentro de los respectivos valores o intervalos umbrales, se puede tomar la decisión de modular el flujo de fluido. Sólo uno de los parámetros a ser considerados (p. ej., solo una intensidad de la primera señal o solo una posición en el tiempo de la primera señal) que reúne un valor o intervalo umbral puede no ser suficiente información para tomar la decisión de si modular o no el flujo de fluido, porque puede no dar suficiente información sobre el o los fluidos o el o los componentes que dieron lugar a o a las señales para los

efectos descritos en este documento. Por ejemplo, en algunos casos el fluido o componente detectado puede no estar suficientemente identificado para los efectos descritos en este documento a menos que se tome en consideración un patrón de señales.

- 5 En ciertas realizaciones, una o más señales medidas son procesadas o manipuladas (p. ej., antes o después de la transmisión, y/o antes de ser comparadas con una señal o valor de referencia). Se debe tener en cuenta, por lo tanto, que cuando una señal es transmitida (p. ej., a un sistema de control), comparada (p. ej., con una señal o valor de referencia), o de otro modo utilizada en un proceso de retroalimentación, que se puede utilizar la señal sin procesar o se puede utilizar una señal procesada/manipulada basándose (al menos en parte) en la señal sin procesar. Por ejemplo, en algunos casos, se puede calcular una o más señales derivadas de una señal medida (p. ej., utilizando un diferenciador, o cualquier otro método adecuado) y utilizar para proporcionar retroalimentación. En otros casos, las señales son normalizadas (p. ej., restando la señal medida de la señal de fondo). En un conjunto de realizaciones, una señal comprende una pendiente o pendiente promedio, p. ej., una pendiente promedio de la intensidad en función del tiempo.

- 15 En algunos casos, la señal medida puede ser convertida en una señal digital con el uso de un convertidor analógico a digital de manera que todo el procesamiento adicional de señales se puede realizar mediante un computador digital o un procesador de señales digitales. Aunque en una realización, todo el procesamiento de señales se realiza digitalmente, la presente invención no está tan limitada, ya que pueden usarse alternativamente técnicas analógicas de procesamiento. Por ejemplo, se puede utilizar un convertidor digital a analógico para producir una señal de salida. Las señales pueden ser procesadas en un dominio de tiempo (señales unidimensionales), dominio espacial (señales multidimensionales), dominio de frecuencia, dominio de autocorrelación, o cualquier otro dominio adecuado. En algunos casos, las señales son filtradas, p. ej., utilizando un filtro lineal (una transformación lineal de una señal medida), un filtro no lineal, un filtro causal, un filtro no causal, un filtro invariante en el tiempo, u otros filtros adecuados. Se debe tener presente que las señales, patrones, y su uso en retroalimentación descrito en este documento son ejemplares y que la invención no está limitada en este respecto.

- 30 Una vez que se ha determinado una señal o patrón de señales, la o las señales pueden ser opcionalmente transmitidas a un sistema de control. En algunos casos, el sistema de control compara la señal o el patrón de señales con un segundo conjunto de señales. La segunda señal o el patrón de señales pueden ser, por ejemplo, una señal o señales determinadas previamente en el sistema microfluídico, o una señal o valor o señales o valores de referencia, los cuales pueden haber sido preprogramados en el sistema de control u otra unidad del sistema microfluídico. En algunos casos, una señal de referencia o patrón de señales incluye uno o más valores umbrales o un intervalo de valores umbrales. El sistema de control puede comparar una primera señal o patrón de señales con una segunda señal o patrón de señales (p. ej., señales de referencia), y determinar si iniciar, terminar o modular uno o más sucesos o series de sucesos en el sistema microfluídico. Esto es, la señal o el patrón de señales medidos pueden ser utilizados por el sistema de control para generar una señal de accionamiento y proporcionar control de retroalimentación al sistema microfluídico. Por ejemplo, el sistema de control puede determinar si modular el flujo de fluido (p. ej., el caudal, la mezcla, el cese del flujo de uno o más fluidos) en una o más regiones del sistema microfluídico. Otras condiciones tales como la modulación de la temperatura, presión, humedad, u otras condiciones también pueden ser controladas. Esta modulación puede ser realizada, en ciertas realizaciones, por el sistema de control que envía una o más señales de accionamiento a un componente apropiado del sistema microfluídico (p. ej., una válvula, bomba, vacío, calentador u otro componente) para activar ese u otro componente. Cualquier circuito electrónico adecuado de accionamiento de una válvula puede ser utilizado para recibir una señal de accionamiento y convertir la señal de accionamiento en un voltaje, corriente, u otra señal capaz de activar el componente. En ciertas realizaciones, el sistema de control puede determinar si se termina o no la operación de uno o más componentes del sistema microfluídico. En algunos casos, el sistema de control puede determinar si detener o no un análisis o una parte de un análisis que se lleva a cabo en el sistema microfluídico.

- 55 En algunas realizaciones, un método para llevar a cabo el control de retroalimentación puede implicar iniciar la detección de fluidos en una primera zona de medición de un sistema microfluídico. Un primer fluido y un segundo fluido pueden ser detectados en la primera zona de medición y pueden formarse una primera señal correspondiente al primer fluido y una segunda señal correspondiente al segundo fluido. Un primer patrón de señales puede ser transmitido a un sistema de control, primer patrón de señales que comprende al menos dos de la intensidad de la primera señal, la duración de la primera señal, la posición de la primera señal en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo, y un período de tiempo promedio entre la primera y segunda señal. Puede determinarse una decisión sobre si se puede determinar modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en el primer patrón de señales.

- 65 Se debe entender que mientras gran parte de la descripción de este documento describe el uso de señales o patrones de señales, la invención no está tan limitada y que aspectos del control de retroalimentación u otros procesos que implican la determinación de características, condiciones o sucesos que implican fluidos o componentes, pueden no requerir la generación, determinación (p. ej., medición) o análisis de señales o patrones de señales en algunas realizaciones.

- En algunas realizaciones, un método para llevar a cabo la retroalimentación implica detectar un primer fluido y un segundo fluido en una primera zona de medición de un sistema microfluídico, en donde la etapa de detección comprende detectar al menos dos de (o al menos tres de) la opacidad del primer fluido, el volumen del primer fluido, el caudal del primer fluido, la posición de la detección del primer fluido en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo, y el período de tiempo promedio entre la detección del primer y el segundo fluido. Puede determinarse una decisión sobre si modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en la etapa de detección.
- En algunas realizaciones, el control de retroalimentación puede ser utilizado para modular la misma condición, suceso, o tipo de condición o suceso que se detectó primero. Por ejemplo, puede determinarse la concentración de un componente en un fluido, y puede generarse y transmitirse una señal a un sistema de control, el cual determina si la concentración del mismo componente puede o no incrementarse o disminuirse en la región del dispositivo microfluídico. En otro ejemplo, se mide el caudal de un fluido en un canal y basándose, al menos en parte, en la señal generada en la medición, la fuente del flujo de fluido (p. ej., vacío o una bomba) o una válvula se utilizan para modular el caudal en ese mismo canal. En esa y otras realizaciones, la señal generada puede ser comparada con una señal o valores predeterminados que indican el valor o intervalo de condiciones (p. ej., la concentración, el caudal) deseado. El control de retroalimentación puede implicar en algunos casos un circuito de retroalimentación (p. ej., un circuito de retroalimentación positivo o negativo). En otros casos, el control de retroalimentación no implica un circuito de retroalimentación.

- En otras realizaciones, sin embargo, (que incluyen muchos de los ejemplos descritos en este documento) el control de retroalimentación está basado, al menos en parte, en la determinación de una o más primeras condiciones o sucesos que ocurren en el sistema microfluídico, y las señales de una o más condiciones o sucesos se utilizan para controlar un segundo conjunto diferente de condiciones o sucesos que ocurren (o sucesos que ocurrirán) en el sistema microfluídico. En ciertas realizaciones, el segundo conjunto diferente de condiciones o sucesos no afectan sustancialmente al primer conjunto de condiciones o sucesos (en contraste, p. ej., con los ejemplos anteriores que implican la modulación de la concentración de un componente o del caudal en un canal). En algunos casos, la detección se produce en una zona de medición, y la retroalimentación de la zona de medición es utilizada para modular el flujo de fluido a una región diferente del sistema microfluídico. Por ejemplo, la detección de un cierto fluido que pasa a través de un sistema de detección puede activar el control de si una válvula en particular es activada o no para permitir el flujo de uno o más fluidos diferentes en una región diferente del sistema microfluídico. En una realización particular, la detección de un primer fluido en (p. ej., pasando a través de) una zona de reacción puede activar la mezcla de un segundo y un tercer fluido en una región de mezcla del sistema microfluídico. El segundo y el tercer fluido pueden ser inicialmente posicionados en una región diferente (p. ej., una región de almacenamiento) del sistema microfluídico de la de donde se produce la detección y la producción de la señal utilizada para proporcionar la retroalimentación. En otro ejemplo, la medición de la densidad óptica de una muestra que fluye a través de una zona de medición (p. ej., una primera condición) da una indicación de si la muestra fue introducida en el tiempo correcto y/o de la presencia del tipo o volumen correcto de muestra. La una o más señales de esta medición pueden ser comparadas con uno o más valores preestablecidos, y basándose (al menos en parte) en esta retroalimentación y comparación, el sistema de control puede cesar el flujo de fluido en el sistema microfluídico (p. ej., una segunda, diferente condición) si las señales medidas caen fuera del intervalo con los valores preestablecidos. En algunas de tales y otras realizaciones, la primera condición o suceso ya ha pasado después de la etapa de detección, de manera que el control de retroalimentación no modula sustancialmente esa misma condición, suceso, o tipo de condición o suceso que produjo la señal utilizada para la retroalimentación.

- En algunas realizaciones, para modular el flujo de fluido un sistema de control puede utilizar uno o más métodos de control de retroalimentación tales como control proporcional, control integral, control proporcional-integral, control derivado, control proporcional-derivado, control integral-derivado y control proporcional-integral-derivado. En algunas realizaciones, el control de retroalimentación puede implicar un circuito de retroalimentación. En algunos casos que implican uno o más de los métodos de control de retroalimentación antes mencionados, puede generarse una señal de accionamiento (la cual puede ser utilizada para modular el flujo de fluido, p. ej., activando un componente del sistema microfluídico) basándose, al menos en parte, en una señal que es la diferencia entre una señal o valor umbral preprogramado (el cual puede ser indicativo de una acción futura a realizar) y una señal de retroalimentación que es medida por un detector.

- La detección de una condición o de un suceso que ocurre en un sistema microfluídico puede tener una variedad de formas. En algunos casos, la detección ocurre continuamente. En otras realizaciones, la detección ocurre periódicamente; y en otras realizaciones, la detección ocurre esporádicamente. En algunos casos, la detección se produce ante un suceso o condición específica que está ocurriendo.

- Como se describe en este documento, la detección puede ocurrir en cualquier posición adecuada con respecto a un dispositivo microfluídico. En algunos casos, uno o más detectores son estacionarios con respecto a un dispositivo microfluídico durante el uso y/o la detección. Por ejemplo, un detector estacionario puede ser

posicionado adyacente a cierta región del dispositivo microfluídico, tal como una región de detección o zona de medición, donde ocurren uno o más sucesos (p. ej., una reacción química o biológica). El detector puede detectar, por ejemplo, el paso de fluido a través de la zona de medición. Adicional o alternativamente, el detector puede detectar la unión o asociación de otros componentes en esa región (p. ej., la unión de un componente a la superficie de una zona de medición). En algunas realizaciones, un detector estacionario puede monitorizar múltiples zonas de medición de forma simultánea. Por ejemplo, puede utilizarse un detector, tal como una cámara, para tomar imágenes de un dispositivo microfluídico completo, o de una gran parte del dispositivo, y solo escrutar ciertas zonas del dispositivo. Para transmitir luz de múltiples zonas de medición a un solo detector pueden usarse componentes, tales como fibras ópticas.

En otras realizaciones, se posiciona un detector de manera desmontable con respecto al dispositivo microfluídico durante el uso y/o durante la detección. Por ejemplo, para detectar el movimiento de fluidos a través del dispositivo puede moverse físicamente un detector a través de diferentes regiones del dispositivo microfluídico. Por ejemplo, un detector puede seguir el movimiento de ciertos fluidos y/o componentes en canales del dispositivo microfluídico. Alternativamente, el dispositivo microfluídico puede moverse con relación a un detector estacionario. También son posibles otras configuraciones y usos de los detectores.

Ejemplos de señales o patrones de señales que pueden ser utilizados en el control de retroalimentación se muestran en la realización ejemplar ilustrada en FIG 2. La FIG. 2 es un gráfico que muestra la detección de varios fluidos a medida que fluyen en una región de un dispositivo (p. ej., un canal) y pasan a través de un detector. El gráfico 100 muestra la medición de la densidad óptica en unidades arbitrarias (eje y) en función del tiempo (eje x). En ciertas realizaciones, la transmisión y/o absorbancia de un fluido, por ejemplo, puede detectarse a medida que pasa a través de una región de un sistema microfluídico. Una densidad óptica de cero puede indicar máxima transmisión de luz (p. ej., baja absorbancia) y una densidad óptica más alta puede indicar baja transmisión (p. ej., alta absorbancia). Puesto que diferentes fluidos que fluyen a través del detector pueden tener diferentes susceptibilidades a la transmisión o absorbancia de la luz, puede determinarse la detección de fluidos específicos, incluyendo sus volúmenes, caudales y tipos de fluidos.

Por ejemplo, como se muestra de forma ilustrativa en la FIG. 2, un primer fluido que produce la señal 110 puede pasar a través del detector a un tiempo de aproximadamente = 0.1 segundos hasta aproximadamente 700 segundos (el tiempo = 0 segundos puede indicar, por ejemplo, la iniciación de la detección.). El primer fluido 110 tiene una intensidad 112 particular (p. ej., una densidad óptica de aproximadamente 0.23). Si se espera que un tipo particular de fluido que tiene una intensidad o intervalo específico de intensidades fluya a través del detector en un momento particular en el tiempo (p. ej., a un tiempo de aproximadamente 400 segundos después de la iniciación de la detección) o entre un cierto período de tiempo (p. ej., en algún momento entre 0 y 800 segundos), puede detectarse la confirmación de que este proceso ha ocurrido. Por ejemplo, el primer fluido 110 puede, en algunas realizaciones, ser un tipo particular de muestra que se va a introducir en el dispositivo microfluídico para realizar un análisis particular. Si el tipo de muestra es asociado con una intensidad particular (p. ej., la sangre completa dará una densidad óptica de aproximadamente 0.23), el tipo de muestra puede verificarse determinando si la muestra tiene o no una intensidad dentro del intervalo permitido.

Además, la apropiada introducción de la muestra en el dispositivo en un tiempo correcto (p. ej., al principio del análisis) puede verificarse determinando donde ocurre la señal de la muestra en función del tiempo (a lo largo del eje x). Por ejemplo, puede monitorizarse el tiempo cuando la muestra alcanza la zona de medición (observada en una OD que tiene un cierto intervalo o intensidad). Si la muestra se demora mucho en entrar a la zona de medición, esto puede indicar, por ejemplo, una filtración o una obstrucción en el sistema. Si la muestra se demora mucho en alcanzar la primera zona de medición o hay mucho tiempo entre la muestra o porciones de la muestra que alcanzan múltiples zonas de medición (las cuales pueden ser posicionadas en paralelo o en serie), la prueba puede ser cancelada.

Adicionalmente, el volumen del primer fluido que produce la señal 110 puede ser determinado y verificado midiendo el período de tiempo 114 de la señal. Si el proceso particular a ser realizado en el dispositivo microfluídico requiere una muestra que tenga un volumen particular, este puede ser verificado. Por ejemplo, se puede esperar una muestra que tenga un volumen particular (p. ej., 10 μ L), correspondiente a un intervalo esperado de tiempo de flujo (p. ej., una señal que tiene una cierta duración) a una cierta intensidad (p. ej., la OD de la muestra). La prueba puede asegurar que el usuario cargó correctamente la muestra en el conector fluido u otro dispositivo adecuado de introducción de muestras. Si la duración de la señal de la muestra es muy corta (lo cual puede indicar que no se introdujo suficiente muestra) o muy larga (lo cual puede indicar que se introdujo mucha muestra) la prueba puede ser cancelada y/o los resultados ignorados.

Si, por ejemplo, la intensidad, el período de tiempo, o el posicionamiento de la señal 110 que resulta del primer fluido es incorrecta, el sistema de control puede activar un proceso secundario que puede, por ejemplo, modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, el sistema de control puede determinar que ya que un tipo o volumen de muestra incorrecto fue introducido en el dispositivo, o introducido en el dispositivo en un tiempo incorrecto, el análisis a realizar mediante el dispositivo microfluídico

debe ser cancelado. En otras realizaciones, la cancelación puede ocurrir debido a un problema con el dispositivo (p. ej., una obstrucción en los canales que no permite que el fluido fluya a un caudal particular), o un problema con un analizador utilizado para analizar el dispositivo (p. ej., el mal funcionamiento de uno o más componentes tales como una válvula, bomba o vacío).

5

El análisis puede ser cancelado, por ejemplo, modulando el flujo de fluido en el sistema microfluídico (p. ej., enviando una señal a una bomba o un vacío para detener el flujo de fluidos), cesando la energía de ciertos componentes del sistema, expulsando el dispositivo/casete microfluídico del sistema de análisis (p. ej., automáticamente o informando al usuario de hacerlo), o mediante otros procesos.

10

En otras realizaciones, una anomalía que ocurre en el sistema desencadena que ocurra un suceso secundario, pero no cancela el análisis. En algunos casos, un usuario puede ser alertado de que una anomalía ha ocurrido en el sistema. El usuario puede ser informado de que los resultados de la prueba no son confiables, que el análisis necesita ser realizado nuevamente, que el análisis puede demorarse más, o que el usuario debe tomar alguna acción. En algunos casos, el usuario puede ser notificado y luego consultado para verificar si uno o más procesos del sistema microfluídico, o el análisis que se está realizando, deben continuarse o no. También son posibles otros métodos de control de calidad.

15

En un conjunto de realizaciones, un método para llevar a cabo el control de calidad para determinar anomalías en el funcionamiento de un sistema microfluídico incluye detectar un primer fluido en (p. ej., que pasa a través de) una primera zona de medición del sistema microfluídico y formar una primera señal correspondiente al primer fluido, y transmitir la primera señal a un sistema de control. La primera señal puede ser comparada con una señal de referencia, determinando así la presencia de anomalías en el funcionamiento del sistema microfluídico. El método puede incluir determinar si cesar la operación del sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en los resultados de la etapa de comparación. En algunos casos, el sistema de control puede determinar si detener o no un análisis o parte de un análisis que se está realizando en el sistema microfluídico.

20

25

Como se muestra ilustrativamente en la FIG. 2, el tipo de fluido que pasa a través de un detector puede ser determinado, al menos en parte, mediante la intensidad de la señal generada por el fluido. Por ejemplo, mientras la señal 110 de un primer fluido tiene una alta intensidad (p. ej., una baja transmisión de la luz), una segunda serie de fluidos que produce las señales 120, 122 y 124 tiene una intensidad relativamente baja (p. ej., una alta transmisión de la luz). El gráfico también indica la separación relativa entre el primer fluido que produce la señal 110 y los segundos fluidos que producen las señales 120, 122 y 124. Por ejemplo, la diferencia entre el período de tiempo 125 y el período de tiempo 114 puede dar una indicación de que tan rápido el segundo conjunto de fluidos fluye a través del detector después que el primer fluido haya terminado de pasar a través del detector. En algunas realizaciones, esta diferencia en tiempo puede ser comparada con uno o más valores o señales de referencia (p. ej., una cantidad predeterminada del tiempo de separación o un intervalo de tiempo que se supone que ocurra entre el primer fluido y los segundos fluidos). Una diferencia en el tiempo que no coincide con la señal o el valor de referencia, o no cae dentro de un intervalo permisible, puede indicar que ha ocurrido una anomalía en el sistema microfluídico. Por ejemplo, si el tiempo diferente entre los períodos de tiempo 125 y 114 es muy largo, esto puede indicar que el flujo de fluido ha sido obstruido (p. ej., debido a una obstrucción en un canal por una burbuja de aire o por otro medio), pero más tarde no tiene obstáculos en el dispositivo microfluídico. En algunas realizaciones, esto podría influir en la prueba que se realiza, y como tal, el sistema de control puede determinar si uno o más procesos deben o no ser cesados o modificados en el sistema microfluídico.

30

35

40

45

Como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 2, los segundos fluidos que producen las señales 120, 122 y 124 están separados por los picos 126, 128 y 130. Estos picos representan fluidos que fluyen entre los segundos fluidos. Como se describe con mayor detalle en este documento, en algunos casos estos fluidos de separación pueden ser fluidos que son inmiscibles con los fluidos que están separando. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, los segundos fluidos que producen las señales 120, 122 y 124 son soluciones de lavado que pasan a través de la zona de medición. Estos fluidos de lavado pueden estar separados por fluidos inmiscibles (separación) (p. ej., tapones de aire) que producen las señales 126, 128 y 130. Las soluciones de lavado pueden tener una transmisión relativamente alta y, por lo tanto, una densidad óptica relativamente baja, mientras los tapones de aire pueden tener una transmisión relativamente inferior de luz (p. ej., una densidad óptica relativamente más alta) debido a la dispersión de luz a medida que estos fluidos pasan a través del detector. Debido a la diferente susceptibilidad de estos fluidos a la transmisión de luz, se pueden distinguir los diferentes fluidos (que incluyen el tipo de fluido, la fase, el volumen, el caudal). Además, la secuencia de los segundos fluidos que pasan a través del detector puede tener un período de tiempo 134, el cual opcionalmente puede ser comparado con un período de tiempo o un intervalo de período de tiempo óptimo y puede opcionalmente ser utilizado en el control de retroalimentación.

50

55

60

En ciertas realizaciones, se cuenta el número de lavados (picos y valles) y un sistema de control cancela el análisis si no se observa el número esperado. Menos lavados podría significar que los reactivos se han evaporado durante el almacenamiento del dispositivo (indicando una fuga) o un problema en la conexión del

65

conector flúidico. Muy pocos lavados también podría indicar que el número correcto no ha sido cargado en el dispositivo durante la fabricación del dispositivo. Muchos lavados podrían indicar que los tapones de lavado se habrían roto durante el almacenamiento.

- 5 La FIG. 2 también muestra un tercer fluido que produce la señal 135 que pasa a través de la zona de medición después que los segundos fluidos hayan fluido. Debido a que el tercer fluido tiene una densidad óptica similar que los del segundo conjunto de fluidos, el tercer fluido puede ser identificado o distinguido de otros fluidos, al menos en parte, por su período de tiempo 136, lo cual puede dar una indicación del volumen del fluido. La posición del período de tiempo 136 a lo largo de la línea de tiempo (o con respecto a una o más de otras señales presentes) también puede dar una indicación del fluido que fluye a través de la zona de medición. Por ejemplo, el análisis puede ser diseñado de manera que un fluido que da una cierta densidad óptica (p. ej., - 0.01) y duración (p. ej., ~200 segundos a un caudal particular a usar o a una presión a aplicar) pasará entre 900 segundos y 1200 segundos después de la iniciación del análisis. Estos parámetros pueden ser preprogramados en el sistema de control y comparados con la señal 135 medida por el detector.

- 15 El tercer fluido que produce la señal 135 puede ser cualquier fluido adecuado, y en algunos casos es un reactivo para utilizar en una reacción química y/o biológica a ser realizada en el dispositivo microflúidico. Por ejemplo, como se describe con más detalle más adelante, el tercer fluido puede ser un anticuerpo de detección que puede unirse con uno o más componentes de la muestra. En otras realizaciones, sin embargo, un anticuerpo de detección está unido con un componente de la muestra antes que la muestra fluya a través del detector. También son posibles otras configuraciones para unir un anticuerpo de detección y, en algunas realizaciones, no se usa ningún anticuerpo de detección en absoluto.

- 20 Después que el tercer fluido ha fluido a través de la zona de medición, una serie de cuatro fluidos que producen las señales 140, 142, 144, 146, 148 y 150 puede fluir a través de la zona de medición. Cada uno de los cuatro fluidos puede estar separado por un fluido inmiscible (p. ej., tapones de aire) que produce las señales 154. En ciertas realizaciones, la frecuencia de las señales que tienen un cierto umbral (p. ej., tapones de aire que producen la señales 154 que tienen un umbral por encima de una densidad óptica de 0.05 y/o una serie de cuatro fluidos que tienen una densidad óptica por debajo de 0.01) puede ser utilizada para desencadenar uno o más sucesos en el sistema microflúidico.

- 25 En algunos casos, la intensidad y la frecuencia de una serie de fluidos pueden combinarse con un período de tiempo total entre el primer y último de dichos fluidos (p. ej., el período de tiempo 158 que abarca la serie de los cuatro fluidos). Por ejemplo, la retroalimentación o la activación de un suceso puede basarse al menos en parte en la frecuencia de señales (p. ej., picos) observada en combinación con uno o más períodos de tiempo entre señales adyacentes, y/o en combinación con la intensidad de las señales, y/o en combinación con el período de tiempo entre la primera y la última señal de ese tipo o intensidad. Opcionalmente, una o más de las señales pueden ser utilizadas en combinación con la posición promedio de las señales con respecto a la escala de tiempo de sucesos a lo largo de la línea de tiempo (p. ej., el tiempo promedio 158 entre las señales 140 y 150 con respecto a una o más de otras señales o puntos de referencia (p. ej., tiempo = cero)).

- 30 En algunas realizaciones, el suceso que es activado por un patrón de señales es la modulación del flujo de fluido en el sistema microflúidico. Por ejemplo, uno o más de una bomba, vacío, sistema de válvulas, u otro componente puede ser activado basándose, al menos en parte, en la presencia o ausencia de un patrón particular de señales. Como un ejemplo, un patrón de señales puede activar el accionamiento de una válvula que permite que uno o más fluidos fluyan en un canal particular del dispositivo microflúidico. Por ejemplo, el accionamiento de la válvula puede permitir que dos fluidos que son mantenidos separados durante el almacenamiento de los fluidos en el dispositivo se mezclen en un canal común. En una realización particular, un fluido mixto incluye un reactivo de amplificación que permite la amplificación de una señal en una zona de medición del dispositivo. Ejemplos específicos se proporcionan con más detalle más adelante.

- 35 Como se describe en este documento, un detector puede no sólo detectar el paso de fluidos a través de una región de un dispositivo microflúidico, sino también puede detectar la presencia o ausencia de un suceso o condición que ocurre en una región del dispositivo microflúidico. Por ejemplo, en algunos casos se detecta un suceso de unión. En otras realizaciones, se detecta la acumulación y/o deposición de un componente en una región particular del dispositivo microflúidico. Y aún en otras realizaciones, se detecta la amplificación de una señal. Dichos procesos pueden ocurrir en cualquier posición adecuada en una región de un dispositivo. Por ejemplo, el suceso o condición puede ocurrir en un fluido posicionado en la región del dispositivo, en una superficie de un canal o cámara del dispositivo, o en un componente posicionado en la región del dispositivo (p. ej., en la superficie de una perla, en un gel, en una membrana).

- 40 En algunos casos, la progresión del suceso o condición puede ser determinada, y, opcionalmente, comparada con una o más señales o valores de referencia (los cuales pueden ser preprogramados en el sistema de control). Por ejemplo, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 2, se puede formar un pico 160 debido a la acumulación de una señal (p. ej., una capa opaca) en una zona de medición. Esta pendiente del pico puede ser medida y comparada con uno o más valores de control para determinar si está ocurriendo un proceso

correcto o no, o ha ocurrido en la zona de medición. Por ejemplo, si la pendiente del pico 160 está en un intervalo particular de valores aceptables, esto puede indicar que no hubo anomalías en el almacenamiento de los reactivos que fueron utilizados en parte para producir la señal.

- 5 En un conjunto de realizaciones, el pico 160 indica un reactivo de amplificación que entra en la zona de medición. El análisis puede ser diseñado y configurado de manera que el reactivo de amplificación entre en la zona de medición en un cierto período de tiempo después que haya ocurrido cierto suceso (p. ej., en el accionamiento de una válvula). En algunos casos, el reactivo de amplificación debe tener cierta densidad óptica asociada con ella (p. ej., una baja densidad óptica si el reactivo es un líquido claro). Si el reactivo llega tarde a la zona de medición y/o la densidad óptica inicial es muy alta, la prueba puede ser cancelada. Si el reactivo tiene una densidad óptica alta (p. ej., es oscuro u opaco), esto puede indicar que el reactivo se ha echado a perder (p. ej., durante el almacenamiento del reactivo en el dispositivo).

- 15 En algunas realizaciones, un dispositivo puede incluir múltiples zonas de medición (p. ej., en paralelo o en serie). Una zona de medición puede ser utilizada como un control negativo. Por ejemplo, en la zona de medición de control negativo se puede esperar en algunas realizaciones una unión o deposición mínima de una sustancia (p. ej., una capa opaca) y, por lo tanto, una baja densidad óptica. Si un detector mide una densidad óptica elevada en la zona de medición de control negativo, esto puede indicar, por ejemplo, una unión no específica. En algunos casos, la señal de esta zona de medición puede ser considerada "de fondo" y restada de las señales en otras zonas de medición para dar cuenta de la unión no específica que puede ocurrir en todo el sistema. Si el fondo es demasiado alto, la prueba puede ser cancelada. Esto puede, por ejemplo, indicar un problema con los reactivos de amplificación u otros reactivos utilizados en el análisis.

- 25 En algunas realizaciones, un dispositivo puede incluir una zona de medición utilizada como un control positivo. El control positivo puede, en algunas realizaciones, incluir una cantidad conocida de analito unido a la zona de medición (p. ej., a las paredes del canal), y el nivel de las señales de densidad óptica en un cierto momento en el tiempo, la pendiente de estas señales, o el cambio en la pendiente de estas señales en la zona puede caer dentro de un intervalo esperado. Estos intervalos pueden ser determinados durante la calibración de un lote especificado de dispositivos. En algunos casos, como se describe en más detalle en este documento, esta información puede ser incluida en la información específica del lote transferida a un analizador mediante el uso de una etiqueta específica de lote, tal como un código de barras, tarjeta de memoria, o etiqueta de identificación de radiofrecuencia (RFID por sus siglas en inglés). Si los niveles de referencia para estas zonas de medición caen fuera del intervalo, la prueba puede ser cancelada. Similarmente al fondo, estas señales también pueden ser utilizadas para ajustar la señal de la prueba (p. ej., incrementando ligeramente la señal de la prueba si estas señales son elevadas, disminuyendo la señal de la prueba si estas señales son bajas).

- 40 La presencia de obstrucciones tales como burbujas u otros componentes durante uno o más sucesos (p. ej., amplificación, mezcla) y/o en una o más posiciones inesperadas en el tiempo puede indicar problemas en el análisis, tal como una fuga en una válvula. Estas burbujas u otros componentes pueden ser detectados como picos que tienen cierta intensidad en el patrón de densidad óptica (el cual puede ser similar a los picos de tapones de aire utilizados durante el lavado). Si estos se observan en lugares inesperados, la prueba puede ser cancelada.

- 45 Se debe entender que mientras la densidad óptica (p. ej., la transmisión o la absorbancia) fue determinada en la FIG. 2, en otras realizaciones otros tipos de señales pueden ser medidos utilizando un detector adecuado. Las señales pueden ser producidas en ausencia de una etiqueta (tal como en la medición de la densidad óptica), o utilizando una etiqueta. Pueden usarse una variedad de diferentes etiquetas, tales como marcadores fluorescentes, tintes, puntos cuánticos, partículas magnéticas y otras etiquetas conocidas en la técnica.

- 50 Como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 2, en algunas realizaciones se puede registrar un análisis realizado en un dispositivo para producir esencialmente una "huella dactilar" del análisis. Toda o porciones de la huella dactilar pueden ser utilizadas para proporcionar retroalimentación al sistema microfluídico. En algunos casos, la huella dactilar incluye señales del paso de sustancialmente todos los fluidos utilizados en un análisis a través de una región del dispositivo. Debido a que los diferentes fluidos utilizados en el análisis pueden tener diferentes volúmenes, caudales, composiciones y otras características, estas propiedades pueden ser reflejadas en la huella dactilar. Como tal, la huella dactilar puede ser utilizada para identificar, por ejemplo, los fluidos utilizados en el análisis, la cadencia de los fluidos (p. ej., cuando fluidos particulares fueron introducidos en ciertas regiones del dispositivo), la interacción de los fluidos, (p. ej., mezclado). En algunas realizaciones, la huella dactilar puede ser utilizada para identificar el tipo de análisis realizado en el dispositivo y/o el formato de prueba (p. ej., un ensayo emparejado versus un ensayo competitivo) del análisis.

- 65 En un conjunto de realizaciones, la huella dactilar como un todo (p. ej., la forma general, duración y tiempo de todas las señales) es utilizada para llevar a cabo el control de calidad al final del análisis. Por ejemplo, la huella dactilar puede ser comparada con una huella dactilar de control para determinar si el análisis fue ejecutado correctamente después que se hayan hecho fluir todos los fluidos. El sistema de control puede, en algunos casos, notificar al usuario si el análisis fue ejecutado correctamente (p. ej., por medio de una interfaz de

usuario).

En otras realizaciones, un detector puede estar posicionado en ciertas regiones de un sistema microfluido y puede solo determinar la presencia o el paso de ciertos, pero no todos, fluidos a través del detector. Por ejemplo, un detector puede estar posicionado en una región de mezcla para determinar la correcta mezcla de fluidos. Si los fluidos se mezclan apropiadamente (p. ej., se produce un fluido mixto que tiene una cierta propiedad como una cierta concentración o volumen) o en un determinado momento en el tiempo con respecto a uno o más de otros sucesos que ocurren en el análisis, el control de retroalimentación puede permitir que el fluido mixto fluya en otra región del dispositivo. Si el fluido mixto no tiene una o más características deseadas o predeterminadas, el control de retroalimentación puede evitar que el fluido mixto pueda fluir en la región y, en algunas realizaciones, pueda iniciar que un segundo conjunto de fluidos sean mezclados y transportados a la región.

En ciertas realizaciones, el control de retroalimentación comprende el uso de dos o más detectores. Un primer detector puede determinar un primer conjunto de señales, y un segundo detector puede determinar un segundo conjunto de señales. El primer y segundo conjunto de señales pueden ser comparados entre sí, y/o cada uno puede ser comparado con un conjunto de señales o valores de referencia los cuales pueden ser preprogramados en un sistema de control. Por ejemplo, un dispositivo puede incluir una pluralidad de zonas de medición, cada zona de medición asociada con un detector que mide señales en esa región. En algunos casos, el sistema es diseñado y configurado de manera que un primer detector determina una huella dactilar del análisis que coincide sustancialmente con la huella dactilar del análisis de un segundo detector. Si las huellas dactilares no coinciden, sin embargo, esto puede indicar que ha ocurrido una anomalía en el sistema. En algunos casos, el primer y/o segundo detector pueden detectar el paso de todos los fluidos utilizados en el análisis a través de una región del dispositivo, o solo ciertos (pero no todos) fluidos que pasan a través de una región del dispositivo, como se describió anteriormente. En otras realizaciones, el control de retroalimentación, o la determinación de un valor en general, puede implicar el uso de señales detectadas de múltiples zonas de medición. Por ejemplo, el caudal puede determinarse midiendo cuánto tarda una burbuja o un borde de ataque de un fluido en viajar entre dos zonas de medición.

El control de retroalimentación y otros procesos y métodos descritos en este documento pueden ser llevados a cabo utilizando cualquier sistema microfluido adecuado, tales como los descritos en detalle más adelante. En algunos casos, el sistema microfluido incluye un dispositivo o casete que puede ser configurado para ser insertado en un analizador de muestras microfluido. Las FIGS. 3 – 6 ilustran varias realizaciones ejemplares del casete 20 para uso con un analizador. Como se muestra de manera ilustrativa en estas figuras, el casete 20 puede tener sustancialmente forma de tarjeta (es decir, similar a una llave de tarjeta) que tiene una estructura sustancialmente del tipo placa rígida.

El casete 20 puede ser configurado para que incluya un conector fluido 220, el cual, como se muestra en una realización ejemplar ilustrada en la FIG. 3, puede encajar en uno de los extremos del casete 20. En ciertas realizaciones, el conector fluido puede ser utilizado para introducir uno o más fluidos (p. ej., una muestra o un reactivo) en el casete.

En un conjunto de realizaciones, el conector fluido es utilizado para conectar fluidamente dos (o más) canales del casete durante el primer uso, canales que 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, tal como para almacenar diferentes reactivos en cada uno de los canales. Por ejemplo, un primer canal puede ser utilizado para almacenar reactivos secos y un segundo canal puede ser utilizado para almacenar reactivos húmedos. Teniendo los canales físicamente separados entre sí puede mejorar la estabilidad a largo plazo de los reactivos almacenados en cada uno de los canales, p. ej., manteniendo el o los reactivos almacenados en forma seca protegidos de la humedad que puede ser producida por el o los reactivos almacenados en forma húmeda. En el primer uso, los canales pueden ser conectados por medio de un conector fluido para permitir la comunicación fluida entre los canales del casete. Por ejemplo, el conector fluido conectado puede perforar las juntas que cubren las entradas y/o salidas del casete para permitir la inserción del conector fluido en el casete.

Como se usa en este documento, “antes del primer uso del casete”, significa un tiempo o tiempos antes que el casete sea usado por primera vez por un usuario después de su venta comercial. El primer uso puede incluir cualquiera de las etapas que requiera manipulación del dispositivo por un usuario. Por ejemplo, el primer uso puede implicar una o más etapas tales como la perforación de una entrada sellada para introducir un reactivo en el casete, conectar dos o más canales para provocar una comunicación fluida entre los canales, la preparación del dispositivo (p. ej., 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 preparatorias o de control de calidad tomadas por el fabricante del casete. Los expertos 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 un primer uso. En un

conjunto de realizaciones, los casetes de la invención son desechables después del primer uso (p. ej., después de terminar un ensayo), y es particularmente evidente cuando dichos dispositivos son utilizados por primera vez, porque es típicamente imposible utilizar los dispositivos en absoluto (p. ej., para realizar un segundo ensayo) después del primer uso.

5

Un casete puede ser acoplado a un conector fluido utilizando una variedad de mecanismos. Por ejemplo, el conector fluido puede incluir al menos una característica no fluidica complementaria a la característica del casete de manera que tras la unión forme una conexión no fluidica entre el conector fluido y el casete. La característica no fluidica complementaria puede ser, por ejemplo, una característica sobresaliente del conector fluido y las correspondientes cavidades complementarias del casete, las cuales pueden ayudar al usuario para alinear el conector fluido con el casete. En algunos casos, la característica crea una resistencia sustancial al movimiento del conector fluido con respecto al casete y/o elemento de alineación que recibe el componente fluido (p. ej., tras la inserción del componente fluido en el elemento de alineación) y/o durante el uso previsto del dispositivo. El conector fluido y/o el casete pueden incluir opcionalmente una o más características tales como características de ajuste a presión (p. ej., muescas), surcos, aperturas para insertar clips, mecanismos de cierre de cremallera, accesorios de presión, accesorios de fricción, conectores roscados tales como accesorios atornillados, accesorios de ajuste a presión, accesorios adhesivos, conectores magnéticos, u otros mecanismos de acoplamiento adecuados. La conexión del conector fluido al casete puede implicar formar un sello hermético a los líquidos y/o al aire entre los componentes. La unión de un conector fluido a un casete puede ser reversible o irreversible.

20

Como se muestra, el casete 20 puede ser configurado para incluir un conector fluido 220. En particular, el casete 20 puede incluir un elemento 202 de alineación del conector fluido el cual está configurado para recibir y acoplarse con el conector 220. El elemento de alineación puede ser construido y dispuesto para acoplarse con el conector fluido y, de este modo, posicionar el conector en una configuración predeterminada establecida con respecto al casete. Como se muestra en las realizaciones ilustrativas de la FIG. 3, el casete puede incluir un elemento de alineación que se extiende aproximadamente perpendicular al casete. En otras realizaciones, el elemento de alineación se puede extender aproximadamente paralelo al casete.

25

En algunas realizaciones, la configuración del elemento de alineación y el conector fluido pueden adaptarse para permitir la inserción del conector fluido en el elemento de alineación mediante un movimiento de deslizamiento. Por ejemplo, el conector fluido se puede deslizar contra una o más superficies del elemento de alineación cuando el conector fluido es insertado en el elemento de alineación.

30

El conector fluido puede incluir un canal sustancialmente en forma de U el cual puede contener un fluido y/o reactivo (p. ej., una muestra de fluido) antes de ser conectado al casete. El canal puede ser albergado entre dos componentes carcasa los cuales forman el conector. En algunas realizaciones, el conector fluido puede ser utilizado para recoger una muestra del paciente antes que el conector fluido sea conectado al casete. Por ejemplo, con una muestra de sangre, el conector fluido puede ser configurado para perforar el dedo de un paciente para recoger la muestra en el canal. En otras realizaciones, el conector de fluidos no contiene una muestra (o reactivo) antes de la conexión al casete, pero permite simplemente la comunicación fluida entre dos o más canales del casete en la conexión. En una realización, el canal en forma de U es formado con un tubo capilar. El conector fluido también puede incluir otras configuraciones de canales y, en algunas realizaciones, puede incluir más de un canal que pueden ser conectados o desconectados de manera fluidica entre sí.

40

45

Como se muestra de manera ilustrativa en la vista del montaje desmembrado de la FIG. 4, el casete 20 puede incluir un cuerpo 204 de casete el cual incluye al menos un canal 206 configurado para recibir una muestra o reactivo. El cuerpo 204 del casete también puede incluir pestillos 208 posicionados en un extremo que se entrelazan con el elemento 202 de alineación del conector fluido para un ajuste a presión.

50

El casete 20 también puede incluir cubiertas superiores e inferiores 210 y 212, las cuales pueden, por ejemplo, estar fabricadas de un material transparente. En algunas realizaciones, una cubierta puede estar en forma de un adhesivo biocompatible y puede estar fabricada, por ejemplo, de un polímero (p. ej., PE, COC, PVC) o un material inorgánico. En algunos casos, una o más cubiertas están en forma de película adhesiva (p. ej., una cinta). Para algunas aplicaciones, el material y las dimensiones de la cubierta se escogen de manera que la cubierta sea sustancialmente impermeable al vapor de agua. En otras realizaciones, la cubierta puede ser no adhesiva, pero se puede unir térmicamente al sustrato microfluidico por aplicación directa de calor, energía láser, o energía ultrasónica. Cualquier entrada o entradas y/o salida o salidas de un canal del casete pueden ser selladas (p. ej., colocando un adhesivo sobre la(s) entrada(s) y/o salida(s)) utilizando una o más cubiertas. En algunos casos, la cubierta sella sustancialmente uno o más reactivos almacenados en el casete.

55

60

Como se ilustra, el cuerpo 204 del casete puede incluir uno o más puertos 214 acoplados al canal 206 en el cuerpo 204 del casete. Estos puertos 214 pueden ser configurados para alinearse sustancialmente con el canal 222 en forma de U en el conector fluido 220 cuando el conector fluido 220 está acoplado al casete 20 para conectar fluidamente al canal 206 en el cuerpo 204 del casete con el canal 222 en el conector fluido 220. Como se muestra, la cubierta 216 puede ser proporcionada sobre los puertos 214 y la cubierta 216 puede ser

65

configurada para ser ensamblada o de otro modo abierta (p. ej., por el conector 220 o por otros medios) para conectar fluidamente los dos canales 206 y 222. Adicionalmente, una cubierta 218 puede ser proporcionada para cubrir el puerto 219 (p. ej., un puerto de vacío) en el cuerpo 204 del casete. Como se expone en detalle más adelante, el puerto 219 puede ser configurado para conectar fluidamente una fuente 40 de flujo de fluido con el canal 206 para mover una muestra a través del casete. La cubierta 218 sobre el puerto 219 puede ser configurada para ser perforada o de otro modo abierta para conectar fluidamente el canal 206 con la fuente 40 de flujo de fluido.

El cuerpo 204 del casete puede incluir opcionalmente una región de contención de líquido tal como un área de residuos, que incluye un material 217 absorbente (p. ej., una almohadilla de residuos). En algunas realizaciones, la región de contención de líquidos incluye regiones que capturan uno o más líquidos que fluyen en el casete, permitiendo así que pasen gases u otros fluidos en el casete a través de la región. Esto se puede lograr, en algunas realizaciones, posicionando uno o más materiales absorbentes en la región de contención de líquidos para absorber los líquidos. Esta configuración puede ser útil para eliminar burbujas de aire de una corriente de fluido y/o para separar líquidos hidrófobos de líquidos hidrófilos. En ciertas realizaciones, la región de contención de líquidos impide que los líquidos pasen a través de la región. En algunos de tales casos, la región de contención de líquidos puede actuar como un área de residuos que captura sustancialmente todo el líquido en el casete, impidiendo así que los líquidos salgan del casete (p. ej., mientras permite que los gases escapen por una salida del casete). Por ejemplo, el área de residuos puede ser utilizada para almacenar la muestra y/o los reactivos en el casete después que hayan pasado a través del canal 206 durante el análisis de la muestra. Estas y otras disposiciones pueden ser útiles cuando el casete es utilizado como una herramienta de diagnóstico, ya que la región de contención de líquido puede impedir que un usuario se exponga a fluidos potencialmente dañinos en el casete.

La FIG. 5 muestra un casete que tiene una cierta configuración de canales y que incluye varios componentes de un sistema microfluidico para manipular fluidos. La FIG. 6 muestra otro ejemplo de una configuración de canales que pueden ser parte de un casete. Como se muestra de forma ilustrativa en las FIGs. 5 y 6, en algunas realizaciones, un casete puede incluir un primer canal 206 y un segundo canal 207 espaciados del primer canal. En una realización, los canales 206, 207 varían en la dimensión más larga de la sección transversal desde aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, aunque se pueden utilizar otros tamaños y configuraciones de canales, como se describe en mayor detalle más adelante.

El primer canal 206 puede incluir una o más zonas de medición utilizadas para analizar la muestra. Por ejemplo, en una realización ilustrativa, el canal 206 incluye cuatro zonas 209 de medición las cuales son utilizadas durante el análisis de muestras (véase la FIG. 6).

En ciertas realizaciones, una o más zonas de medición son la forma de regiones serpenteantes (p. ej., regiones que implican canales serpenteantes). Una región serpenteante 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, en donde al menos 25%, 50% o 75% del área de la región serpenteante comprende una vía de detección óptica. Un detector que permite la medición de una sola señal a través de más de un segmento adyacente de la región serpenteante puede ser posicionado adyacente a la región serpenteante.

Como se describe en este documento, el primer canal 206 y/o el segundo canal 207 pueden ser utilizados para almacenar uno o más reactivos utilizados para procesar y analizar la muestra antes del primer uso del casete. En algunas realizaciones, los reactivos secos son almacenados en un canal o sección de un casete y los reactivos húmedos son almacenados en un segundo canal o sección de casete. De manera alternativa, dos secciones o canales separados de un casete pueden contener ambos reactivos secos y/o húmedos. 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, pero no limitándose a, en un canal, depósito, en una superficie, y en o sobre una membrana, la cual puede ser opcionalmente parte de un área de almacenamiento de reactivos. Un reactivo puede ser asociado con un casete (o componentes de un casete) de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, los reactivos pueden estar reticulados (p. ej., de forma covalente o iónica), absorbidos o adsorbidos (fisiorbidos) sobre una superficie dentro del casete. En una realización particular, todo o una porción de un canal (tal como una trayectoria de flujo de un conector de fluidos o un canal del casete) está revestida con un anticoagulante (p. ej., 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.

En algunas realizaciones, los reactivos almacenados pueden incluir tapones de fluidos posicionados en orden lineal de manera que durante el uso, como los fluidos fluyen a un sitio de reacción, son entregados en una secuencia predeterminada. Un casete diseñado para realizar un ensayo, por ejemplo, puede incluir, en serie, un fluido de enjuague, un fluido de anticuerpos etiquetados, un fluido de enjuague y un fluido de amplificación, todos almacenados en el mismo. Mientras los fluidos están almacenados, pueden ser mantenidos separados por fluidos de separación sustancialmente inmiscibles (p. ej., un gas tal como aire) de manera que los reactivos de los fluidos que normalmente reaccionarían entre sí cuando están en contacto pueden ser almacenados en

un canal común.

Los reactivos pueden ser almacenados en un casete durante diferentes períodos de tiempo. Por ejemplo, un reactivo puede ser almacenado durante más de 1 hora, más de 6 horas, más de 12 horas, más de 1 día, más de 1 semana, más de 1 mes, más de 3 meses, más de 6 meses, más de 1 año o más de 2 años. Opcionalmente, el casete puede ser tratado de una manera adecuada con el fin de prolongar el almacenamiento. Por ejemplo, los casetes que tienen reactivos almacenados contenidos en los mismos pueden ser sellados al vacío, almacenados en un ambiente oscuro y/o almacenados a bajas temperaturas (p. ej., por debajo de 0 °C). La duración del almacenamiento depende de uno o más factores tales como los reactivos particulares utilizados, la forma de los reactivos almacenados (p. ej., húmedos o secos), las dimensiones y materiales utilizados para formar el sustrato y la o las capas de cubierta, el método de adherir el sustrato y la o las capas de cubierta y de como el casete es tratado o almacenado como un todo.

Como se ilustra en la realización ejemplar mostrada en las FIGS. 5 y 6, los canales 206 y 207 pueden no estar en comunicación fluida entre sí hasta que el conector fluido 220 es acoplado al casete 20. En otras palabras, los dos canales, en algunas realizaciones, no están en comunicación fluida entre sí antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el casete. En particular, como se ilustra, el canal 222 sustancialmente en forma de U del conector 220 puede conectar fluidamente el primer 206 y el segundo canal 207 de manera que los reactivos en el segundo canal 207 puedan pasar a través del canal 22 en forma de U y moverse selectivamente en las zonas 209 de medición en el primer canal 206. En otras realizaciones, los dos canales 206 y 207 están en comunicación fluida entre sí antes del primer uso y/o antes de la introducción de una muestra en el casete, pero el conector fluido conecta además los dos canales (p. ej., para formar un sistema de circuito cerrado) en el primer uso.

En algunas realizaciones, un casete descrito en este documento puede incluir uno o más canales microfluídicos, aunque dichos casetes no están limitados a sistemas microfluídicos y pueden relacionarse con otros tipos de sistemas fluidicos. "Microfluídico", como se usa en este documento, se refiere a un casete, dispositivo, aparato o sistema que incluye al menos un canal de fluidos que tiene una dimensión máxima de la sección transversal de menos de 1 mm, y una relación de longitud a la dimensión más grande de la sección transversal de al menos 3:1. Un "canal microfluídico", como se usa en este documento, es un canal que reúne estos criterios.

La "dimensión de la sección transversal" (p. ej., un diámetro) del canal se mide en la dirección perpendicular a la dirección del flujo de fluido. La mayor parte de los canales de fluidos en los componentes de casetes descritos en este documento tienen dimensiones máximas de la sección transversal de menos que 2 mm y, en algunos casos, menos que 1 mm. En un conjunto de realizaciones, todos los canales de fluido de un casete son microfluídicos, o tienen una dimensión de la sección transversal de no más que 2 mm o 1 mm. En otro conjunto de realizaciones, la dimensión máxima de la sección transversal del o de los canales es menor que 500 micrómetros, menor que 200 micrómetros, menor que 100 micrómetros, menor que 50 micrómetros o menor que 25 micrómetros. En algunos casos, las dimensiones del canal pueden ser escogidas de manera que el fluido es capaz de fluir libremente a través del artículo o sustrato. Las dimensiones del canal también pueden ser escogidas, por ejemplo, para permitir un cierto caudal volumétrico o lineal de fluido en el canal. Por supuesto, el número de canales y la forma de los canales se pueden variar mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica. En algunos casos, se puede utilizar más de un canal o capilar.

Un canal puede incluir una característica sobre o en un artículo (p. ej., un casete) que al menos dirige parcialmente el flujo de un fluido. El canal puede tener cualquier forma adecuada de la sección transversal (circular, ovalada, triangular, irregular, cuadrada o rectangular o similares) y puede estar cubierto o descubierto. En realizaciones donde está completamente cubierto, al menos una porción del canal puede tener una sección transversal que está completamente encerrada, o el canal completo puede estar completamente encerrado a lo largo de su longitud total con la excepción de su(s) entrada(s) o salida(s). Un canal también puede tener una relación de aspecto (longitud a dimensión media de la sección transversal) de al menos 2:1, más típicamente al menos 3:1, 5:1 ó 10:1 o más.

Los casetes descritos en este documento pueden incluir canales o segmentos de canales posicionados en uno o dos lados del casete. En algunos casos, los canales se forman en una superficie del casete. Los segmentos del canal pueden estar conectados por un canal intermedio que pasa a través del casete. En algunas realizaciones, los segmentos de los canales son utilizados para almacenar reactivos en el dispositivo antes del primer uso por un usuario final. La geometría específica de los segmentos de los canales y las posiciones de los segmentos de los canales en los casetes pueden permitir que los reactivos en los fluidos sean almacenados durante períodos extensos de tiempo sin mezclar, aún durante la rutina de manipular los casetes, tal como, por ejemplo, durante el transporte de los casetes y cuando los casetes son sometidos a sacudidas o vibración física.

En ciertas realizaciones, un casete incluye elementos ópticos que son fabricados en un lado de un casete

opuesto a una serie de canales fluidicos. Se utiliza un "elemento óptico" para referirse a una característica formada o posicionada sobre o en un artículo o casete que se proporciona y utiliza para cambiar la dirección (p. ej., vía reflexión o refracción), el foco, la polarización, y/u otra propiedad de incidencia de la radiación electromagnética con respecto a la incidencia de la luz en el artículo o casete en ausencia del elemento. Por ejemplo, un elemento óptico puede comprender una lente (p. ej., cóncava o convexa), un espejo, una rejilla, un surco u otra característica formada o posicionada en o sobre un casete. Sin embargo, un casete en sí mismo que no tenga una característica única no constituiría un elemento óptico, incluso aunque una o más propiedades de la luz incidente puedan cambiar al interactuar con el casete. Los elementos ópticos pueden guiar la luz incidente que pasa a través del casete de manera que la mayor parte de la luz se dispersa lejos de áreas específicas del casete, tales como porciones intermedias entre los canales fluidicos. Disminuyendo la cantidad de luz incidente en esas porciones intermedias, la cantidad de ruido en una señal de detección puede ser disminuida al utilizar ciertos sistemas de detección óptica. En algunas realizaciones, los elementos ópticos comprenden surcos triangulares formados sobre o en una superficie del casete. El ángulo de inclinación de los surcos triangulares puede escogerse de manera que la luz incidente normal a la superficie del casete es redirigida a un ángulo dependiente de los índices de refracción del medio externo (p. ej., aire) y el material del casete. En algunas realizaciones, uno o más elementos ópticos son posicionados entre segmentos adyacentes de una región serpenteante de una zona de medición.

Un casete puede ser fabricado de cualquier material adecuado para formar un canal. Ejemplos no limitantes de materiales incluyen polímeros (p. ej., polietileno, poliestireno, poli(metacrilato de metilo), policarbonato, poli(dimetilsiloxano), PTFE, PET y un copolímero de ciclo-olefinas), vidrio, cuarzo, y silicio. El material que forma el casete y cualquier componente asociado (p. ej., una cubierta) puede ser duro o flexible. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente el material o los materiales adecuados basándose en, p. ej., su rigidez, su inactividad a (p. ej., libertad de degradación por) un fluido que va a pasar a su través, su robustez a una temperatura a la cual se debe usar un dispositivo particular, su transparencia/opacidad a luz (p. ej., en las regiones ultravioleta y visible), y/o el método utilizado para fabricar características en el material. Por ejemplo, para artículos moldeados por inyección u otros artículos extruidos, el material utilizado puede incluir un material termoplástico (p. ej., polipropileno, policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, nilón 6), un elastómero (p. ej., poliisopreno, isobuteno-isopreno, nitrilo, neopreno, etileno-propileno, hypalon®, silicona), un material termoestable (p. ej., resinas epoxi, poliésteres no saturados, resinas fenólicas) o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el material y las dimensiones (p. ej., el espesor), de un casete y/o cubierta son escogidos de manera que son sustancialmente impermeables al vapor de agua. Por ejemplo, un casete diseñado para almacenar uno o más fluidos en el mismo antes del primer uso puede incluir una cubierta que comprende un material conocido para proporcionar una alta barrera al vapor, tal como una lámina de metal, ciertos polímeros, ciertas cerámicas y combinaciones de los mismos. En otros casos, el material es escogido basándose, al menos en parte, con la forma y/o configuración del casete. Por ejemplo, ciertos materiales pueden ser utilizados para formar dispositivos planos mientras que otros materiales son más adecuados para formar dispositivos que son curvos o de forma irregular.

En algunos casos, un casete está compuesto por una combinación de dos o más materiales, tales como los enumerados anteriormente. Por ejemplo, los canales del casete pueden ser formados de poliestireno u otros polímeros (p. ej., mediante moldeado por inyección) y para sellar los canales puede utilizarse una cinta biocompatible. La cinta o el material flexible biocompatible puede incluir un material conocido para mejorar las propiedades barrera al vapor (p. ej., una lámina de metal, polímeros u otros materiales conocidos por tener altas barreras al vapor), y puede permitir opcionalmente el acceso a entradas y salidas perforando la cinta. Para sellar un canal o porciones de un canal microfluídico, o para unir múltiples capas de un dispositivo, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de adhesivos, el uso de cintas adhesivas, el pegado, el ligado, el laminado de materiales, o mediante métodos mecánicos (p. ej., sujeción, mecanismos de ajuste a presión, etc.) se pueden usar una variedad de métodos.

En algunos casos, un casete comprende una combinación de dos o más capas separadas (o casetes) montadas juntas. En capas separadas (o casetes) se pueden incluir redes independientes de canales (tales como las secciones 71 y 77 de la FIG. 1A), las cuales pueden incluir opcionalmente reactivos almacenados en las mismas antes del primer uso. Las capas separadas pueden montarse juntas mediante cualquier medio adecuado, tal como mediante los métodos descritos en este documento, para formar un solo casete. En algunas realizaciones, dos o más redes de canales se conectan de manera fluidica en el primer uso, p. ej., mediante el uso de un conector fluidico. En otras realizaciones, dos o más redes de canales se conectan de manera fluidica antes del primer uso.

Un casete descrito en este documento puede tener cualquier volumen adecuado para llevar a cabo un análisis, tal como una reacción química y/o biológica u otro proceso. El volumen completo de un casete incluye, por ejemplo, cualquier área de almacenamiento de reactivos, zonas de medición, regiones de contención de líquidos, áreas de residuos, así como cualquier conector de fluidos, y canales fluidicos asociados con los mismos. En algunas realizaciones, se utilizan pequeñas cantidades de reactivos y muestras y el volumen total del dispositivo fluidico es, por ejemplo, menos que 10 mL, 5 mL, 1 mL, 500 µL, 250 µL, 100 µL, 50 µL, 25 µL,

10 μL , 5 μL , o 1 μL .

Un casete descrito en este documento puede ser portátil y, en algunas realizaciones, de mano. La longitud y/o anchura del casete puede ser por ejemplo, menos que o igual a 20 cm, 15 cm, 10 cm, 8 cm, 6 cm, o 5 cm. El espesor del casete puede ser, por ejemplo, menos que o igual a 5 cm, 3 cm, 2 cm, 1 cm, 8 mm, 5 mm, 3 mm, 2 mm, o 1 mm. Ventajosamente, los dispositivos portátiles pueden ser adecuados para uso en las configuraciones para pruebas en el punto de atención al paciente.

Se debe entender que los casetes y sus respectivos componentes descritos en este documento son ejemplares y que se pueden utilizar otras configuraciones y/o tipos de casetes y componentes con los sistemas y métodos descritos en este documento.

Los métodos y sistemas descritos en este documento pueden implicar una variedad de diferentes tipos de análisis, y pueden ser utilizados 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 implica unión. En los casetes descritos en este documento pueden ocurrir diferentes tipos de unión. La unión puede implicar la interacción entre un par correspondiente de moléculas que exhiben afinidad o capacidad de unión mutua, unión o interacción típicamente específica o no específica, que incluye interacciones bioquímicas, fisiológicas y/o farmacéuticas. La unión biológica define un tipo de interacción que ocurre entre pares de moléculas que incluyen proteínas, ácidos nucleicos, glicoproteínas, carbohidratos, hormonas y similares. Ejemplos específicos incluyen anticuerpo/antígeno, anticuerpo/hapteno, enzima/sustrato, enzima/inhibidor, enzima/cofactor, proteína de unión/sustrato, proteína portadora/sustrato, lectinas/carbohidrato, receptor/hormona, receptor/efector, cadenas complementarias de ácido nucleico, proteína/represor de ácido nucleico/inductor, ligando/receptor de la superficie celular, virus/ligando, etc. La unión también puede ocurrir entre proteínas u otros componentes y células. Además, los dispositivos descritos en este documento pueden ser utilizados para otros análisis de fluidos (los cuales pueden o no implicar unión y/o reacciones) tales como la detección de componentes, concentración, etc.

En algunos casos, una reacción (o ensayo) heterogénea puede ocurrir en un casete; por ejemplo, una pareja de unión puede ser asociada con una superficie de un canal, y la pareja de unión complementaria puede estar presente en la fase de fluido. También se pueden realizar otros ensayos en fase sólida que implican reacción de afinidad entre proteínas u otras bio-moléculas (p. ej., ADN, ARN, carbohidratos), o moléculas que no se encuentran en la naturaleza. Ejemplos no limitantes de reacciones típicas que pueden ser realizadas en un casete incluyen reacciones químicas, reacciones enzimáticas, inmuno-reacciones (p. ej., antígeno-anticuerpo) y reacciones basadas en células.

Ejemplos no limitantes de analitos que pueden ser determinados (p. ej., detectados) utilizando casetes descritos en este documento incluyen proteínas específicas, virus, hormonas, drogas, ácidos nucleicos y polisacáridos; específicamente anticuerpos, p. ej., inmunoglobulinas IgD, IgG, IgM, o IgA a HTLV-I, HIV, Hepatitis A, B y no A/no B, sarampión, rubéola, parvovirus humano B19, paperas, Malaria, Varicela, o Leucemia; hormonas humanas y animales, p. ej., hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina (T4), hormona luteinizante (LH), hormonas folículo estimulantes (FSH), testosterona, progesterona, gonadotropina coriónica humana, estradiol; otras proteínas o péptidos, p. ej., troponina I, proteína c-reactiva, mioglobina, proteína natriurético cerebral, antígeno específico de la próstata (PSA), PSA-libre, PSA-complejado, pro-PSA, EPCA-2, PCADM-1, ABCA5, hK2, beta-MSP (PSP94), AZGP1, Anexina A3, PSCA, PSMA, JM27, PAP; fármacos, p. ej., paracetamol o teofilina; marcadores de ácidos nucleicos, p. ej., PCA3, TMPRS-ERG; polisacáridos tales como antígenos de la superficie celular para la tipificación del tejido HLA y material de la pared celular bacteriana. Los compuestos químicos que pueden ser detectados incluyen explosivos tales como TNT, agentes nerviosos y compuestos medioambientales peligrosos tales como bifenilos policlorados (PCB), dioxinas, hidrocarburos y MTBE. Los fluidos de muestra típicos incluyen fluidos fisiológicos tales como sangre total humana o animal, suero sanguíneo, semen, lágrimas, orina, sudor, saliva, fluido cerebro espinal, secreciones vaginales; fluidos in vitro utilizados en investigación o fluidos ambientales tales como líquidos acuosos sospechosos de estar contaminados por el analito.

En algunas realizaciones, uno o más reactivos que pueden ser utilizados para determinar un analito de una muestra (p. ej., una pareja de unión del analito a determinar) son almacenados en un canal o cámara de un casete antes del primer uso con el fin de realizar una prueba o ensayo específico. En los casos donde se está analizando un antígeno, la pareja de unión asociada con una superficie de un canal microfluídico puede ser un anticuerpo o aptámero correspondiente. Si un anticuerpo es el analito, entonces un antígeno o aptámero apropiado puede ser la pareja de unión asociada con la superficie. Cuando se está determinado el estado de una enfermedad puede ser preferido poner el antígeno en la superficie y analizar un anticuerpo que ha sido producido en el sujeto. Tales anticuerpos pueden incluir, por ejemplo, anticuerpos de HIV.

En algunas realizaciones, un casete es adaptado y dispuesto para realizar un análisis que implica acumular 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 luz en una o más longitudes de onda. Un material opaco no se limita a refractar luz, sino que, por ejemplo, reduce la cantidad de transmisión a través del material absorbiendo o reflejando la luz. Diferentes materiales opacos o diferentes cantidades de un material opaco pueden permitir la transmitancia de menos que por ejemplo, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 ó 1 por ciento de la luz que ilumina el material opaco.

5 Ejemplos de materiales opacos incluyen capas moleculares de metales (p. ej., de metal elemental), capas cerámicas, capas poliméricas y capas de una sustancia opaca (p. ej., de un colorante). El material opaco puede, en algunos casos, ser un metal que puede ser depositado sin electricidad. Estos metales pueden incluir, por ejemplo, plata, cobre, níquel, cobalto, paladio y platino.

10 Un material opaco que forma un canal puede incluir una serie de partículas independientes discontinuas que juntas forman una capa opaca, pero en una realización, es un material continuo que toma generalmente una forma plana. El material opaco puede tener una dimensión (p. ej., una anchura de longitud) de, por ejemplo, superior o igual a 1 micrómetro, superior o igual a 5 micrómetros, superior a 10 micrómetros, superior o igual a 25 micrómetros, o superior o igual a 50 micrómetros. En algunos casos, el material opaco se extiende a
15 través de la anchura del canal (p. ej., una zona de medición) que contiene el material opaco. La capa opaca puede tener un espesor de, por ejemplo, menos que o igual a 10 micrómetros, menos que o igual a 5 micrómetros, menos que o igual a 1 micrómetro, menos que o igual a 100 nanómetros, o menos que o igual a 10 nanómetros. Incluso a estos pequeños espesores se puede obtener un cambio detectable en la transmitancia. La capa opaca puede proporcionar un aumento en la sensibilidad del ensayo cuando se compara
20 con técnicas que no forman una capa opaca.

En un conjunto de realizaciones, un casete descrito en este documento es utilizado para realizar un inmunoensayo (p. ej., para IgG o PSA de ser humano) y, opcionalmente, utiliza un realce de plata para la
25 amplificación de la señal. En dicho inmunoensayo, después de la entrega de una muestra que contiene IgG de ser humano a un sitio de reacción o región de análisis, puede ocurrir una unión entre la IgG de ser humano y la IgG anti-humana. Uno o más reactivos, los cuales pueden ser opcionalmente almacenados en un canal del dispositivo antes del uso, pueden entonces fluir sobre este complejo par de unión. Uno de los reactivos almacenados puede incluir una solución de coloide metálico (p. ej., un anticuerpo conjugado con oro) que se
30 une específicamente al antígeno a ser detectado (p. ej., IgG de ser humano). Este coloide metálico puede proporcionar una superficie catalítica para la deposición de un material opaco, tal como una capa de metal (p. ej., plata), en una superficie de la región de análisis. La capa de metal puede ser formada utilizando un sistema de dos componentes: un precursor de metal (p. ej., una solución de sales de plata) y un agente reductor (p. ej., hidroquinona, clorohidroquinona, pirogalol, metol, 4-minofenol y fenidona), los cuales pueden ser
opcionalmente almacenados en diferentes canales antes del uso.

35 Cuando un diferencial de presión positiva o negativa es aplicado al sistema, la sal de plata y las soluciones reductoras pueden fusionarse en la intersección de un canal, donde se mezclan (p. ej., debido a la difusión) en un canal, y luego fluyen sobre la región de análisis. Por lo 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 resultar en la
40 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 que interfiere con la transmitancia de la luz en una o más longitudes de onda. Una capa opaca que se forma en el canal puede ser detectada ópticamente, por ejemplo, midiendo la reducción de la transmitancia de la luz a través de una porción de la región de análisis (p. ej., una región del canal de serpentina) en comparación con una porción de un área
45 que no incluya el anticuerpo o el antígeno. De manera alternativa, se puede obtener una señal midiendo la variación de la transmitancia de la luz en función del tiempo, cuando se está formando una película en una región de análisis. La capa opaca puede proporcionar un incremento en la sensibilidad del ensayo cuando se compara con técnicas que no forman una capa opaca. Adicionalmente, para permitir la detección de una señal mediante un detector pueden usarse varios procesos químicos de amplificación que producen señales ópticas
50 (p. ej., absorbancia, fluorescencia, quimioluminiscencia de brillo o destello, electroquimioluminiscencia), señales eléctricas (p. ej., resistencia o conductividad de estructuras metálicas creadas por un proceso sin electricidad) o señales magnéticas (p. ej., perlas magnéticas).

Varios tipos de fluidos pueden ser utilizados con los casetes descritos en este documento. Como se describe
55 en este documento, los fluidos pueden ser introducidos en el casete en el primer uso, y/o almacenados en el casete antes del primer uso. Los fluidos incluyen líquidos tales como disolventes, soluciones o suspensiones. Los fluidos también incluyen gases o mezclas de gases. Cuando en un casete están contenidos múltiples fluidos, los fluidos pueden estar separados por otro fluido que es preferible y sustancialmente inmisible en cada uno de los dos primeros fluidos. Por ejemplo, si un canal contiene dos diferentes soluciones acuosas, un
60 tapón de separación de un tercer fluido puede ser sustancialmente inmisible en ambas soluciones acuosas. Cuando las soluciones acuosas se deben mantener separadas, los fluidos sustancialmente inmiscibles que pueden ser utilizados como separadores pueden incluir gases tales como aire o nitrógeno, o fluidos hidrófobos que son sustancialmente inmiscibles con los fluidos acuosos. Los fluidos también pueden ser escogidos basándose, al menos en parte, en la reactividad de los fluidos con los fluidos adyacentes. Por ejemplo, en
65 algunas realizaciones puede utilizarse un gas inerte tal como nitrógeno y puede ayudar a conservar y/o estabilizar cualquier fluido adyacente. Un ejemplo de un líquido sustancialmente inmisible para separar

soluciones acuosas es perfluorodecalina. La elección de un fluido separador puede hacerse basándose también en otros factores, que incluyen cualquier efecto que el fluido separador pueda tener sobre la tensión superficial de los tapones de fluidos adyacentes. Puede ser preferible maximizar la tensión superficial en cualquier tapón de fluido para promover la retención del tapón de fluido como una unidad única continua bajo condiciones ambientales variables, tales como vibración, sacudidas y variaciones de temperatura. Los fluidos separadores también pueden ser inertes a un sitio de reacción (p. ej., una zona de medición) al cual se suministrarán los fluidos. Por ejemplo, si un sitio de reacción incluye una pareja de unión biológica, un fluido separador, tal como aire o nitrógeno, puede tener poco o ningún efecto en la pareja de unión. El uso de un gas (p. ej., aire) como un fluido separador también puede proporcionar espacio para la expansión en un canal de un dispositivo

5
10

fluido donde los líquidos contenidos en el dispositivo se expanden o contraen debido a cambios tales como la temperatura (incluyendo congelamiento) o variaciones de la presión.

Como se describe en este documento, en algunas realizaciones un casete puede ser configurado para operar con un analizador. Por ejemplo, el casete mostrado en forma ilustrativa en la FIG. 5 puede tener una superficie de leva a lo largo de una porción lateral del casete. En esta realización particular, la superficie de leva incluye una muesca 230 formada en un extremo del casete. El otro extremo del casete incluye una superficie 232 curva. Esta superficie de leva del casete puede ser configurada para interactuar con un analizador de muestras de manera que el analizador pueda detectar la presencia del casete en la carcasa del analizador y/o posicionar el casete en el analizador.

La FIG. 7 muestra un ejemplo de un analizador 301 que puede ser configurado para recibir un casete. El analizador puede incluir una fuente 40 de flujo de fluido (p. ej., sistema de control de presión) la cual puede estar conectada de manera fluida a los canales 206, 207, 222 (p. ej., de la FIG. 6) 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 fluido puede ser configurada para mover una muestra y/o reactivo inicialmente desde el canal 222 sustancialmente en forma de U hacia el primer canal 206. La fuente 40 de flujo de fluido también puede ser utilizada para mover los reactivos en el segundo canal 207 a través el canal 222 sustancialmente en forma de U y hacia el primer canal 206. Después que la muestra y los reactivos pasan a través de las zonas de medición 209 y son analizadas, la fuente 40 de flujo de fluido puede ser configurada para mover los fluidos en el material absorbente 217 del casete 200. En una realización, la fuente de flujo de fluido es un sistema de vacío. Sin embargo, se debe entender que se pueden utilizar otras fuentes de flujo de fluido, tales como válvulas, bombas, y/u otros componentes.

15
20
25
30

El analizador 301 puede ser utilizado en una variedad de formas para procesar y analizar una muestra situada en el analizador. En una realización particular, una vez que el componente mecánico configurado para interconectarse con el casete indica que el casete 20 está debidamente cargado en el analizador 301, el lector de identificación lee e identifica información asociada con el casete 20. El analizador 301 puede ser configurado para comparar la información con los datos almacenados en un sistema de control para asegurar que tiene información de calibración para esta muestra en particular (tal como una curva de calibración o valores esperados para cualquier medición realizada durante un ensayo). En el caso de que el analizador no tenga la debida información de calibración, el analizador puede emitir una solicitud al usuario para subir la información específica necesitada. Esta información puede ser cargada utilizando, por ejemplo, el mismo lector de identificación que lee la información del casete. También podría ser cargada utilizando un lector de identificación separado o por algún otro método. El analizador también puede ser configurado para revisar la fecha de expiración de la información asociada con el casete y cancelar el análisis si ha pasado la fecha de expiración.

35
40
45

En una realización, una vez que el analizador ha determinado que el casete puede ser analizado, una fuente de flujo de fluido, tal como un colector de vacío, puede ser configurada para entrar en contacto con el casete para asegurar un cierre hermético a los fluidos alrededor de un puerto de vacío y puertos de venteo del casete. En una realización, un sistema óptico puede tomar mediciones iniciales para obtener lecturas de referencia. Dichas lecturas de referencia pueden ser tomadas con fuentes de luz (p. ej., 82, 86 de la FIG. 7) tanto activadas como desactivadas.

50

Para iniciar el movimiento de la muestra, la fuente 40 de flujo de fluido (p. ej., un sistema de vacío) puede ser activada, lo cual puede cambiar fácilmente la presión en los canales 206, 207 (p. ej., reducirla a aproximadamente -30 kPa). Esta reducción de presión en el canal puede dirigir la muestra al canal 206 y a través de cada una de las zonas 209A-209D de medición (véase la FIG. 6). Después que la muestra alcanza la zona 209D final de medición, la muestra puede continuar fluyendo hacia la región 217 de contención de líquido.

55
60

En una realización particular, el analizador 301 microfluídico de muestras es utilizado para medir el nivel de un antígeno prostático específico (PSA) en una muestra de sangre. En esta realización, pueden ser utilizadas cuatro zonas 209A-209D de medición 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 Bovino) de manera que pocas o ninguna proteína de la muestra de sangre se adhieren a las paredes de la

65

zona 209 de medición (excepto por, quizás, alguna unión no específica que puede ser eliminada por lavado). Esta primera zona de medición puede actuar como un control negativo.

En una segunda zona 209 de medición, las paredes del canal 206 pueden estar revestidas con una gran cantidad predeterminada de un antígeno prostático específico (PSA) para actuar como un control alto o positivo. Debido a que la muestra de sangre pasa a través de la segunda zona 209 de medición, pocas o ninguna de las proteínas PSA de la sangre puede unirse a las paredes del canal. Los anticuerpos señal conjugados con oro en la muestra pueden ser disueltos desde el interior del tubo conector 222 fluido o se pueden hacer fluir desde cualquier otra ubicación adecuada. Puede que estos anticuerpos no estén aún unidos al PSA en la muestra y, por tanto, se pueden unir 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 pueden estar revestidas con una pequeña cantidad predeterminada de PSA para que actúe como un control bajo. Ya que la muestra de sangre fluye a través de esta zona 209 de medición, ninguna de las proteínas PSA en la muestra se une a la pared del canal. Los anticuerpos señal conjugados con oro en la muestra pueden ser disueltos desde el interior del tubo conector fluido 222 (los cuales 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 que actúen como un control bajo.

En una cuarta zona 209 de medición, las paredes del canal 206 pueden estar revestidas con el anticuerpo de captura, un anticuerpo anti-PSA, el cual se une a un epítipo diferente en la proteína PSA que el anticuerpo señal conjugado con oro. Ya 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 en una forma que es proporcional a la concentración de esas proteínas en la sangre. Así, en una realización, las primeras tres zonas 209 de medición pueden actuar como controles y la cuarta zona 209 de medición puede realmente analizar la muestra.

En algunos casos, las mediciones de una región que analiza la muestra (p. ej., la cuarta zona de medición descrita anteriormente) pueden ser utilizadas 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 ser utilizada para identificar, por ejemplo, si durante el análisis está ocurriendo un Efecto Gancho de Alta Dosis, es decir, cuando una concentración muy alta de analito da una lectura artificialmente baja.

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 analizan la muestra. Las zonas de medición adicionales pueden ser utilizadas para medir analitos adicionales de manera que el sistema pueda realizar múltiples ensayos simultáneamente con una sola muestra.

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

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

Donde:

I = Intensidad de luz transmitida a través de una zona de medición en un momento dado en el tiempo.

I_d = Intensidad de luz transmitida a través de una zona de medición con la fuente de luz apagada

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

y

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

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

Como se describe en este documento, se puede utilizar una variedad de métodos para controlar el flujo de fluido en un casete, que incluyen el uso de bombas, vacío, válvulas y otros componentes asociados con un

analizador. En algunos casos, el control de fluido también puede ser realizado, al menos en parte, por uno o más componentes en el casete, tal como utilizando una válvula posicionada en el casete, o el uso de fluidos específicos y configuraciones de los canales con el casete. En un conjunto de realizaciones, el control de flujo de fluido puede ser obtenido basándose, al menos en parte, en la influencia de la geometría del canal y la viscosidad de uno o más fluidos (los cuales pueden estar almacenados) dentro del casete.

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 de constricción del flujo y una región de no constricción. 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 de constricción del flujo. Cuando el fluido de alta viscosidad fluye desde la región de no constricción a la región de constricción del flujo, los caudales de los fluidos disminuyen sustancialmente, ya que los caudales, en algunos sistemas, son influenciados por los fluidos de alta viscosidad que fluyen en el área de la sección transversal más pequeña del sistema (p. ej., la región de constricción del flujo). Esto provoca que el fluido de baja viscosidad fluya a un segundo caudal más lento que su caudal original, p. ej., al mismo caudal al cual el fluido de alta viscosidad fluye en la región de constricción del flujo.

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

Por consiguiente, mediante el diseño de sistemas microfluídicos con regiones de constricción de flujo posicionadas en ubicaciones particulares y escogiendo viscosidades apropiadas de fluidos, se puede hacer que un fluido acelere o desacelere en diferentes ubicaciones en el sistema sin el uso de válvulas y/o sin control externo. Además, la longitud de las porciones del canal puede escogerse para permitir que un fluido permanezca en un área particular del sistema durante un cierto período de tiempo. Dichos sistemas son particularmente útiles para realizar ensayos químicos y/o biológicos, así como otras aplicaciones en las cuales la cadencia de los reactivos es importante.

Cualquier fuente adecuada de flujo de fluido puede ser utilizada para promover o mantener el flujo de fluido en un sistema o casete microfluídico descrito en este documento. En algunos casos, la fuente de flujo de fluido es parte de un analizador microfluídico de muestras. Una fuente de flujo de fluidos puede ser configurada para presurizar un canal en un casete para mover una muestra a través del canal. En una realización ilustrativa, la fuente de flujo de fluido es un sistema al vacío e incluye una fuente o bomba de vacío, dos depósitos a vacío los cuales pueden estar separados por un regulador de vacío y un colector para proporcionar una conexión fluida entre los depósitos a vacío y el casete. El colector también puede incluir una o más conexiones de fluidos a uno o más puertos en el casete. Por ejemplo, el colector puede proporcionar una conexión fluida entre un puerto y una válvula (tal como una válvula solenoide). La apertura y el cierre de esta válvula puede controlar donde puede entrar aire en el casete, sirviendo así como una válvula de venteo en ciertas realizaciones.

Como se mencionó anteriormente, en una realización, la fuente de vacío es una bomba, tal como una bomba de diafragma accionada con un solenoide. En otras realizaciones, el flujo de fluido puede ser conducido/controlado por medio del uso de otros tipos de bombas o fuentes de flujo de fluido. Por ejemplo, en una realización, una bomba de jeringa puede ser utilizada para crear un vacío empujando el émbolo de la jeringa en una dirección hacia afuera. En otras realizaciones, se aplica una presión positiva a una o más entradas del casete para proporcionar una fuente de flujo de fluido.

En algunas realizaciones, el flujo de fluido ocurre mientras se aplica una caída de presión (es decir, ΔP) sustancialmente constante distinta de cero a través de una entrada y una salida de un casete. En un conjunto de realizaciones, se realiza un completo análisis mientras se aplica una caída de presión (es decir, ΔP) sustancialmente constante distinta de cero a través de una entrada y una salida de un casete. Se puede, por ejemplo, lograr una caída de presión sustancialmente constante distinta de cero aplicando una presión positiva en la entrada o una presión reducida (p. ej., vacío) en la salida. En algunos casos, se logra una caída de presión sustancialmente constante distinta de cero mientras el flujo de fluido no ocurre predominantemente por fuerzas capilares y/o sin el uso de válvulas de accionamiento (p. ej., sin cambiar el área de la sección transversal de un canal de una trayectoria de fluido del casete). En algunas realizaciones, esencialmente durante el análisis

completo realizado en el casete, puede estar presente una caída de presión sustancialmente constante distinta de cero a través, por ejemplo, de una entrada a una zona de medición (la cual puede estar conectada a un conector fluido) y una salida aguas abajo de la zona de medición (p. ej., una salida aguas abajo de una región de contención de líquidos), respectivamente.

5

En una realización, la fuente de vacío está configurada para presurizar un canal hasta aproximadamente -60 kPa (aproximadamente 2/3 de atmósferas). En otra realización, la fuente de vacío está configurada para presurizar un canal hasta aproximadamente -30 kPa. En ciertas 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.

10

Como se mencionó anteriormente, en una realización se pueden proporcionar dos depósitos de vacío. La bomba puede ser puesta en marcha de manera que el primer depósito puede ser presurizado a aproximadamente -60 kPa. Un regulador posicionado entre los depósitos puede asegurar que el segundo depósito sólo puede ser presurizado a una presión diferente, por ejemplo, aproximadamente -30 kPa. Este regulador puede mantener la presión de un depósito a -30 kPa (o a otra presión adecuada) siempre que el otro depósito se mantenga en un cierto intervalo de presiones, p. ej., entre -60 kPa y -30 kPa. Los sensores de presión pueden monitorizar la presión en cada depósito. Si la presión en el primer depósito alcanza un punto de consigna (por ejemplo, aproximadamente -40 kPa), la bomba puede ser accionada para disminuir la presión en el primer depósito. El segundo depósito puede ser configurado para detectar cualquier fuga en el sistema global de vacío. Opcionalmente, el sistema de vacío puede incluir un filtro acoplado a los depósitos. Una válvula solenoide puede servir como válvula de venteo conectada a un puerto a través del colector.

15

20

En ciertas realizaciones, una vez que el casete es posicionado en un analizador, una fuente de flujo de fluido que es una parte del analizador puede ser acoplada al casete para asegurar una conexión firme al fluido. Por ejemplo, el casete puede incluir un puerto configurado para acoplar un canal del casete con la fuente de fluido y, opcionalmente, a otro canal del casete. En una realización, se posicionan juntas o juntas tóricas alrededor del puerto y se puede posicionar un solenoide lineal alrededor de las juntas tóricas para presionar y sellar las juntas tóricas contra el cuerpo del casete. Puede posicionarse un adaptador del colector entre el solenoide lineal y el colector, y pueden proporcionarse resortes pasivos de retorno alrededor del colector para expulsar el colector del cuerpo del casete cuando el solenoide no está cargado. En una realización, múltiples puertos en el casete pueden tener una interfaz con el colector. Por ejemplo, además de un puerto para insertar y/o eliminar reactivos, el casete también puede incluir uno o más puertos de venteo y/o de mezcla. La interfaz entre cada puerto y el colector puede ser independiente (p. ej., puede no haber conexión fluidica dentro del colector).

25

30

35

En una realización, cuando la fuente de flujo de fluido es activada, uno o más canales en el casete pueden ser presurizados, (p. ej., a aproximadamente -30 kPa) lo cual puede conducir los fluidos dentro del canal (p. ej., tanto las muestras de fluido como los reactivos) hacia la salida. En una realización, la cual incluye un puerto de venteo y un puerto de mezcla, inicialmente se puede abrir una válvula de venteo conectada a un puerto de venteo a través del conector lo cual puede permitir que todos los reactivos se muevan aguas abajo del puerto de mezcla hacia la salida, pero no causará que los reactivos aguas arriba del puerto de mezcla se muevan. Una vez que la válvula de venteo se cierra, los reactivos aguas arriba del puerto de mezcla se pueden mover hacia un puerto de mezcla y luego hacia la salida. Por ejemplo, los fluidos pueden ser almacenados en serie en un canal aguas arriba del puerto de mezcla, y después de cerrar una válvula de venteo posicionada a lo largo del canal, los fluidos pueden fluir secuencialmente hacia la salida del canal. En algunos casos, los fluidos pueden ser almacenados en canales separados, canales que se cruzan, y después de cerrar una válvula de venteo los fluidos fluirán juntos hacia un punto de intersección. Este conjunto de realizaciones puede ser utilizado, por ejemplo, para mezclar de manera controlada los fluidos en la medida que fluyen juntos. La cadencia de entrega y el volumen del fluido entregado pueden ser controlados, por ejemplo, por el tiempo de accionamiento de la válvula de venteo.

40

45

50

Ventajosamente, las válvulas de venteo pueden ser operadas sin constreñir la sección transversal del canal microfluidico en el cual operan, como podría ocurrir con ciertas válvulas en la técnica anterior. Tal modo de operación puede ser efectivo para impedir fugas a través de la válvula. Además, debido a que se pueden utilizar válvulas de venteo, algunos sistemas y métodos descritos en este documento no requieren el uso de ciertas válvulas internas, las cuales pueden ser problemáticas debido a, por ejemplo, su alto costo, complejidad de fabricación, fragilidad, limitada compatibilidad con sistemas mixtos de gas y líquido, y/o poca fiabilidad en sistemas microfluidicos.

55

60

Debe entenderse que mientras que se describen válvulas de venteo, otros tipos de mecanismos de válvulas pueden ser utilizados con los sistemas y métodos descritos en este documento. Ejemplos no limitantes de un mecanismo de válvula que puede ser asociado operativamente con una válvula incluye una válvula de diafragma, de bola, de compuerta, de mariposa, de globo, de aguja, de pinza o de asiento. El mecanismo de la válvula puede ser accionado por cualquier medio adecuado, incluyendo un solenoide, un motor, a mano, por accionamiento electrónico o por presión hidráulica/neumática.

65

Como se mencionó previamente, todos los líquidos en el casete (p. ej., muestra y reactivos) pueden moverse al área de contención de líquidos la cual puede incluir un material absorbente. En una realización, el material absorbente absorbe sólo líquidos de manera que los gases puedan fluir fuera del casete a través de la salida.

Se pueden utilizar una variedad de técnicas de determinación (p. ej., medición, cuantificación, detección y calificación) para, p. ej., analizar un componente de la muestra u otro componente o condición asociada con un sistema o casete microfluídico descrito en este documento. Las técnicas de determinación pueden incluir técnicas basadas en parámetros ópticos tales como la transmisión de la luz, la absorbancia de la luz, la dispersión de la luz, la reflexión de la luz y técnicas visuales. Las técnicas de determinación también pueden incluir técnicas de luminiscencia tales como fotoluminiscencia (p. ej., fluorescencia), quimioluminiscencia, bioluminiscencia y/o electroquimioluminiscencia. En otras realizaciones, las técnicas de determinación pueden medir la conductividad o la resistencia. Como tal, un analizador puede ser configurado para incluir tales sistemas y otros sistemas de detección adecuados.

Diferentes técnicas de detección óptica proporcionan varias opciones para determinar los resultados de una reacción (p. ej., un ensayo). En algunas realizaciones, la medición de la transmisión o de la absorbancia significa que la luz puede ser detectada en la misma longitud de onda a la cual es emitida desde una fuente de luz. Aunque la fuente de luz puede ser una fuente de banda estrecha que emite a una longitud de onda única también puede ser una fuente de espectro amplio, que emite sobre un intervalo de longitud de ondas, ya que muchos materiales opacos pueden bloquear efectivamente un amplio intervalo de longitudes de onda. En algunas realizaciones, un sistema puede ser operado con un mínimo de dispositivos ópticos (p. ej., un detector óptico simplificado). Por ejemplo, el dispositivo determinante puede no tener un fotomultiplicador, puede no tener un selector de longitud de onda tal como una rejilla, prisma, o filtro, puede no tener un dispositivo para dirigir o colimar luz tal como un colimador, o puede no tener dispositivos ópticos de aumento (p. ej., lentes). La eliminación o reducción de estas características puede dar lugar a un dispositivo menos caro, más robusto.

En un conjunto de realizaciones, se posiciona un sistema óptico en la carcasa de un analizador. Como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 7, un sistema óptico 80 incluye al menos una primera fuente 82 de luz y un detector 84 espaciado de la primera fuente de luz. La primera fuente 82 de luz puede ser configurada para pasar luz a través de una primera zona de medición del casete 20 cuando el casete es insertado en el analizador 301. El primer detector 84 puede ser posicionado opuesto a la primera fuente 82 de luz para detectar la cantidad de luz que pasa a través de la primera zona de medición del casete. En una realización particular, el sistema óptico incluye diez fuentes de luz y diez detectores. Se debe apreciar que en otras realizaciones, el número de fuentes de luz y detectores puede variar ya que la invención no es tan limitada. Como se describe en este documento, el casete puede incluir una pluralidad de zonas de medición y el casete puede ser posicionado en el analizador de manera que cada zona de medición se alinee con una fuente de luz y su correspondiente detector. En algunas realizaciones, la fuente de luz incluye una apertura óptica la cual puede ayudar a dirigir la luz desde la fuente de luz a una región particular en la zona de medición del casete.

En una realización, las fuentes de luz son diodos emisores de luz (LED) o diodos láser. Por ejemplo, se puede utilizar un diodo láser rojo del semiconductor InGaAlP que emita a 654 nm. También pueden ser utilizadas otras fuentes de luz. La fuente de luz puede estar posicionada en un nido o carcasa. El nido o carcasa puede incluir una estrecha apertura o tubo delgado que puede ayudar a colimar la luz. Las fuentes de luz pueden ser posicionadas por encima de donde se inserta el casete en el analizador de manera que la fuente de luz brille sobre la superficie superior del casete. También son posibles otras configuraciones adecuadas de la fuente de luz con respecto al casete.

Debe apreciarse que la longitud de onda de las fuentes de luz puede variar ya que la invención no es tan limitada. Por ejemplo, en una realización, la longitud de onda de la fuente de luz es aproximadamente 670 nm y, en otra realización, la longitud de onda de la fuente de luz es 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 de medición del casete recibe una longitud de onda de luz diferente. En una realización particular, cuando se mide el hematocrito o la hemoglobina se puede usar un intervalo de longitudes de onda isobéticas entre aproximadamente 590 nm y aproximadamente 805 nm para al menos una de las zonas de medición.

Como se mencionó, un detector 84 puede estar espaciado de y posicionado bajo una fuente de luz para detectar la cantidad de luz que pasa a través del casete. En una realización, uno o más detectores son fotodetectores (p. ej., fotodiodos). En ciertas realizaciones, el fotodetector puede ser 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 óptico integrado (IC) que incluye un fotodiodo que tiene una sensibilidad máxima a 700 nm, un amplificador y un regulador de voltaje. El detector puede estar posicionado en un nido o carcasa que puede incluir una estrecha apertura o tubo delgado para asegurar que solo se mide en el detector luz desde el centro de la zona de medición. Como se describe con mayor detalle más adelante, si la fuente de luz es modulada con pulsos, el fotodetector puede incluir un filtro para eliminar el efecto de luz que no está en la frecuencia seleccionada. Cuando se detectan al mismo tiempo señales múltiples y vecinas, la fuente de luz utilizada para

cada zona de medición (p. ej., región de detección) puede ser modulada a una frecuencia suficientemente diferente de la de la fuente de luz vecina. En esta configuración, cada detector puede ser configurado (p. ej., usando software) para seleccionar su fuente de luz atribuida, evitando así interferir luz de pares ópticos vecinos.

- 5 Como se describe en este documento, un casete puede incluir una zona de medición que incluye un canal serpenteante configurado y dispuesto para alinearse con un detector de manera que al alinearse el detector puede medir una sola señal a través de más de un segmento adyacente del canal serpenteante. En algunas realizaciones, el detector es capaz de detectar una señal en al menos una porción del área del canal serpenteante y a través de más de un segmento del canal serpenteante de manera que una primera porción
- 10 de la señal, medida de un primer segmento del canal serpenteante, es similar a una segunda porción de la señal, medida de un segundo segmento del canal serpenteante. En dichas realizaciones, debido a que la señal está presente como una parte de más de un segmento del canal serpenteante, no hay ninguna necesidad de una alineación precisa entre el detector y la zona de medición.
- 15 El posicionamiento del detector sobre la zona de medición (p. ej., una región serpenteante) sin necesidad de precisión es una ventaja, ya que no se requieren equipos externos (y posiblemente costosos), tales como microscopios, lentes, y etapas de alineación (aunque pueden utilizarse en ciertas realizaciones). En su lugar, la alineación puede ser realizada por métodos de bajo costo que no requieren necesariamente una etapa de alineación activa o separada por el usuario. Por ejemplo, en una realización, un casete que comprende una
- 20 región serpenteante puede colocarse en una ranura de un analizador descrito en este documento (p. ej., en una cavidad que tenga la misma forma o similar que el casete), y la zona de medición puede ser automáticamente situada en un haz de luz del detector. Posibles causas de desalineación causadas por, por ejemplo, variaciones de casete a casete, la ubicación exacta del casete en la ranura y el uso normal del casete, pueden ser insignificantes en comparación con las dimensiones de la zona de medición. Como resultado, la
- 25 región serpenteante se puede quedar en el haz de luz y la detección no es interrumpida debido a estas variaciones.

- El detector puede detectar una señal en toda, o en una porción de, una zona de medición (que, p. ej., incluye una región serpenteante). En otras palabras, pueden usarse diferentes cantidades de la región serpenteante
- 30 como una ruta de detección óptica. Por ejemplo, el detector puede detectar una señal en al menos 15% de la zona de medición, al menos 20% de la zona de medición, al menos 25% de la zona de medición, en al menos 50% de la zona de medición, o en al menos 75% de la zona de medición (pero menos que 100% de la zona de medición). El área en la cual la zona de medición es utilizada como una vía de detección óptica también puede depender de, por ejemplo, la opacidad del material con el que se fabrica el canal (p. ej., si todo, o una
- 35 porción, del canal es transparente), la cantidad de material no transparente que puede cubrir una porción del canal (p. ej., por medio del uso de una cubierta protectora) y/o el tamaño del detector y la zona de medición.

- En una realización, una señal producida por una reacción realizada en el casete es homogénea en toda la zona de medición (p. ej., en toda una región del canal serpenteante). Esto es, la zona de medición (p. ej., una
- 40 región del canal serpenteante) puede permitir la producción y/o detección de una señal única, homogénea, en dicha región al llevar a cabo una reacción química y/o biológica (y, p. ej., en la detección por un detector). Antes de llevar a cabo una reacción en la región del canal serpenteante, el canal serpenteante puede incluir, por ejemplo, una sola especie (y concentración de especies) a ser detectada/determinada. Las especies pueden estar adsorbidas a una superficie del canal serpenteante. En otra realización, la señal puede ser homogénea
- 45 sólo en porciones de la región serpenteante, y uno o más detectores pueden detectar diferentes señales en 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 ser utilizada para detectar/determinar una especie diferente. Se debe entender que mientras se describen las regiones serpenteantes, también pueden ser utilizadas las zonas de medición que no incluyen regiones serpenteantes.

- 50 El solicitante ha reconocido que la cantidad de luz transmitida a través de una zona de medición del casete puede ser utilizada para determinar información no sólo sobre la muestra, sino también sobre procesos específicos que ocurren en el sistema fluido del casete (p. ej., mezcla de reactivos, caudal, etc.). En algunos casos, la medición de luz a través de una región puede ser utilizada como retroalimentación para controlar el
- 55 flujo de fluido en el sistema, como se describe en este documento.

- En algunos casos se determina la densidad óptica de un fluido. Se debe reconocer que un líquido transparente (tal como el agua) puede permitir que una gran cantidad de luz sea transmitida de la fuente de luz a través de la zona de medición y a un detector. El aire en la zona de medición puede llevar a menos luz transmitida a
- 60 través de la zona de medición porque se puede dispersar más luz en el canal en comparación a cuando está presente un líquido transparente. Cuando una muestra de sangre está en una zona de medición, una cantidad significativamente menor de luz puede pasar a través del detector debido a la dispersión de luz por las células sanguíneas y también debido a la absorbancia. En una realización, la plata se asocia con un componente de muestra unido a una superficie en la zona de medición y cuando la plata se acumula en la zona de medición,
- 65 menos y menos luz es transmitida a través de la zona de medición.

Es sabido que medir la cantidad de luz que se detecta en cada detector permite al usuario determinar qué reactivos están en una zona de medición particular en un momento particular en el tiempo. También es sabido que midiendo la cantidad de luz que se detecta con cada detector, es posible medir la cantidad de plata depositada en cada zona de medición. Esta cantidad puede corresponder a la cantidad de analito capturado durante una reacción, la cual puede así proporcionar una medición de la concentración de analito en la muestra.

Como se describe en este documento, el solicitante ha reconocido que se puede utilizar un sistema óptico por una variedad de razones de control de calidad. En primer lugar, el tiempo que tarda una muestra en alcanzar una zona de medición donde el sistema óptico detecta la luz que pasa a través de la zona de medición puede ser utilizado para determinar si hay fuga u obstrucción en el sistema. Asimismo, cuando se espera que la muestra tenga un cierto volumen, por ejemplo, aproximadamente 10 microlitros, hay un tiempo de flujo esperado el cual estaría asociado a que la muestra pase a través de los canales y zonas de medición. Si la muestra cae fuera del tiempo de flujo esperado, puede ser una indicación de que no hay suficiente muestra para llevar a cabo el análisis y/o que se cargó el tipo incorrecto de muestra en el analizador. Adicionalmente, puede determinarse un intervalo esperado de resultados basándose en el tipo de muestra (p. ej., suero, sangre, orina, etc.) y si la muestra está fuera del intervalo esperado puede ser una indicación de un error.

En una realización, un sistema óptico incluye una pluralidad de fuentes de luz y una pluralidad de detectores correspondientes. En una realización, una primera fuente de luz es adyacente a una segunda fuente de luz, donde la primera fuente de luz está configurada para que pase luz a través de una primera zona de medición de un casete y la segunda fuente de luz está configurada para que pase luz a través de una segunda zona de medición del casete. En una realización, las fuentes de luz están configuradas de manera que la segunda fuente de luz no está activada a menos que la primera fuente de luz esté desactivada. El solicitante ha reconocido que algo de luz de la fuente de luz puede propagarse a un detector adyacente y puede afectar a 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 también están midiendo la cantidad de luz que pasa a través de la primera y segunda zonas de medición del casete al mismo tiempo, lo que puede llevar a mediciones inexactas.

Así, en un conjunto de realizaciones, la pluralidad de fuentes de luz está configurada para activar secuencialmente con solo una fuente de luz activada a la vez. El detector correspondiente para la fuente de luz activada es por tanto solo detectando la cantidad de luz que pasa a través de la correspondiente zona de medición. En una realización particular, las fuentes de luz están configuradas para que cada una se active durante un corto período de tiempo (p. ej., al menos aproximadamente 500, 250, 100 ó 50 microsegundos, o en algunas realizaciones, menos que o igual a aproximadamente 500, 250, 100 ó 50 microsegundos), y luego una fuente de luz adyacente está configurada para activarse por un marco similar de tiempo. La activación durante 100 microsegundos corresponde a una frecuencia de 10 kHz. En una realización, para pulsar la luz y medir la cantidad de luz detectada en cada detector correspondiente cada 500, 250, 100 ó 50 microsegundos se utiliza un convertidor analógico a digital multiplexado. Pulsar la luz de esta manera puede ayudar a evitar que la luz difusa que pasa a través de una zona de medición altere la cantidad de luz detectada que pasa a través de una zona de medición adyacente.

Aunque puede haber algunos beneficios asociados pulsando las fuentes de luz de la manera descrita anteriormente, se debe reconocer que la invención no está tan limitada y que pueden ser posibles otras disposiciones, tales como cuando múltiples fuentes de luz pueden ser activadas al mismo tiempo. Por ejemplo, en una realización, las fuentes de luz que no están directamente adyacentes a la otra pueden ser activadas sustancialmente de manera simultánea.

En una realización, un analizador incluye un sistema regulador de la temperatura posicionado en la carcasa el cual puede ser configurado para regular la temperatura en el analizador. Para ciertos análisis de muestras, la muestra puede necesitar ser mantenida en un cierto intervalo de temperaturas. Por ejemplo, en una realización, es deseable mantener la temperatura en el analizador a aproximadamente 37 °C. En consecuencia, en una realización, el sistema regulador de temperatura incluye un calentador configurado para calentar el casete. En una realización, el calentador es un calentador resistivo el cual puede estar posicionado en la parte inferior de donde se sitúa el casete en el analizador. En una realización, el sistema regulador de la temperatura, también incluye un termistor para medir la temperatura del casete y se puede proporcionar un circuito controlador para controlar la temperatura.

En una realización, el flujo pasivo de aire en el analizador puede actuar para enfriar el aire en el analizador si fuera necesario. Opcionalmente, se puede proporcionar un ventilador (no mostrado) dentro del analizador para bajar la temperatura dentro del analizador. En algunas realizaciones, el sistema regulador de la temperatura puede incluir calentadores y/o enfriadores termoelectrónicos Peltier dentro del analizador.

En ciertas realizaciones, un sistema de identificación que incluye uno o más identificadores es utilizado y está asociado con uno o más componentes o materiales asociados con un casete y/o analizador. Los "identificadores", como se describe con mayor detalle más adelante, pueden ellos mismos ser "codificados con"

información (esto es, llevar o contener información, tal como mediante el uso de un dispositivo portador, de almacenamiento, generador o transportador de información tal como una etiqueta o código de barras de identificación de radiofrecuencia (RFID)) acerca del componente que incluye el identificador, o pueden ellos mismos no ser codificados con información sobre el componente, sino que más bien pueden solo estar asociados con información que puede estar contenida en, por ejemplo, una base de datos en un computador o en un medio legible por un computador (p. ej., información sobre un usuario y/o muestra a ser analizada). En el último caso, la detección de tal identificador puede desencadenar la recuperación y uso de la información asociada de la base de datos.

Los identificadores “codificados con” información sobre un componente no necesitan necesariamente ser codificados con un conjunto completo de información sobre el componente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un identificador puede ser codificado con información simplemente suficiente para permitir una identificación única del casete (p. ej., en relación a un nº de serie, nº de pieza, etc.), mientras que información adicional en relación al casete (p. ej., tipo, uso (p. ej., tipo de ensayo), propiedad, ubicación, posición, conectividad, contenidos, etc.) puede ser almacenada remotamente y estar sólo asociada con el identificador.

“Información sobre” o “información asociada con” un casete, material o componente, etc. es información con respecto 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 puede adicionalmente incluir información con respecto a la naturaleza, estado o composición del casete, material, componente o contenidos. “Información sobre” 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 sobre” o “información asociada con” un casete, material o componente o sus contenidos se pueden referir a información que indica el tipo o cual es el casete, material o componente o sus contenidos, donde está o debe estar ubicado, cómo es o debe estar 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 a ser realizados en el casete, información sobre si el casete ha sido utilizado/analizado, etc.

En un conjunto de realizaciones, un identificador está asociado con un casete y/o analizador descrito en este documento. En general, como se usa en este documento, el término “identificador” se refiere a un elemento capaz de proporcionar información sobre el casete y/o analizador (p. ej., información que incluye uno o más de identidad, ubicación, o posición/posicionamiento del casete y/o analizador o un componente de los mismos), con el cual el identificador está asociado o instalado en, o capaz de ser identificado o detectado y la identificación o detección del suceso que está asociado con información sobre el casete y/o analizador con el cual está asociado al identificador. Ejemplos no limitantes de identificadores que pueden ser utilizados en el contexto de la invención incluyen, entre otros, etiquetas de identificación de radiofrecuencias (RFID), códigos de barra, número de serie, etiquetas de colores, etiquetas fluorescentes u ópticas (p. ej., que utilizan puntos cuánticos), compuestos químicos, radioetiquetas, etiquetas magnéticas.

En una realización, un analizador puede incluir un lector de identificación posicionado dentro de la carcasa configurado para leer información sobre el casete. Cualquier lector de identificación adecuado que puede ser utilizado para leer información de un identificador. Ejemplos no limitantes de lectores de identificación incluyen, entre otros, lectores RFID, escáneres de códigos de barras, detectores químicos, cámaras, detectores de radiación, detectores de campos magnéticos o eléctricos. El método de detección/lectura y el tipo apropiado de detector de identificación depende del identificador particular utilizado y puede incluir, por ejemplo, toma de imágenes ópticas, excitación y detección fluorescente, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, secuenciación, hibridación, electroforesis, espectroscopía, microscopía, etc. En algunas realizaciones, los lectores de identificación pueden ser montados o incrustados previamente en ubicaciones específicas (p. ej., sobre o dentro de un casete y/o analizador).

En una realización, el lector de identificación es un lector RFID configurado para leer un identificador RFID asociado con el casete. Por ejemplo, en una realización, el analizador incluye un módulo y una antena RFID que están configurados para leer información del casete insertado en el analizador. En otra realización, el lector de identificación es un lector de código de barras configurado para leer un código de barras asociado con el casete. Una vez que el casete es insertado en el analizador, el lector de identificación puede leer la información del casete. El identificador en el casete puede incluir uno o más tipos de información tales como tipo de casete, tipo de análisis y/o ensayo a realizar, número de lote, información sobre si el casete ha sido utilizado y/o analizado, y otra información descrita en este documento. El lector también puede ser configurado para leer información proporcionada con un grupo de casetes, tal como una caja de casetes, tal como, pero sin limitarse a, información de calibración, fecha de caducidad y cualquier información adicional específica de ese lote. La información identificada puede ser opcionalmente entregada a un usuario, p. ej., para confirmar que se está realizando el casete y/o el tipo de ensayo correcto.

En algunos casos, el lector de identificación puede estar integrado con un sistema de control a través de rutas de comunicación. La comunicación entre los lectores de identificación y el sistema de control puede ocurrir a lo largo de una red cableada o puede ser transmitida de manera inalámbrica. En una realización, el sistema de control puede ser programado para reconocer un identificador específico (p. ej., de un casete asociado con información relacionada con un tipo de casete, fabricante, ensayo a ser realizado, etc.) que indica que el casete está adecuadamente conectado o insertado dentro de un tipo particular de analizador.

En una realización, el identificador de un casete está asociado con información predeterminada o programada contenida en una base de datos con respecto al uso del sistema o casete para un propósito, usuario o producto en particular, o con condiciones particulares de reacción, tipos de muestras, reactivos, usuarios y similares. Si se detecta una coincidencia incorrecta o un identificador ha sido desactivado, el proceso puede ser detenido o el sistema puede ser declarado no operable hasta que el usuario haya sido notificado, o a partir del reconocimiento por un usuario.

La información de o asociada con un identificador puede, en algunas realizaciones, ser almacenada, por ejemplo en la memoria de un computador o en un medio legible por un computador, para futuras referencias y propósitos de mantenimiento de registros. Por ejemplo, ciertos sistemas de control pueden utilizar información de o asociada con identificadores para identificar qué componentes (p. ej., casetes) o tipo de casetes fueron utilizados en un análisis en particular, la fecha, tiempo y duración de uso, las condiciones de uso, etc. Dicha información puede ser utilizada, por ejemplo, para determinar si uno o más componentes del analizador deben ser limpiados o reemplazados. Opcionalmente, un sistema de control u otro sistema adecuado podría generar un informe de la información recopilada, incluyendo información codificada por o asociada con los identificadores, que pueden ser utilizados para acreditar el cumplimiento con estándares regulatorios o verificación de control de calidad.

La información codificada o asociada con un identificador también puede ser utilizada, por ejemplo, para determinar si el componente asociado con el identificador (p. ej., 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 único de identidad. En este ejemplo, el software o el analizador del control del proceso no permitiría el inicio del sistema (p. ej., el sistema puede ser desactivado) si se detecta un código de identidad extraño o no coincidente (o sin código de identidad).

En ciertas realizaciones, la información obtenida de o asociada con un identificador puede ser utilizada para verificar la identidad de un cliente a quien se le ha vendido un casete y/o un analizador o para quien se debe realizar un proceso biológico, químico o farmacéutico. En algunos casos, la información obtenida de o asociada con un identificador es utilizada como parte de un proceso de recopilación de datos para solucionar un problema del sistema. El identificador también puede contener o estar asociado con información, tales como historias de lotes, proceso de montaje y diagramas de instrumentación (P y ID), historias de solución de problemas, entre otras. Solucionar los problemas de un sistema puede ser logrado, en algunos casos, a través de acceso remoto o incluir el uso de software de diagnóstico.

En una realización, un analizador incluye una interfaz de usuario, la cual puede estar posicionada en la carcasa y configurada para que un usuario ingrese información en el analizador de muestras. En una realización, la interfaz de usuario incluye una pantalla táctil. La pantalla táctil puede guiar a un usuario a través de la operación del analizador, proporcionando instrucciones de texto y/o gráficas para uso del analizador. La interfaz de usuario puede guiar al usuario para ingresar el nombre del paciente u otra fuente/número de identificación del paciente en el analizador. Cualquier información adecuada del paciente tal como el nombre, fecha de nacimiento, y/o número de identificación del paciente, puede ser ingresada en la interfaz de usuario de pantalla táctil para identificar al paciente. La interfaz de usuario puede indicar el tiempo restante para completar el análisis de la muestra.

En otra realización, la interfaz de usuario puede estar configurada de manera diferente, tal como con una pantalla LCD y un único botón de desplazamiento a través del menú. En otra realización, la interfaz de usuario puede simplemente incluir un botón de inicio para activar el analizador. En otras realizaciones, la interfaz de usuario de dispositivos separados independientes (tal como un teléfono inteligente o computador portátil) puede ser utilizada para interconectar con el analizador.

La FIG. 8 es un diagrama 300 de bloques que ilustra cómo un sistema 305 de control (véase la FIG. 7) puede estar asociado operativamente con una variedad de diferentes componentes de acuerdo con una realización. Los sistemas de control descritos en este documento pueden ser implementados en numerosas formas, tales como con hardware y firmware dedicados, utilizando un procesador que es programado utilizando un microcódigo o software para realizar las funciones enumeradas anteriormente o cualquier combinación adecuada de lo anterior. Un sistema de control puede controlar una o más operaciones de un solo análisis (p. ej., para una reacción biológica, bioquímica o química), o de múltiples (separados o interconectados) análisis. Como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 7, el sistema 305 de control puede estar posicionado en la carcasa 101 del analizador y puede ser configurado para comunicarse con el lector 60 de identificación, la

interfaz 200 de usuario, la fuente 40 de flujo de fluido, el sistema óptico 80 y/o el sistema regulador de la temperatura para analizar una muestra en el casete.

5 En una realización, el sistema de control incluye al menos dos procesadores, que incluyen un procesador en tiempo real que controla y monitoriza todos los subsistemas que interactúan directamente con el casete. En una realización, en un intervalo particular de tiempo (p. ej., cada 0.1 segundos), este procesador se comunica con un segundo procesador de mayor nivel el cual se comunica con el usuario a través de la interfaz de usuario y/o el subsistema de comunicación (que se trata más adelante) y dirige la operación del analizador (p. ej., determina cuando empezar a analizar una muestra e interpreta los resultados). En una realización, la
10 comunicación entre estos dos procesadores ocurre a través de un bus de comunicación en serie. Se debe apreciar que en otra realización, el analizador sólo puede incluir un procesador, o más de dos procesadores, ya que la invención no está tan limitada.

15 En una realización, el analizador es capaz de interconectar con dispositivos externos y puede, por ejemplo, incluir puertos de conexión con una o más unidades de comunicación externas. La comunicación externa se puede lograr, por ejemplo, vía comunicación USB. Por ejemplo, como se muestra de manera ilustrativa en la FIG. 8, el analizador puede generar los resultados de un análisis de una muestra a una impresora 400 USB, o a un computador 402. Además, el flujo de datos producido por el procesador en tiempo real puede ser enviado a un computador o a un dispositivo 404 de memoria USB. En algunas realizaciones, un computador también
20 puede ser capaz de controlar directamente el analizador a través de una conexión USB. Además, otros tipos de opciones de comunicación están disponibles ya que la presente invención no está limitada a este respecto. Por ejemplo, la comunicación 406 con el analizador vía Ethernet, Bluetooth y/o WI-FI puede ser establecida a través del procesador.

25 Los métodos de cálculo, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos de sistema descritos en este documento pueden ser implementados utilizando un sistema de control implementado en el computador, tal como las diversas realizaciones de sistemas implementados en el computador descritos más adelante. Los métodos, etapas, sistemas y elementos del sistema descritos en este documento no están limitados en su implementación a ningún sistema específico de computador descrito en este documento, ya que se pueden
30 utilizar otras diferentes máquinas.

El sistema de control implementado en el computador 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 parámetros operacionales del analizador de muestras, así como analizar y calcular valores,
35 como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, el sistema de control implementado en el computador puede enviar y recibir señales de referencia para establecer y/o controlar parámetros de operación del analizador de muestras y, opcionalmente, otros aparatos de sistema. En otras realizaciones, el sistema implementado en el computador puede ser separado de y/o situado remotamente con respecto al analizador de muestras y puede ser configurado para recibir datos de uno o más aparatos analizadores remotos de
40 muestras a través de medios indirectos y/o portátiles, tales como dispositivos portátiles de almacenamiento electrónico de datos, tales como discos magnéticos, o a través de comunicación a través de una red informática, como Internet o una intranet local.

45 Un sistema de control implementado en el computador puede incluir varios componentes y circuitos conocidos, que incluyen una unidad de procesamiento (es decir, un procesador), un sistema de memoria, dispositivos e interfaces de entrada y salida (p. ej., un mecanismo de interconexión), así como otros componentes, tales como un circuito de transporte (p. ej., uno o más buses), un subsistema de video y datos de audio de entrada/salida (I/O), hardware para efectos especiales, así como otros componentes y circuitos, como se describe más adelante con más detalle. Además, el sistema del computador puede ser un sistema
50 multiprocesador de computador o puede incluir múltiples computadores conectados en una red computacional.

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

Un procesador ejecuta típicamente un programa llamado sistema operativo, de los cuales los ejemplos son Windows NT, Windows 95 ó 98, UNIX, Linux, DOS, VMS, MacOS y OS8, los cuales controlan la ejecución de
60 otros programas computacionales y proporcionan programación, depuración, control de entrada/salida, contabilidad, compilación, asignación de almacenamiento, gestión de datos y de memoria, control de comunicación y servicios relacionados. El procesador y el sistema operativo juntos definen una plataforma computacional para la cual se escriben programas de aplicación en lenguajes de programación de alto nivel. El sistema de control implementado en el computador no está limitado a una plataforma computacional en
65 particular.

El sistema de control implementado en el computador puede incluir un sistema de memoria, el cual incluye típicamente un medio de grabación no volátil legible y grabable con un computador, del cual son ejemplos un disco magnético, un disco óptico, una memoria flash y cintas. Dicho medio de grabación puede ser desmontable, por ejemplo, un disco flexible, un CD de lectura/escritura o una memoria portable, o puede ser permanente, por ejemplo, un disco duro.

Dicho medio de grabación almacena señales, típicamente en forma binaria (es decir, una forma interpretada como una secuencia de uno y ceros). Un disco (p. ej., magnético u óptico) tiene varias pistas, en las cuales dichas señales pueden ser almacenadas, típicamente en forma binaria, es decir, una forma interpretada como una secuencia de unos y ceros. Dichas señales pueden definir un programa de software, p. ej., un programa de aplicación, para ser ejecutado por el microprocesador, o información para ser procesada por el programa de aplicación.

El sistema de memoria del sistema de control implementado en el computador también puede incluir un elemento de memoria tipo circuito integrado, el cual típicamente es una memoria volátil, de acceso aleatorio, tal como una memoria de acceso aleatorio dinámico (DRAM) o una memoria estática (SRAM). Típicamente, en operación, el procesador causa programas y datos para ser leídos desde un medio de grabación no volátil en el elemento de memoria tipo circuito integrado, el cual típicamente permite que el procesador tenga un acceso más rápido a las instrucciones y datos del programa que el medio de grabación no volátil.

El procesador generalmente manipula los datos en el elemento de memoria tipo circuito integrado de acuerdo con las instrucciones del programa y luego copia los datos manipulados al medio de grabación no volátil después que el procesamiento ha terminado. Se conocen una variedad de mecanismos para manejar el movimiento de datos entre el medio de grabación no volátil y el elemento de memoria tipo circuito integrado, y el sistema de control implementado en el computador que implementa los métodos, etapas, sistemas y elementos del sistema descritos anteriormente en relación con la FIG. 8 no está limitado a los mismos. El sistema de control implementado al computador no está limitado a un sistema de memoria en particular.

Al menos parte de dicho sistema de memoria descrito anteriormente puede ser utilizado para almacenar una o más estructuras de datos (p. ej., 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 tales estructuras de datos. Dicha base de datos puede ser cualquiera de una variedad 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 son organizados en unidades de datos separados por delimitantes, una base de datos relacional donde los datos son organizados en unidades de datos almacenados en tablas, una base de datos orientada a objetos donde los datos son organizados en unidades de datos almacenados como objetos, otro tipo de base de datos, o cualquier combinación de los mismos.

El sistema de control implementado en el computador puede incluir un subsistema I/O de datos de vídeo y audio. Una porción de audio del subsistema puede incluir un convertidor analógico a digital (A/D), el cual recibe información analógica de audio y la convierte en información digital. La información digital puede ser comprimida utilizando sistemas conocidos de compresión para almacenamiento en el disco duro para utilizar en otro momento. Una típica porción de vídeo del subsistema I/O puede incluir un compresor/descompresor de imágenes de vídeo, de los cuales muchos son conocidos en la técnica. Dichos compresores/descompresores convierten información analógica de vídeo en información digital comprimida, y viceversa. La información digital comprimida puede ser almacenada en un disco duro para ser utilizada más adelante.

El sistema de control implementado en el computador puede incluir uno o más dispositivos de salida. Ejemplos de dispositivos de salida incluyen una pantalla de tubo de rayos catódicos (CRT), pantallas de cristal líquido (LCD) y otros dispositivos de salida de vídeo, impresoras, dispositivos de comunicación tales como un módem o una interfaz de red, dispositivos de almacenamiento tales como un disco o una cinta, y dispositivos de salida de audio tales como un altavoz.

El sistema de control implementado en el computador también puede incluir uno o más dispositivos de entrada. Ejemplos de dispositivos de entrada incluyen un teclado, un teclado numérico, una bola de seguimiento, un ratón, un lápiz y una tableta, dispositivos de comunicación como los descritos anteriormente, y dispositivos de entrada de datos tales como dispositivos y sensores de captura de audio y vídeo. El sistema de control implementado en el computador no está limitado a los dispositivos de entrada o salida particulares descritos en este documento.

Se debe apreciar que para implementar varias realizaciones descritas en este documento pueden utilizarse uno o más de cualquier tipo de sistema de control implementado en el computador. Aspectos de la invención pueden ser implementados en software, hardware o firmware, o cualquier combinación de los mismos. El sistema de control implementado en el computador puede incluir hardware para propósitos especiales, especialmente programado, por ejemplo, un circuito integrado de aplicación específica (ASIC). Dicho hardware para propósitos especiales puede ser 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 el computador descrito anteriormente o como un componente independiente.

5 El sistema de control implementado en el computador y sus componentes pueden ser programable utilizando cualquiera de una variedad de uno o más lenguajes de programación computacional adecuados. Dichos lenguajes pueden incluir lenguajes de programación de procedimientos, por ejemplo, C, Pascal, Fortran, y BASIC, lenguajes orientados al objeto, por ejemplo, C++, Java y Eiffel y otros lenguajes, tales como un lenguaje de secuencia de comandos o incluso un lenguaje ensamblador.

10 Los métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos del sistema pueden ser implementados utilizando cualquiera de una variedad de lenguajes de programación adecuados, que incluyen lenguajes de programación de procedimientos, lenguajes de programación orientados al objeto, otros lenguajes y combinaciones de los mismos, los cuales pueden ser ejecutados por dicho sistema computacional. Dichos métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos del sistema pueden ser implementados como
15 módulos separados de un programa computacional, o pueden ser implementados individualmente como programas computacionales separados. Dichos módulos y programas pueden ser ejecutados en computadores separados.

Dichos métodos, etapas, simulaciones, algoritmos, sistemas y elementos del sistema, ya sea individualmente
20 o en combinación, pueden ser implementados como un producto de programa de computador incorporado tangiblemente como señales legibles por el computador en un medio legible por un computador, por ejemplo, un medio de grabación no volátil, un elemento de memoria tipo circuito integrado, o una combinación de los mismos. Para cada uno de dichos método, etapa, simulación, algoritmo, sistema o elemento del sistema, dicho producto de programa computacional puede comprender señales legibles por el computador incorporadas
25 tangiblemente en el medio legible por el computador que define instrucciones, por ejemplo, como parte de uno o más programas, que, como resultado de ser ejecutados por un computador, instruyen al computador para realizar el método, etapa, simulación, algoritmo, sistema o elemento del sistema.

Se debe apreciar que varias realizaciones pueden ser formadas con una o más de las características descritas
30 anteriormente. Los aspectos y características anteriores pueden ser empleados en cualquier combinación adecuada dado que la presente invención no está limitada a este respecto. Se debe también apreciar que los dibujos ilustran varios componentes y características que pueden ser incorporadas en varias realizaciones. Para simplificación, algunos de los dibujos pueden ilustrar más de una característica o componente opcional. Sin embargo, la invención no está limitada a las realizaciones específicas divulgadas en los dibujos. Se debe
35 reconocer que la invención abarca realizaciones que pueden incluir solo una porción de los componentes ilustrados en una cualquiera de las figuras de los dibujos, y/o también puede abarcar realizaciones que combinan componentes ilustrados en múltiples figuras diferentes de los dibujos.

Ejemplos

40 El siguiente ejemplo está destinado a ilustrar ciertas realizaciones de la presente invención, pero no ejemplifica el alcance completo de la invención.

Ejemplo 1

45 Este ejemplo describe el uso de un casete y analizador para realizar un ensayo para detectar PSA en una muestra depositando plata sin electricidad sobre partículas de oro que están asociadas con la muestra. La FIG. 9 incluye una ilustración esquemática de un sistema microfluídico 500 de un casete utilizado en este ejemplo. El casete tiene una forma similar al casete 20 mostrado en la FIG. 3. El sistema microfluídico utilizado en este
50 ejemplo es descrito en general en la Publicación Internacional de Patente N° WO2005/066613 (Solicitud Internacional de Patente n° de serie PCT/US2004/043585), presentada el 20 de diciembre de 2004 y titulada "Assay Device and Method".

El sistema microfluídico incluía zonas 510A-510D de medición, una región 512 de contención de residuos y
55 una salida 514. Las zonas de medición incluían un canal microfluídico de 50 micrómetros de profundidad y 120 micrómetros de ancho, con una longitud total de 175 mm. El sistema microfluídico también incluía un canal microfluídico 516 y ramas 518 y 520 del canal (con entradas 519 y 521, respectivamente). Las ramas 518 y 520 de los canales tenían 350 micrómetros de profundidad y 500 micrómetros de ancho. El canal 516 estaba formado de subcanales 515, los cuales tenían 350 micrómetros de profundidad y 500 micrómetros de ancho
60 situados en lados alternados del casete, conectados por orificios 517 de paso que tenían un diámetro de aproximadamente 500 micrómetros. Aunque la FIG. 9 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 tuvo una longitud total de 390 mm y las ramas 518 y 520 tenían 360 mm de larga cada una. Antes de sellar los canales, se adhirieron anticuerpos anti-PSA a una superficie del sistema microfluídico en un
65 segmento de la zona 510 de medición.

Antes del primer uso, el sistema microfluídico fue cargado con reactivos líquidos los cuales fueron almacenados en el casete. Una serie de 7 tapones 523 – 529 de lavado (con agua o solución amortiguadora del pH, aproximadamente 2 microlitros cada uno) fueron cargados utilizando una pipeta en los subcanales 515 del canal 516 utilizando los orificios pasantes. Cada uno de los tapones de lavado estaba separado por tapones de aire. El fluido 528, que contenía una solución de sal de plata, fue cargado en la ramificación del canal a través del puerto 519 utilizando una pipeta. El fluido 530, que contenía una solución de reducción, fue cargado en el canal 520 de ramificación a través del puerto 521. Cada uno de los líquidos mostrados en la FIG. 9 estaban separados de otros líquidos por tapones de aire. Los puertos 514, 519, 521, 536, 539 y 540 fueron sellados con una cinta adhesiva que podía ser fácilmente eliminada o perforada. Como tales, los líquidos fueron almacenados en el sistema microfluídico antes del primer uso.

En el primer uso, un usuario desprecintó los puertos 514, 519, 521, 536, 539 y 540 separando la cinta que cubría la apertura de los puertos por pelado. Se conectó a los puertos 539 y 540 un tubo 544 que contenía anticuerpos anti-PSA liofilizados etiquetados con oro coloidal y al cual se añadieron 10 microlitros de muestra de sangre (522). El tubo era parte de un conector de fluidos que tenía la forma y la configuración mostradas en la FIG. 3. Esto creó una conexión fluidica entre la zona 510 de medición y el canal 516, que de otro modo estarían desconectados y sin comunicación fluida entre sí antes del primer uso.

El casete que incluye el sistema microfluídico 500 fue insertado en una apertura de un analizador (p. ej., como se muestra en la FIG. 7). La carcasa del analizador incluía un brazo posicionado dentro de la carcasa que fue configurado para acoplarse a una superficie de leva en el casete. El brazo se extendía al menos parcialmente en la apertura de la carcasa de manera que a medida que el casete era insertado en la apertura, el brazo era empujado hacia fuera desde la apertura a una segunda posición que permitía que el casete entrara por la apertura. Una vez que el brazo se acopló hacia el interior de la superficie de leva del casete, el casete fue posicionado y retenido dentro de la carcasa del analizador, y la inclinación del resorte impidió que el casete se deslizara fuera del analizador. El analizador percibe la inserción del casete por medio de un sensor de posición.

Un lector de identificación (lector RFID) posicionado en la carcasa del analizador fue utilizado para leer una etiqueta RFID en el casete, la cual incluía información de identificación del lote. El analizador utilizó este identificador para hacer coincidir la información del lote (p. ej., calibración, información, fecha de caducidad del casete, verificación que el casete es nuevo, y el tipo de análisis/ensayo a ser realizado en el casete) almacenada en el analizador. Se pidió al usuario que ingresara información sobre el paciente (del cual se obtuvo la muestra) en el analizador utilizando la pantalla táctil. Después que la información acerca del casete fue verificada por el usuario, el sistema de control inició el análisis.

El sistema de control incluía instrucciones programadas para realizar el análisis. Para iniciar el análisis, se envió una señal a los dispositivos electrónicos que controlaban un sistema de vacío, el cual era una parte del analizador y se utilizó para proporcionar flujo de fluido. Un solenoide presionó un colector con juntas tóricas contra la superficie del casete. Un puerto en el colector selló (mediante una junta tórica) el puerto 536 del sistema microfluídico del casete. Este puerto del colector fue conectado por un tubo a una válvula solenoide simple (SMC V124A-6G-M5, no mostrada) que estaba abierta a la atmósfera. Un puerto de vacío separado en el colector selló (mediante una junta tórica) el puerto 514 del sistema microfluídico del casete. Se aplicó un vacío de aproximadamente -30 kPa al puerto 514. A lo largo del análisis, el canal que incluía la zona 510 de medición posicionada entre los puertos 540 y 514 tuvo una caída de presión sustancialmente constante distinta de cero de aproximadamente -30 kPa. La muestra 522 se hizo fluir en la dirección de la flecha 538 en 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 aproximadamente 7 – 8 minutos en pasar a través de la zona de medición, después de lo cual fue capturada en la región 512 de contención de residuos.

La iniciación del análisis también implicó que el sistema de control enviara una señal a los detectores ópticos, los cuales fueron posicionados adyacentes a cada una de las zonas 510 de medición, para iniciar la detección. Cada uno de los detectores asociados con las zonas de medición registró la transmisión de luz a través de los canales de las zonas de medición, como se muestra en un gráfico 600 ilustrado en la FIG. 10. A medida que la muestra pasaba 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 son convertidos en señales) que eran enviadas al sistema de control el cual comparaba las señales medidas con señales de referencia o valores preprogramados en el sistema de control. El sistema de control incluía un conjunto preprogramado de instrucciones para proporcionar retroalimentación al sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en la comparación de señales/valores.

En una primera zona 510-A de medición del dispositivo 500 de la FIG. 9, las paredes del canal de esta zona de medición fueron bloqueadas con una proteína bloqueadora (Albúmina de Suero Bovino) antes del primer uso (p. ej., 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 (salvo quizás por algunas uniones no específicas las

cuales fueron eliminadas por lavado). Esta primera zona de medición actuó como un control negativo.

En una segunda zona 510-B de medición, las paredes del canal de esta zona de medición fueron revestidas con una gran cantidad predeterminada de un antígeno prostático específico (PSA) antes del primer uso (p. ej., antes de sellar el dispositivo) para que actúe como un control alto o positivo. A medida que la muestra de sangre pasaba a través de la segunda zona 510-B de medición, pocas o ninguna de las proteínas PSA en la sangre se unieron a las paredes del canal. Puede que los anticuerpos señal conjugados con oro en la muestra aún no estén unidos al PSA en la muestra y, por tanto, se pueden unir al PSA en las paredes del canal para actuar como un control alto o control positivo.

En una tercera zona 510-C de medición, las paredes del canal de esta zona de medición estaban revestidas con una baja cantidad predeterminada de PSA antes del primer uso (p. ej., antes de sellar el dispositivo) para actuar 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 unió a la pared del canal. Los anticuerpos señal conjugados con oro en la muestra pueden unirse al PSA en las paredes del canal para actuar con un control bajo.

En una cuarta zona 510-D de medición, las paredes del canal de esta zona de medición fueron revestidas con el anticuerpo de captura, un anticuerpo anti-PSA, el cual se une a un epítipo diferente en la proteína PSA que el anticuerpo de señal de oro conjugado. Las paredes fueron revestidas antes del primer uso (p. ej., 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 unieron al anticuerpo anti-PSA en una forma que es proporcional a la concentración de estas proteínas en la sangre. Debido 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 inmunocomplejo emparedado.

Los fluidos 523 – 529 de lavado 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 pasaron a través de las zonas de medición, los componentes restantes no unidos de la muestra fueron eliminados por lavado. Cada tapón de lavado limpió los canales de las zonas de medición, proporcionando progresivamente una limpieza más completa. El último fluido 529 de lavado (agua) eliminó por lavado las sales que podían reaccionar con sales de plata (p. ej., cloruro, fosfato, azida).

Como se muestra en el gráfico ilustrado en la FIG. 10, mientras los fluidos de lavado estaban fluyendo a través de la zona de medición, cada uno de los detectores asociados con las zonas de medición midieron un patrón 620 de picos y valles. Los valles correspondieron a los tapones de lavado (los cuales son líquidos transparentes y por tanto proporcionan máxima transmisión de la luz). Los picos entre cada tapón representan el aire entre cada tapón de líquido transparente. Debido a que el ensayo incluyó 7 tapones de lavado, 7 valles y 7 picos están presentes en el gráfico 600. El primer valle 622 no es generalmente tan profundo como los otros valles 624 ya que el primer tapón de lavado frecuentemente captura células sanguíneas dejadas en el canal y, por tanto, no es completamente transparente.

El pico final de aire 628 es más largo que los picos anteriores porque no hubo tapones de lavado que seguir. A medida que el detector detecta la longitud de este pico de aire, una o más señales son enviadas al sistema de control el cual compara la longitud de tiempo de este pico con una señal de referencia o valor de entrada preestablecido que tiene una longitud particular. Si la longitud de tiempo del pico medido es lo suficientemente largo comparado con la señal de referencia, el sistema de control envía una señal a la válvula electrónica 536 de venteo para activar la válvula e iniciar la mezcla de los fluidos 528 y 530 (advírtase que la señal del pico de aire 628 puede ser combinada con una señal que indica ya sea 1) la intensidad del pico; 2) donde está posicionado este pico en función del tiempo, y/o 3) una o más señales que indican que ya han pasado una serie de picos 620 de intensidad particular. De esta manera, el sistema de control distingue los picos de aire 628 de otros picos de larga duración tales como el pico 610 de la muestra, p. ej., utilizando un patrón de señales).

Para iniciar la mezcla, el solenoide conectado mediante el colector al puerto 536 de venteo se cierra. Debido a que el vacío permanece y no puede entrar aire a través de la válvula 536 de venteo, el aire entra al dispositivo a través de los puertos 519 y 521 (los cuales están abiertos). Esto fuerza a que los dos fluidos 528 y 530 en los dos canales de almacenamiento aguas arriba de la válvula 536 de venteo se muevan sustancialmente de manera 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 aproximadamente 1×10^{-3} Pa.s. La relación de los volúmenes de los fluidos 528 y 530 fue 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 luego a la región 512 de contención de residuos. Después de un tiempo establecido (12 segundos), el analizador reabrió la válvula 536 de venteo de manera que el aire fluyó a través de la válvula 536 de venteo (en lugar de los puertos de venteo). Esto dejó parte del reactivo detrás en los canales 518 y 520 de almacenamiento aguas arriba en el dispositivo. Esto también resulta en un solo tapón de reactivo de amplificación mixto. Los 12 segundos de cierre de la válvula de venteo dan lugar a un tapón de

amplificación de aproximadamente 50 μL (en lugar de una cadencia simple, otra forma de activar la reapertura de la válvula de venteo sería detectar el reactivo de amplificación cuando entra primero en las zonas de medición.)

- 5 Debido a que el reactivo de amplificación mixto es estable durante solo unos pocos minutos (generalmente menos de 10 minutos), la mezcla se realizó en menos de un minuto antes del uso en la zona 510 de medición. El reactivo de amplificación es un líquido transparente, de manera que cuando entra en las zonas de medición, la densidad óptica está en su valor más bajo. A medida que el reactivo de amplificación pasaba a través de las zonas de medición, se depositaba plata en las partículas de oro capturadas para incrementar el tamaño de los coloides para amplificar la señal. (como se señaló anteriormente, las partículas de oro estaban presentes en las zonas de medición de control positivo bajo y alto y, en la medida que PSA estaba presente en la muestra, en la zona de medición del ensayo). La plata puede entonces depositarse encima de la plata ya depositada, dejando más y más plata depositada en las zonas de medición. Finalmente, 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 ensayo cuando la muestra no contiene ninguna de las proteínas objetivo, tales como PSA), no habrá ningún aumento (o será mínimo) de la densidad óptica. En una zona de medición con una significativa deposición de plata, la pendiente y el nivel final del patrón de incremento de la densidad óptica serán altos. El analizador monitoriza el patrón de esta densidad óptica durante la amplificación en el área de ensayo para determinar la concentración de analito en la muestra. En una versión del ensayo, el patrón es monitorizado en los primeros tres minutos de amplificación. Se registró la densidad óptica en cada una de las zonas de medición en función del tiempo y los resultados se muestran como curvas 640, 644, 642 y 646 en la FIG. 10. Estas curvas correspondieron a señales que fueron producidas en las zonas 510-A, 510-B, 510-C y 510-D de medición, respectivamente.

- Después de tres minutos de amplificación, el analizador detiene la prueba. No se registran más mediciones ópticas y el colector es desconectado del dispositivo. El resultado de la prueba se muestra en la pantalla del analizador y se comunica a una impresora, computador o cualquier salida que el usuario haya seleccionado.
- 30 El usuario puede eliminar el dispositivo del analizador y desecharlo. La muestra y todos los reactivos utilizados en el ensayo permanecen en el dispositivo. El analizador está listo para otra prueba.

- Se debe tener presente que el control de los caudales de los fluidos en el canal 516 y en la zona 510 de medición era importante cuando los fluidos fluían a través del sistema. Debido al área transversal relativamente pequeña de la zona de medición, sirvió como un cuello de botella que controlaba el caudal total a través del sistema. Cuando la zona de medición contenía líquidos, el caudal lineal de los fluidos en el canal 516 fue de aproximadamente 0.5 mm.s^{-1} . Los fluidos que fluían desde los canales 518 y 520 ramificados a un canal 516 principal podrían no haberse mezclado reproduciblemente a este caudal, ya que un fluido podría haber fluido más rápido que el otro, causando 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 canal 516 y los canales 518 y 520 ramificados fueron de aproximadamente 15 mm.s^{-1} . A este mayor caudal, los caudales en los canales 518 y 520 ramificados fueron iguales y reproducibles (cuando se cerró la válvula 536 de venteo), produciendo una mezcla reproducible. Por esta razón, la válvula conectada al puerto 536 no se cerró hasta que el fluido 542 pasó a través de la zona de medición a la región de contención de residuos. Como se señaló anteriormente, la determinación de cuando el fluido 542 ha salido de la zona 510 de medición fue realizada utilizando un detector óptico para medir la transmisión de la luz a través de parte de la zona 510 de medición en combinación con un sistema de retroalimentación.

- El sistema microfluídico mostrado en la FIG. 9 fue diseñado de manera que el volumen del canal entre la válvula 536 de venteo y la zona 510 de medición era mayor que el volumen esperado de la solución mixta de plata activada (es decir, la porción combinada de los fluidos 528 y 530 los cuales viajaron al canal 516 mientras la válvula 536 de venteo estaba cerrada). Esto aseguró que sustancialmente toda la mezcla se produjo a un caudal lineal relativamente alto (ya que en ese momento ningún líquido, y sólo aire, estaba presente en la zona 510 de medición), y antes que la solución activada alcanzara la zona de medición. Esta configuración ayudó a promover una mezcla reproducible e igual. Para el ensayo descrito en este ejemplo, era importante sostener un flujo de la mezcla de plata activada en la zona de medición durante unos pocos minutos (p. ej., 2 a 10 minutos).

- Este ejemplo muestra que el análisis de una muestra en un sistema microfluídico de un casete puede realizarse utilizando un analizador que controla el flujo de fluidos en el casete, y utilizando retroalimentación de una o más señales medidas para modular el flujo de fluido.

REIVINDICACIONES

1. Un método, que comprende:

- 5 iniciar la detección de fluidos en una primera zona de medición de un sistema microfluídico;
- detectar un primer y unos segundos fluidos en la primera zona de medición y formar una primera señal correspondiente al primer fluido y unas segundas señales correspondientes a los segundos fluidos, en donde el primer fluido es un fluido de muestra y los segundos fluidos son fluidos de lavado;
- 10 transmitir un primer patrón de señales a un sistema de control, primer patrón de señales que comprende un período de tiempo promedio entre la primera señal y las segundas señales y:
- 15 a) una intensidad de la primera señal;
- b) una duración de la primera señal; y/o
- c) una primera posición de la primera señal en el tiempo con respecto a la segunda posición de la primera señal en el tiempo;
- 20 comparar al menos el primer patrón de señales con un patrón de control preprogramado de señales o valores; y
- determinar si modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en el primer patrón de señales, en donde determinar si se debe modular el flujo de fluido en el sistema microfluídico comprende determinar si detener un análisis que se está realizando en el sistema microfluídico.
- 25

2. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- 30 a) detectar de forma continua o periódica el paso de cualquier fluido a través de la primera zona de medición; o
- b) detectar de forma continua o periódica el paso de fluidos a través de una segunda zona de medición del sistema microfluídico, en donde la primera y la segunda zona de medición están colocadas en serie una con respecto a la otra; en donde, opcionalmente, detectar el paso de fluidos a través de la primera y/o la segunda zona de medición comprende medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través del primer fluido y de los segundos fluidos; o
- 35 c) medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través del primer fluido en la primera zona de medición, en donde medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través del primer fluido proporciona la intensidad de la primera señal, y medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través de los segundos fluidos en la primera zona de medición, en donde medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través de los segundos fluidos proporciona una intensidad de las segundas señales, y en donde los segundos fluidos están separados por un fluido inmiscible; o
- 40 d) hacer pasar un tercer fluido a través de la primera zona de medición después de los segundos fluidos y medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través del tercer fluido en la primera zona de medición después de medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través de los segundos fluidos, en donde el tercer fluido tiene una densidad óptica similar a los segundos fluidos; y, opcionalmente, hacer pasar una serie de cuartos fluidos a través de la primera zona de medición después del tercer fluido y medir la transmitancia o la absorbancia de la luz a través de la serie de cuartos fluidos en la primera zona de medición después de medir la transmitancia o la absorbancia de luz a través del tercer fluido; o
- 45 e) aplicar un vacío sustancialmente constante en una salida del sistema microfluídico mientras el primer fluido y la serie de segundos fluidos fluyen hacia la zona de medición, en donde la salida está en comunicación fluida con la primera zona de medición.
- 50
- 55

3. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además transmitir una señal eléctrica desde el sistema de control a un componente del sistema microfluídico que puede modular el flujo de fluido como resultado de la etapa de transmisión.

60

4. Un método según la reivindicación 3, en donde:

- a) el componente del sistema microfluídico es una bomba o un vacío; o
- 65 b) en donde el componente del del sistema microfluídico es una válvula; o

c) el sistema microfluídico comprende un primer detector posicionado estadísticamente adyacente a la primera zona de medida durante la etapa de detección.

5 5. Un método según cualquier reivindicación anterior,:

a) que comprende contar una serie de señales que tienen cada una intensidad por encima o por debajo de un umbral de intensidad, y determinar si detener un análisis que se está realizando en el sistema microfluídico basándose, al menos en parte, en el número de señales que tienen la intensidad por encima o por debajo de la intensidad umbral; o

b) en donde la primera y las segundas señales están separadas por un período de tiempo.

15 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

a) el primer patrón de señales comprende una intensidad de la primera señal; en donde, opcionalmente, la intensidad de la primera señal comprende una intensidad promedio o máxima; o

20 b) la primera señal es indicativa de un componente depositado en la primera zona de medición procedente del primer fluido; en donde, opcionalmente, el componente es un metal; o

c) la primera señal comprende una intensidad en función del tiempo.

25 7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer patrón de señales comprende:

a) una intensidad y una duración de la primera señal; o

30 b) una intensidad y una posición de la primera señal en el tiempo con relación al tiempo de la etapa de iniciación; o

c) una intensidad de la primera señal.

35 8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde:

a) el primer y los segundos fluidos son inmiscibles entre sí; o

b) el primer y los segundos fluidos son miscibles entre sí; o

40 d) el primer y los segundos fluidos no contienen un componente de una reacción química y/o biológica.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

45 a) el primer fluido es un reactivo de amplificación; o

b) el primer fluido comprende sangre entera; o

c) el primer fluido es acuoso; o

50 d) el primer fluido es suero sanguíneo; o

e) el primer fluido es plasma sanguíneo.

55 10. Un método según la reivindicación 2, opción b) en combinación con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en donde la primera y segunda zonas de medición están situadas en serie.

60 11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende hacer pasar secuencialmente a lo largo de la primera zona de medición el primer fluido y los segundos fluidos, en donde el primer fluido y los segundos fluidos son inmiscibles entre sí, detectar una propiedad del primer fluido y formar una primera señal indicativa de la propiedad del primer fluido, transmitir la primera señal a un sistema de control, transmitir una señal desde el sistema de control a un componente del sistema microfluídico que puede detener un análisis, accionar el componente del sistema microfluídico que puede detener un análisis y detener un análisis aguas arriba de la primera zona de medición.

65 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

a) transmitir el primer patrón de señales a un sistema de control, primer patrón de señales que comprende un período de tiempo promedio entre la primera señal y las segundas señales y al menos dos de:

- 5 a) una intensidad de la primera señal;
 - b) una duración de la primera señal; y
 - c) una posición de la primera señal en el tiempo con respecto a una segunda posición en el tiempo o
- 10 b) transmitir el primer patrón de señales a un sistema de control, primer patrón de señales que comprende al menos una de:
- a) una intensidad de la segunda señal;
- 15 b) una duración de la segunda señal; y
- c) una primera posición de la segunda señal en el tiempo con respecto a una segunda posición de la segunda señal en el tiempo.

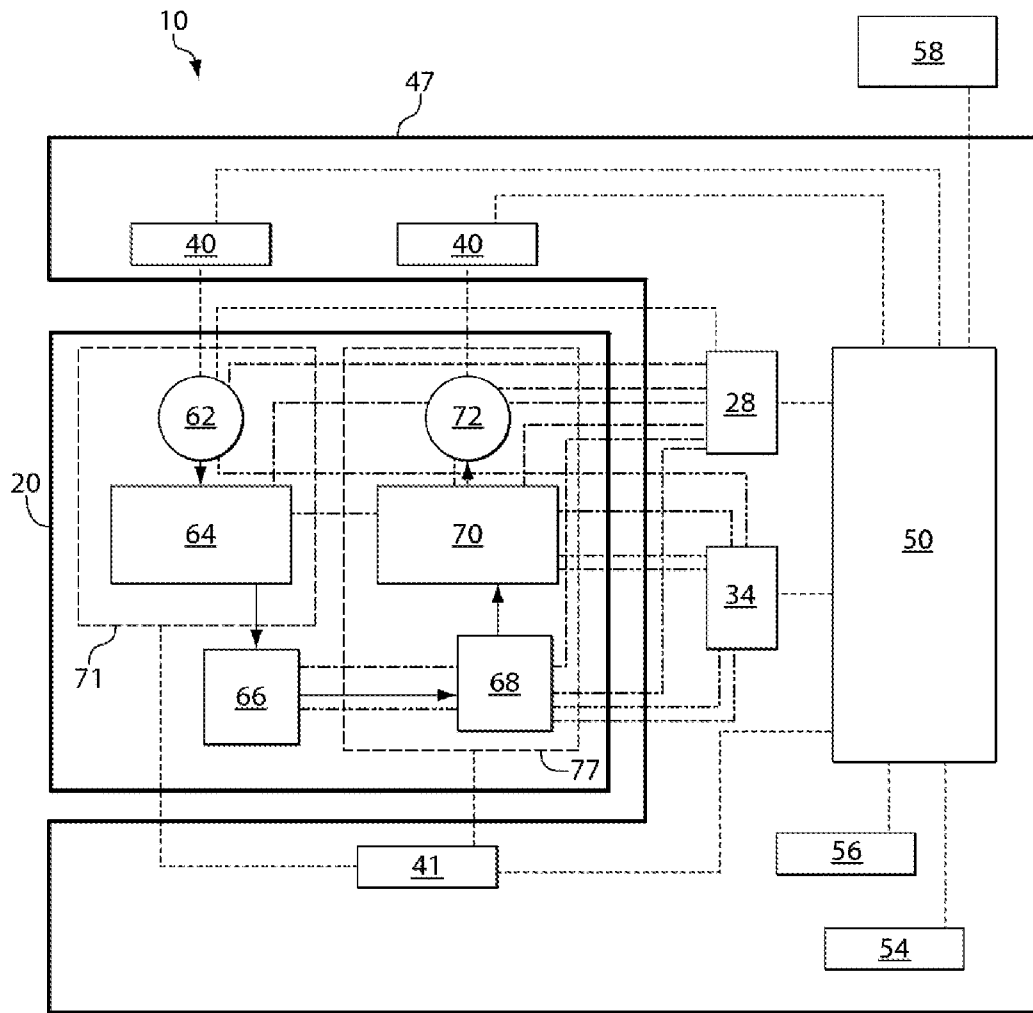


Fig. 1

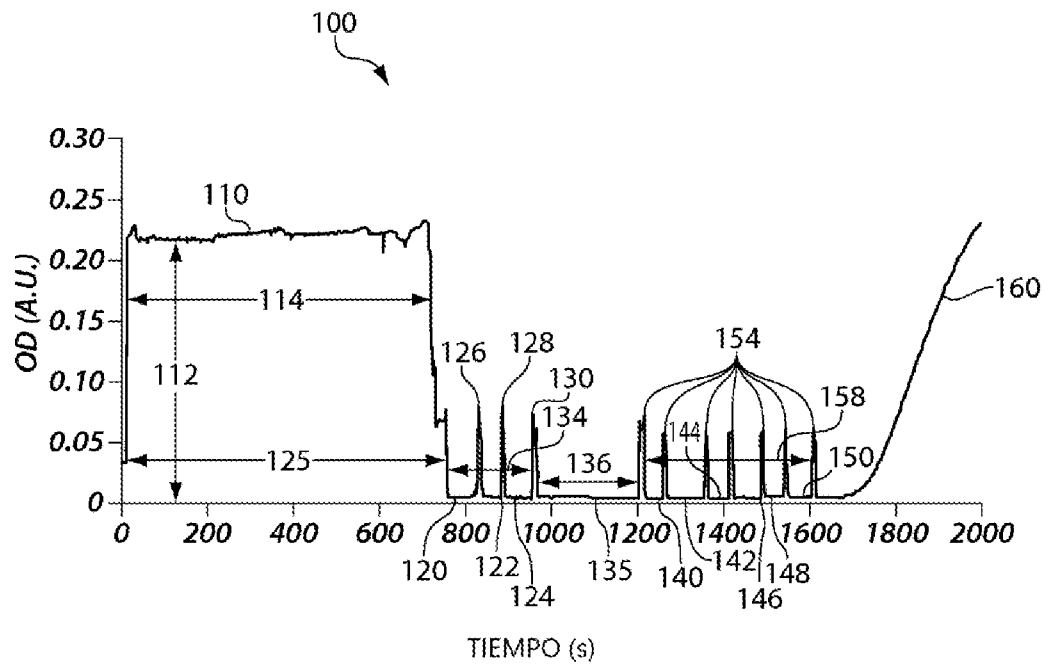


Fig. 2

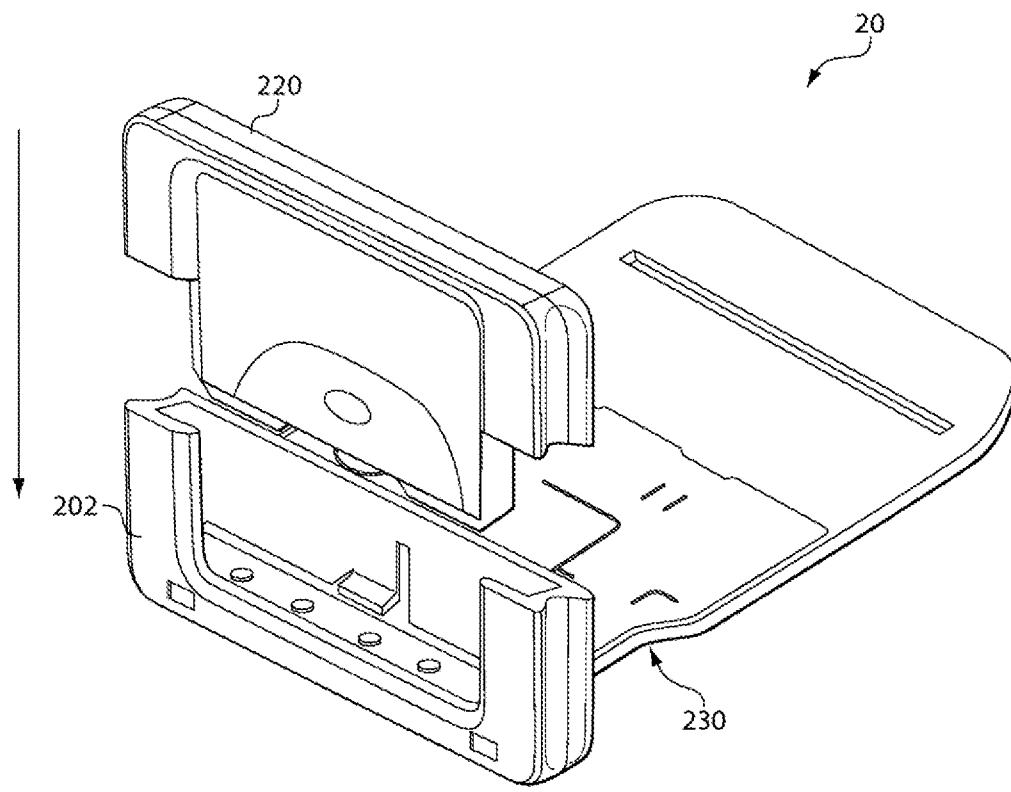


Fig. 3

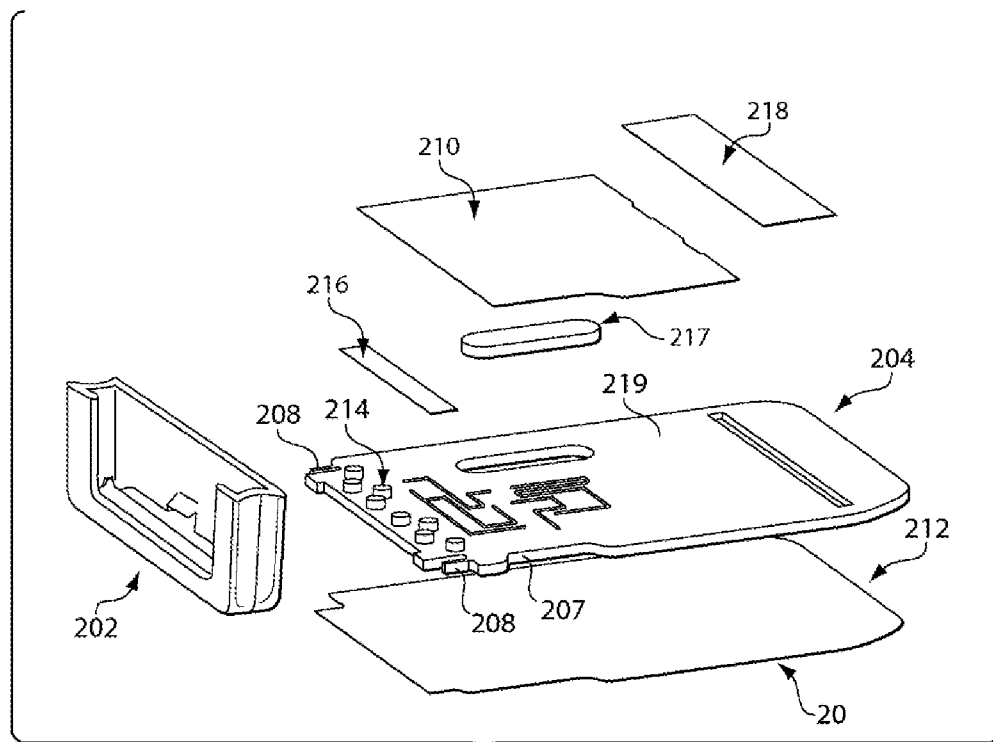


Fig. 4

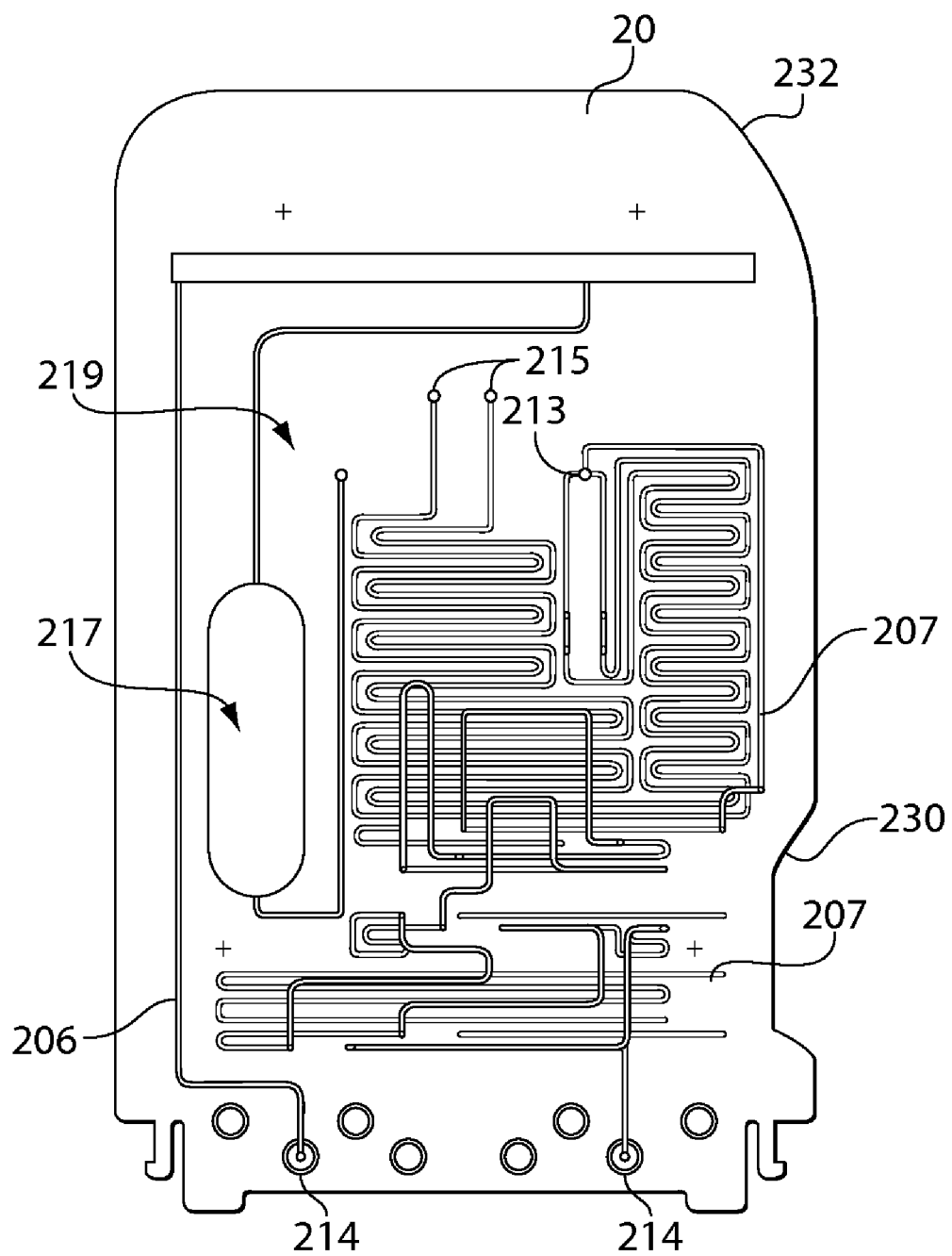


Fig. 5

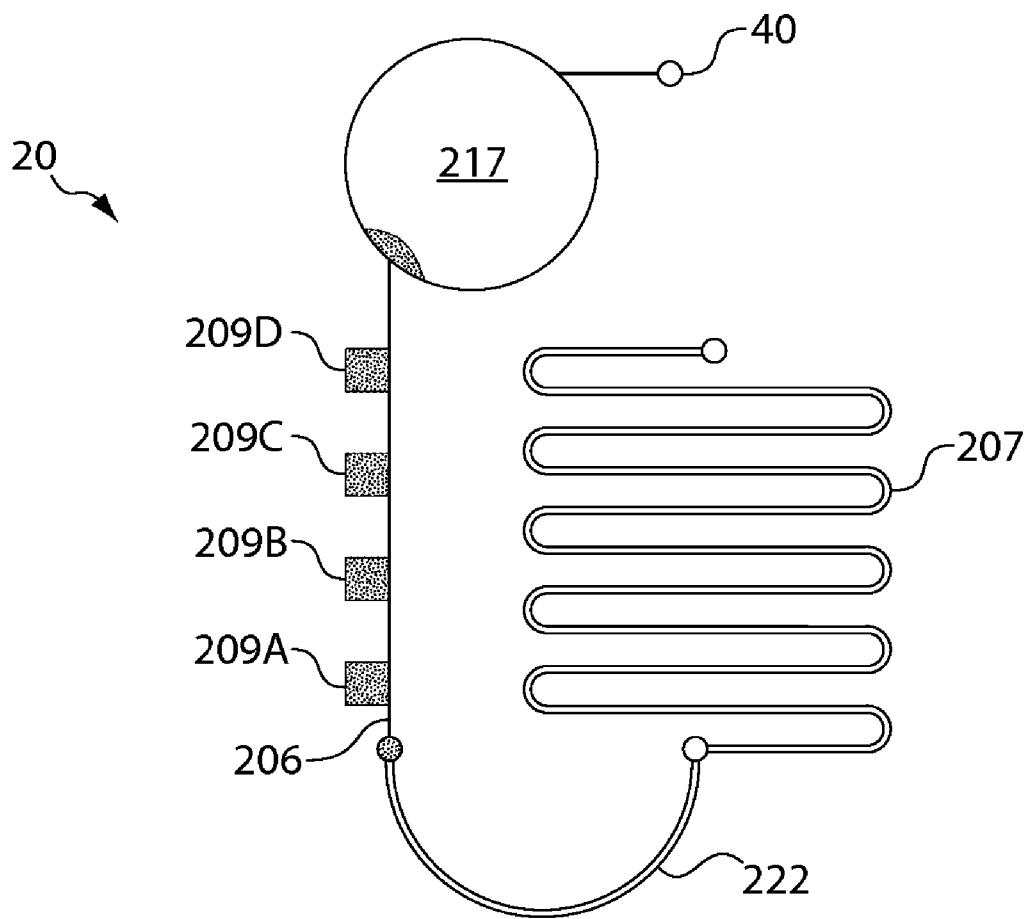


Fig. 6

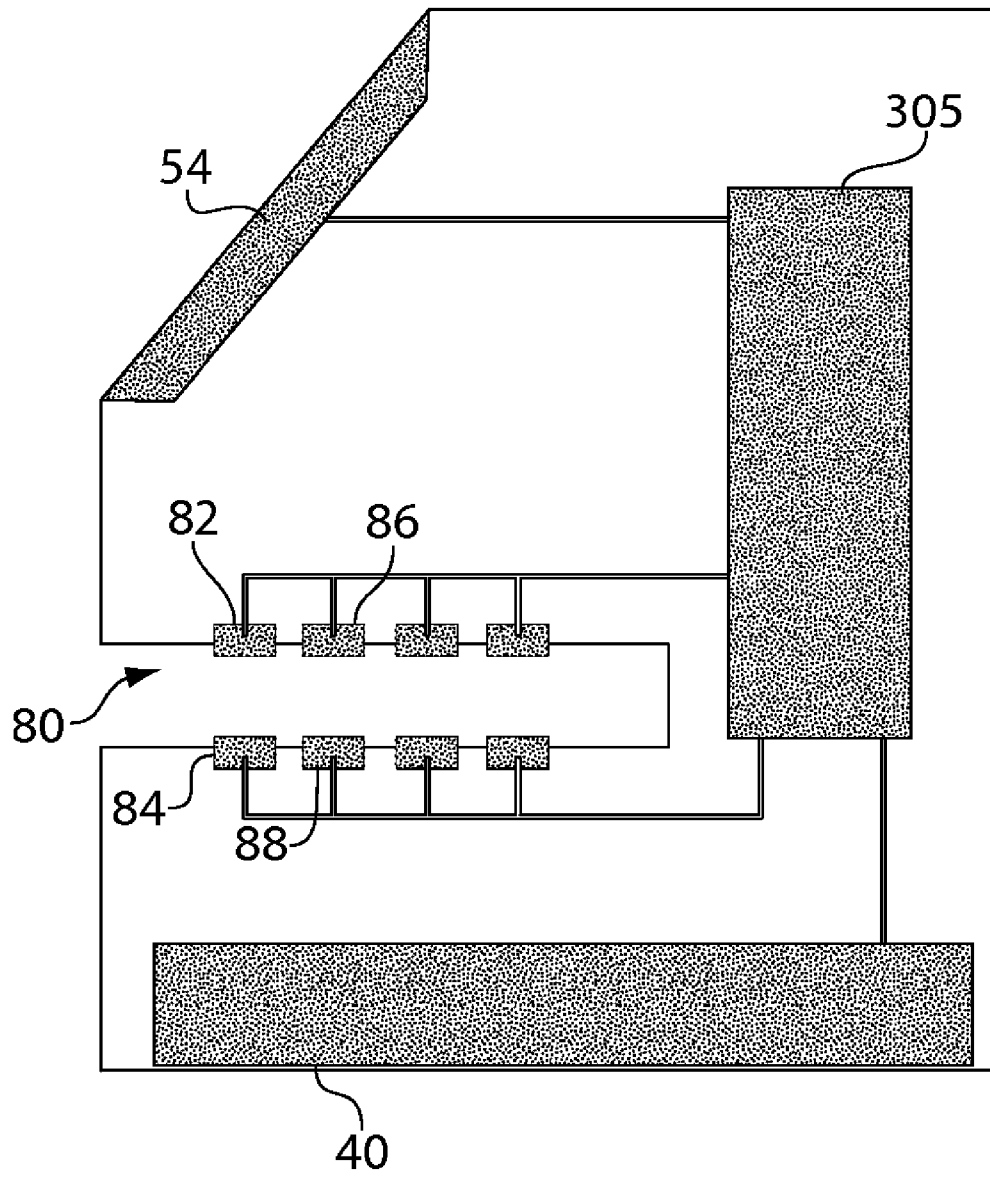


Fig. 7

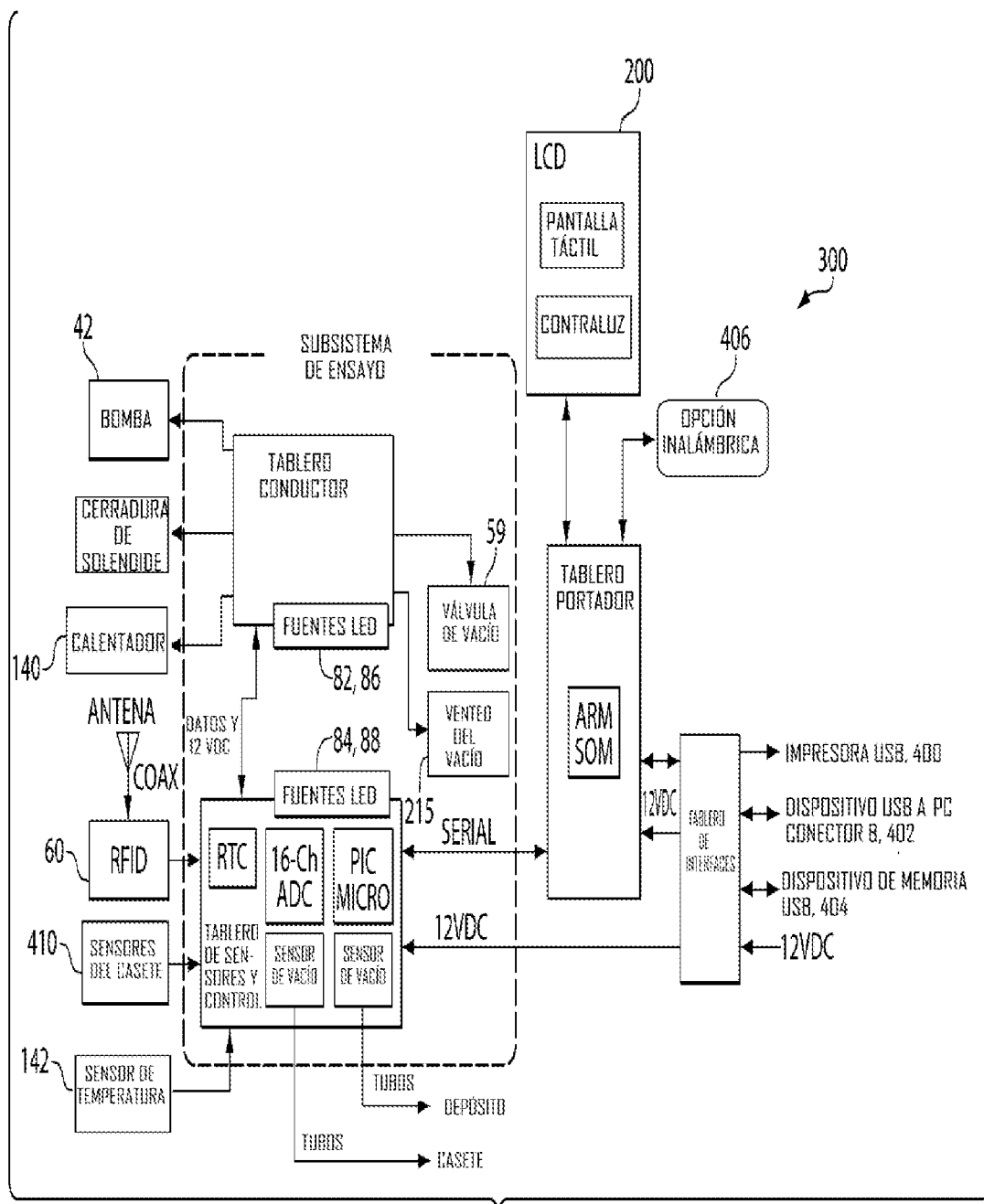


Fig. 8

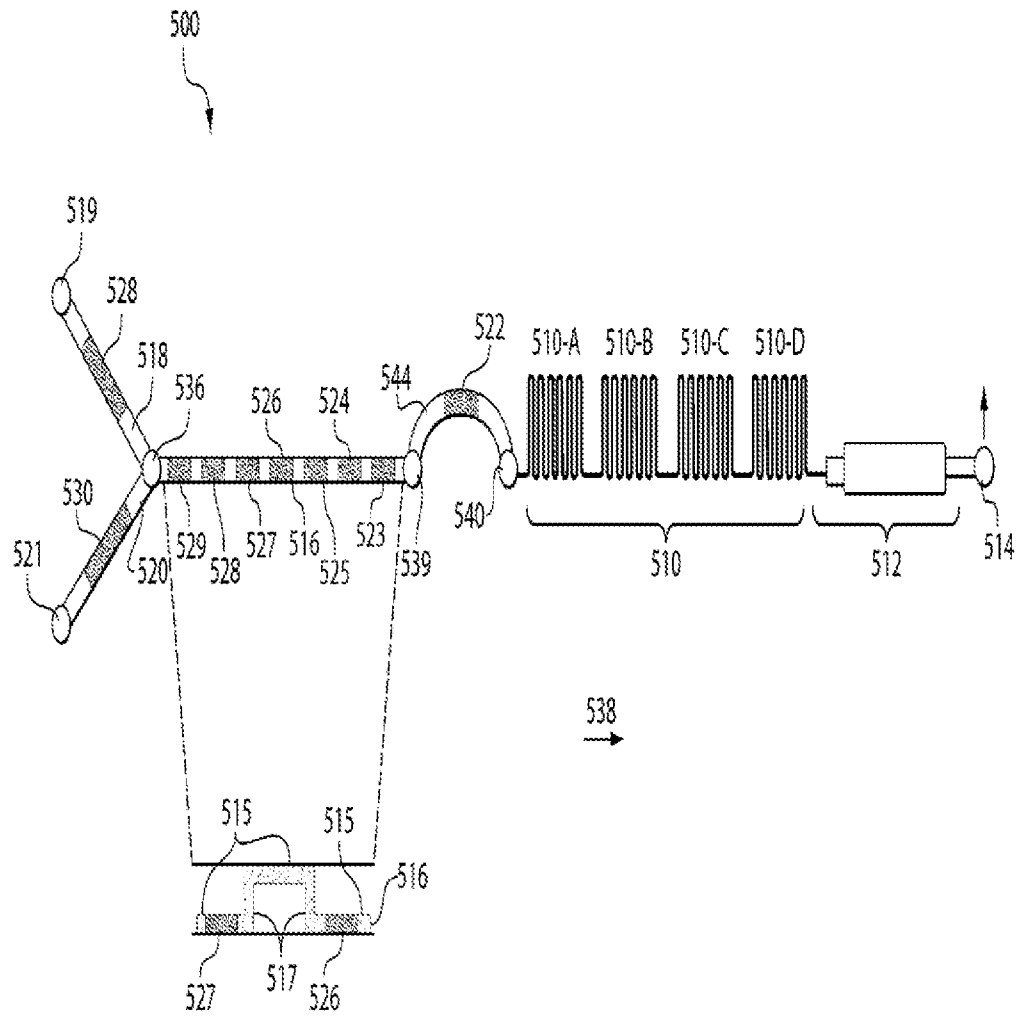


Fig. 9

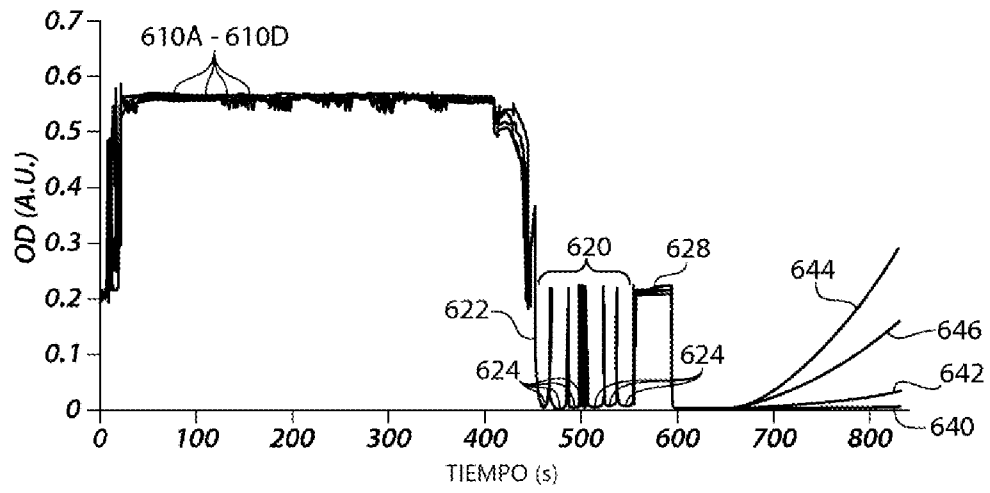


Fig. 10