



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112014581 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 09

(21) 申请号 202010877371.3

(22) 申请日 2018.07.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112014581 A

(43) 申请公布日 2020.12.01

(30) 优先权数据  
A50593/2017 2017.07.14 AT  
A50595/2017 2017.07.14 AT  
A50340/2018 2018.04.23 AT  
A50341/2018 2018.04.23 AT

(62) 分案原申请数据  
201880046717.6 2018.07.13

(73) 专利权人 迈恩医疗解决方案有限公司  
地址 奥地利格拉茨

(72) 发明人 B·林巴赫 A·巴特尔 H·哈默

R·马利克 P·克劳斯-弗雷德  
R·肖尔茨-马雷奇  
W·斯普林格斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100  
专利代理师 蔡悦 陈斌

(51) Int. Cl.  
B01L 3/02 (2006.01)  
G01N 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 102879591 A, 2013.01.16  
CN 102998472 A, 2013.03.27

审查员 王楚晗

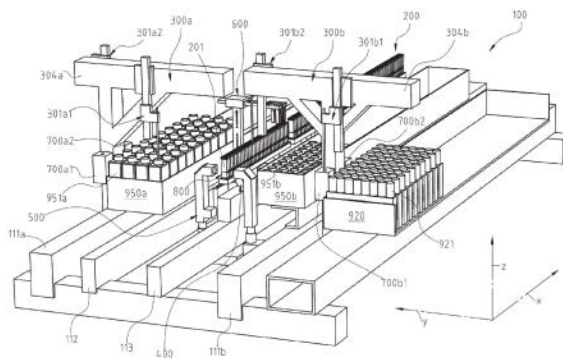
权利要求书4页 说明书41页 附图36页

## (54) 发明名称

用于执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器和方法

## (57) 摘要

本发明涉及一种用于借助于液体试剂来对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的方法和设备,其中液体样品存在于自动分析器(100)的样品存储区(920)中,液体试剂存在于分析器(100)的至少一个试剂存储区(950a,950b)中,该分析器具有用于接纳液体样品和试剂的比色皿(201),其中多个比色皿被布置为分析器中的至少一个驻定线性比色皿阵列(200)。该分析器具有可移动和驻定自动化组件,其中至少两个自动化组件被设计成可沿着或平行于由线性比色皿阵列(200)定义的移动线路彼此独立地在x方向上移动并且各自能够按可自由选择的顺序进出不同的比色皿(201)或各组比色皿(201)。



1. 一种用于对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器(100),所述分析器具有用于接纳所述液体样品的样品存储区(920)和用于接纳液体试剂的至少一个试剂存储区(950a,950b),

所述分析器具有用于接纳所述液体样品和试剂的比色皿(201),其中多个比色皿(201)被布置为所述分析器中的驻定线性比色皿阵列(200),

所述分析器具有可移动和驻定机器组件,至少包括:

- 移液器(300a,300b),所述移液器被设计成能够沿由所述线性比色皿阵列(200)定义的移动线路在x方向上移动,所述移液器装备有至少一个移液针(301a1,301a2,301b1,301b2),所述至少一个移液针被设计成能够在z方向上下降到所述比色皿(201)中并且被设计成能够在基本上垂直于所述x方向的y方向上在所述比色皿(201)、所述样品存储区(920)和所述试剂存储区(950a,950b)之间移动,

- 用于执行光度和/或浊度测量的设备,包括光学测量单元(500),所述光学测量单元装备有光供应单元(540),所述光供应单元被适配成将光照射通过被侧向布置在所述比色皿(201)上的测量窗口(202,203),并且所述用于执行光度和/或浊度测量的设备进一步包括检测单元(550)以获得测量信号,所述检测单元被适配成接收通过被侧向布置在所述比色皿(201)上的测量窗口(202,203)出射的测量辐射,

- 用于执行非均相免疫测定的设备(410),包括光学检测设备(435),所述光学检测设备能够沿所述比色皿阵列(200)移动并且适合于接收通过被侧向布置在所述比色皿(201)上的测量窗口(202,203)出射的测量辐射,

- 用于清洗所述比色皿(201)的比色皿清洗单元(600),所述比色皿清洗单元被设计成能够在所述x方向上移动,

- 用于清洗所述至少一个移液针(301a1,301a2,301b1,301b2)的针清洗单元(700a1,700a2,700b1,700b2),以及

- 用于设置所述比色皿(201)中的测量温度的温度控制单元(800),

其中,所述用于执行光度和/或浊度测量的设备能够进出所述驻定线性比色皿阵列(200)的第一区域中的比色皿(201),并且所述用于执行非均相免疫测定的设备(410)能够进出所述驻定线性比色皿阵列(200)的第二区域中的比色皿(201),并且

其中,所述移液器(300a,300b)和所述比色皿清洗单元(600)被设计成能够沿着所述线性比色皿阵列(200)的所述第一区域和所述第二区域彼此独立地移动并且各自能够按可自由选择的次序进出所述比色皿阵列(200)的所述第一区域和所述第二区域两者中的不同比色皿(201)。

2. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,所述分析器(100)具有能够彼此独立地在所述x方向上移动的两个移液器(300a,300b)。

3. 如权利要求1或2所述的分析器,其特征在于,至少一个移液器(300a,300b)具有两个移液针(301a1,301a2,301b1,301b2),所述两个移液针能够彼此独立地且平行于彼此地在所述y方向上移动。

4. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,所述针清洗单元(700a1,700a2,700b1,700b2)被布置在所述移液器(300a,300b)上并被设计成能够随所述移液器(300a,300b)一起移动。

5. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,所述光学测量单元(500)具有能够沿所述线性驻定比色皿阵列(200)的所述第一区域移动并由光供应单元(540)和光谱仪(535)构成的单元。

6. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,所述光学测量单元(500)装备有光供应单元(540),所述光供应单元具有在UV/VIS/NIR波长范围中以光谱上不同的方式进行发射的多个LED光源(541),并且所述光学测量单元(500)还装备有驻定检测单元(550),所述驻定检测单元被配置成使得至少一个光电二极管(551)被固定地指派给所述比色皿阵列(200)的所述第一区域中的每个比色皿(201)。

7. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,用于设置可预定义测量温度的所述温度控制单元(800)包括加热箔(891),所述加热箔与各个比色皿(201)或各组比色皿(201)热接触并且能够向所述加热箔施加不同的温度水平。

8. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,所述温度控制单元(800)具有被调节至预定义目标温度的比色皿块(820),所述比色皿块装备有温度控制设备(830)并与各个比色皿(201)处于热接触。

9. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,所述分析器包括混合器单元(400),所述混合器单元被指派给所述第一区域中的比色皿(201)以混合所述样品和试剂,其中至少一个超声换能器(840)作为驻定混合器单元被附连到每个比色皿(201)以将超声能量引入所述比色皿(201)中,并且所述超声换能器(840)被配置为压电振动器并被连接到控制单元(860),所述控制单元因变于液体介质的参数值来致动所述至少一个超声换能器(840)。

10. 如权利要求8或9所述的分析器,其特征在于,用于混合并控制被引入所述驻定比色皿阵列(200)的比色皿(201)中的液体介质的温度的驻定设备被配置为经组合的混合和温度控制设备(810)。

11. 如权利要求1所述的分析器,其特征在于,用于执行非均相免疫测定的所述设备(410)具有以下组件:

- 至少一个支撑臂(420),所述支撑臂(420)能够沿所述比色皿阵列(200)的所述第二区域移动并且能够朝向所选比色皿(201)的填充开口(207)下降,所述支撑臂(420)具有能够朝向所述比色皿(201)的底部(204)下降的至少一个抽吸针(423),并且还具有用于将液体介质分配到所述比色皿(201)中的至少一个分配器(424a至424d),所述至少一个分配器能够被放置在相应填充开口(207)之上或之中,其中至少一个分配器(424a,424b)被设计成分配用于磁性颗粒(411)的清洗溶液,

- 用于对所述比色皿(201)的内表面上的磁性颗粒(411)进行分离的至少一个磁体组装件(430),所述磁体组装件能够沿所述比色皿阵列(200)的所述第二区域移动并作用于所选比色皿(201)的内容物,以及

- 用于接收与所述第二区域中的所选比色皿(201)中的分析物浓度成比例的测量信号的所述光学检测设备(435),所述光学检测设备能够与所选比色皿(201)的测量窗口(202,203)对准。

12. 如权利要求11所述的分析器,其特征在于,用于分配液体介质的所述至少一个分配器(424a至424d)被布置在分配器平台(421)中,所述分配器平台能够下降到所述比色皿(201)的所述填充开口(207)之上或之中,所述能够下降的抽吸针(423)穿过所述分配器平

台。

13. 如权利要求11或12所述的分析器,其特征在于,被布置在所述可移动平台(440)上的所述支撑臂(420)连同所述分配器平台(421)以及所述磁体组装件(430)和所述检测设备(435)形成测量和操纵模块(450),所述测量和操纵模块能够沿所述比色皿阵列(200)移动并组合用于非均相免疫测定的过程步骤的所有机器人、流体和计量组件。

14. 一种使用权利要求1所述的自动分析器来对液体样品进行自动化学、生化和/或免疫化学分析以确定所述样品中的至少一种分析物浓度的方法,所述方法的特征在于以下步骤:

a) 藉由第一移液器(300b)将预定量的液体样品从所述样品存储区(920)中的样品器皿(921)转移到所述驻定线性比色皿阵列(200)的所述第一区域中的比色皿(201)中,所述第一移液器能够沿所述比色皿阵列移动;

b) 藉由所述第一移液器(300b)或藉由能独立于所述第一移液器移动的第二移液器(300a)将预定量的试剂液体从所述试剂存储区(950a)的试剂器皿(951a)转移到所述驻定线性比色皿阵列(200)的所述第一区域中的所述比色皿(201)中;

c) 混合并控制所述比色皿(201)中的液体的温度;

d) 藉由所述光学测量单元(500)来光学地测量所述比色皿(201)的内容物;并确定至少一个测量值;

e) 基于在点d)中确定的测量值并基于先前已知或预定的参考值和校准值来计算并显示分析物浓度;

f) 藉由能够沿所述比色皿阵列(200)移动的比色皿清洗单元(600)来清洗并干燥所述比色皿(201);以及

g) 提供所述比色皿(201)以供后续分析。

15. 如权利要求14所述的方法,其特征在于以下步骤中的至少一者:

i.) 藉由所述第一或第二移液器(300a,300b)将预定量的其它试剂液体从所述试剂存储区(950b)的试剂器皿(951b)转移到所述驻定线性比色皿阵列(200)的所述第一区域中的所述比色皿(201)中;

ii.) 再次混合并控制所述比色皿(201)中的液体的温度。

16. 如权利要求14所述的方法,其特征在于,以下步骤被相继执行以混合并控制所述比色皿(201)的内容物的温度:

a) 借助于温度可控比色皿块(820)将所述比色皿(201)加热至预定义的目标温度,

b) 借助于所述温度可控比色皿块(820)来加热所述液体介质以达到所述预定义的目标温度,

c) 在根据点b)的加热阶段中,在达到所述目标温度之前,附加地借助于被附连到每个比色皿(201)的至少一个超声换能器(840)来引入预定量的超声能量,以增大加热速率,以及

d) 同时借助于在点c)中引入的所述超声能量来混合所述液体介质。

17. 如权利要求16所述的方法,其特征在于,为了辅助所述混合过程,被引入所述比色皿(201)中的至少一部分液体体积被抽吸并分配返回到所述比色皿(201)中至少一次。

18. 一种使用权利要求1所述的自动分析器、藉由非均相免疫测定来确定抗原的方法,

其特征在于,首先在第一步骤A中,

用于确定所述抗原的样品,以及  
包含捕获抗体的磁性颗粒的悬浮液,

被吸移到所述驻定比色皿阵列(200)的所述第二区域中的所选比色皿(201)中,并且其中,免疫化学分析的诸如以下步骤B借助于测量和操纵模块(450)而发生:

- a) 分离所述磁性颗粒,
- b) 引入并抽吸清洗溶液一次或多次,
- c) 添加经计量的至少一种触发液体,以及
- d) 对所述样品执行发光测量,

所述测量和操纵模块能够沿所述比色皿阵列的所述第二区域移动并在所选比色皿(201)处停留以执行步骤a)至d)中的一些或全部。

19. 如权利要求18所述的方法,其特征在于,在第一步骤A中,示踪抗体或被标记抗体被吸移到所述驻定比色皿阵列(200)的所述第二区域中的所选比色皿(201)中。

20. 如权利要求18所述的方法,其特征在于,当在所选比色皿中正在执行用于诸如孵育之类的免疫化学分析的耗时步骤时,被布置在测量和操纵模块(450)中的磁体组装件(430)和所述检测设备(435)被移动到所述比色皿阵列(200)的所述第二区域中的至少一个其它比色皿(201)以执行免疫化学分析的一些或全部步骤B。

## 用于执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器和方法

[0001] 本申请是国际申请日为2018年7月13日、国际申请号为PCT/AT2018/060147、中国国家申请日为2018年7月13日、申请号为201880046717.6、发明名称为“用于执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器和方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及一种用于借助于液体试剂来对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器,其中液体样品存在于该分析器的样品存储区中,液体试剂存在于该分析器的至少一个试剂存储区中,本发明还涉及一种用于对液体样品进行自动化学、生化和/或免疫化学分析的方法。

[0003] 自动化分析器或分析设备常规地用于例如临床诊断、分析和微生物学中,其中需要快速、准确且可再现地确定液体样品的各种属性和成分,特别是使用光学方法来确定。

[0004] 在已知分析设备中使用各种测量原理。一方面,利用具有驻定检测单元(例如驻定光度计)和盘形可旋转保持器的设备,该盘形可旋转保持器具有比色皿以用于保持由样品和试剂构成的待测量反应混合物。比色皿相继地移动经过检测单元并被测量。因此,每当新样品或试剂被引入比色皿中或要清洗比色皿并使其可用于新测试时,比色皿转盘都必须作停留。在这一概念上严格预定义的循环时间与效率的显著损失相关联。关于这一点的进一步细节可以在现有技术的讨论中找到(参见点A)。

[0005] 光度法

[0006] 光度测量所基于的物理效应是液体中存在的特定物质对特定波长的光的吸收。结果产生的经过比色皿的光强度降低使用测量技术来检测,并允许通过考虑以下等式来定量确定物质浓度:

$$[0007] \quad T = I/I_0 \quad (\text{式1})$$

$$[0008] \quad E = -\log T = \log(I_0/I) \quad (\text{式2})$$

$$[0009] \quad E = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (\text{式3}) \text{朗伯-比尔(Lambert-Beer)定律}$$

[0010] 其中T…透射率

[0011] E…消光率

[0012]  $I_0$ …在不存在吸光物质情况下的强度

[0013] I…在存在吸光物质情况下的强度

[0014]  $c$ [mol/l]…摩尔浓度

[0015]  $d$ [cm]…吸收液体层的厚度

[0016]  $\epsilon$ [ $l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ]…摩尔消光系数(物质相关变量)

[0017] 由此可以从消光或透射测量的结果直接计算摩尔浓度 $c$ 。这种类型的测量被用于化学和酶促反应,以确定样品中存在的特定分析物(血浆、尿液等)的摩尔浓度。在该情形中,吸光物质(染料)出现或消失,并且待确定的分析物的摩尔浓度随后从其消光或消光变化中推导出。

[0018] 在临床化学分析领域中,使用光度法确定众多参数,例如确定酶(AP、GOT、GPT、 $\gamma$ -GT、淀粉酶、CK),电解质( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ ),因器官而异的物质(心脏、肝脏、肾脏)以及众多代谢变量(胆红素、总胆固醇、HDL和LDL胆固醇、甘油三酯、葡萄糖、尿酸、肌酐、尿素和

乳酸)。

[0019] 浊度法和比浊法

[0020] 这种类型的测量被用于均质免疫测定中,其中特定的分析物(诸如举例而言代谢物、酶、肽或蛋白质)与抗体反应。这导致较大的结构,其造成反应混合物的光散射或浊度增加。

[0021] 虽然在透射测量的情形中,由于浊度的增加,穿过的光束强度随着分析物浓度的增加而减小,但是在例如90°的检测角度下,散射光束的强度随着浊度的增加而增加。

[0022] 具有透射测量形式的浊度测量被称为浊度法。相关联的测量设备被称为浊度计。以与通过的光束成例如90°的角度进行的散射光测量被称为比浊法,并且相关联的测量设备被称为比浊计。

[0023] 发光/化学发光

[0024] 在发光(例如荧光、磷光、化学发光)的情形中,测量由分子发射的光。在化学发光的情形中,由于化学反应而发生发光。发光法高度灵敏,并且因此非常适合于在免疫测定中检测标记。

[0025] 为了更好地理解本发明,将更详细地定义本申请中所使用的一些必要技术术语:

[0026] 分析器:用于借助于液体试剂来对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的设备,其中液体样品存在于位于该分析器的样品存储区中,液体试剂存在于位于该分析器中的至少一个试剂存储区中。

[0027] x轴、y轴和z轴:x轴表示分析器水平延伸的纵轴,y轴表示分析器水平延伸的宽度或深度轴,而z轴表示分析器垂直延伸的高度轴(例如参见图3a)。

[0028] 比色皿:在本发明的意义上,比色皿是指温度可控的器皿,该器皿在所有侧面是封闭的并且在顶部是打开的,以用于保持样品液体和试剂液体以及所得到的反应混合物,并用于藉由光度法和/或发光光学法来测量反应混合物。在本发明的意义上,比色皿具有至少一个窗口,该至少一个窗口被布置在该比色皿的侧壁中,并且对于所使用的光学测量方法而言是透明的,或者整体上是光学透明的。

[0029] 驻定比色皿阵列:这是指彼此相邻排列的多个比色皿,这些比色皿以驻定方式被布置在分析器中,并且在正常测量操作期间不会沿x轴、y轴和z轴中的任何轴移动。

[0030] 线性比色皿阵列:这是指由沿一条直线布置的多个比色皿形成的单排。

[0031] 试剂器皿:用于保持执行分析所需的试剂的器皿或容器。

[0032] 样品器皿:分析器中包含分析样品(待分析的样品)的器皿或容器,从中可以获取多个较小的样品数量(等分试样)以分析各个分析物或参数。该分析不在分析样品的器皿中发生,而是在已添加试剂之后的比色皿中发生,在该意义上比色皿用作反应器皿。

[0033] 分析样品:被引入分析器中的待分析材料被称为分析样品(通常简称为样品或物质样品)。该材料是液体物质混合物,并且可以是例如体液,诸如血清、血浆、尿液或脑脊髓液。其他物质混合物是例如饮用水、废水、葡萄酒、啤酒和果汁、以及来自化学和生化生产过程的液体。

[0034] 分析物:被包含在分析样品中的那些物质,并且关于这些物质的信息要使用分析器借助于液体试剂经由化学分析来获得,也就是说,用所报告的浓度定量确定的内容被称为(诸)分析物(以及被称为参数)。

[0035] 分析:对分析样品中包含的并且待检测的分析物的定性和/或定量确定(这些确定由分析器借助于液体试剂自动执行)被称为分析或测试(或者在免疫化学分析的情形中也被称为免疫测定)。

[0036] 移液单元:该术语指代用于在不同器皿之间转移液体的自动移液设备的整个系统,该系统包括一个或多个可移动移液器连同对于该系统的运行所需要的所有可移动和驻定组件,包括用于供应目的的流体元件(软管连接、泵、阀、容器等等)、传感器、控制器以及电源。

[0037] 移液器:该术语描述了移液单元的组件,该组件可在相对于保持器皿(比色皿、样品器皿、试剂器皿)的至少一个方向上枢转地或水平地线性移动。移液器包括具有至少一个移液针的悬挂组件,该移液针可自己或与移液器一起移动并且可下降到保持器皿中。

[0038] 移液针:这是指附连到移液器的套管或空心针连同相关联的支撑件,用于从样品器皿中抽吸样品和/或用于从试剂器皿中抽吸试剂并用于将抽吸的液体以计量方式分配到比色皿中。

[0039] 驻定机器组件:一种机器组件,该机器组件以驻定方式被布置在分析器中并且在正常测量操作期间不会沿线性比色皿阵列移动。

[0040] 可移动机器组件:这是指一种机器组件,该机器组件以非驻定方式被布置在分析器中并且在正常测量操作期间至少可以藉由受控驱动器沿线性比色皿阵列移动和放置。

[0041] 用于准直的光学元件:这些是用于产生尽可能平行的光束的光学元件。原则上,来自或多或少点状光源的光被变换成平行光束。以基本上平行方式对准来自LED的光的光学元件是例如会聚透镜、TIR透镜、抛物面镜和光阑装置。

[0042] 用于滤光的光学元件:这些是用于以波长相关和/或频率相关方式(即对于可见光以颜色相关的方式)来过滤透射光的光学组件,特别是干涉滤光器。利用陷波滤光器、长通滤光器、短通滤光器、带通滤光器和二向色干涉滤光器。特别优选带通滤光器,因为它们对于特定的波长带具有高透射率,同时吸收较短或较长的波长。

[0043] 聚光器或聚光透镜:这是一到两个透镜的装置,其将来自LED的光的最大可能部分引入比色皿中,或者是将来自比色皿的光的最大可能部分指引到光电二极管上的装置。

[0044] 控制液体介质的温度:在本发明的意义上,控制液体介质的温度包括加热样品/试剂混合物以及包含颗粒的介质或混合物(悬浮液),包括稳定在已达到的目标温度处。

[0045] 分析物/抗原:样品中要定性和/或定量确定的成分在此被称为分析物-在免疫测定的情形中也被称为抗原。在免疫测定中,分析物处于液相,通常溶解在缓冲液中、稀释的体液或其他样品液体中。另外,分析物也可以是具有抗原表面特征的颗粒结构,其存在于悬浮液中并且可以通过免疫测定来检测,诸如细菌、病毒、细胞或材料颗粒。

[0046] 免疫测定:术语免疫测定涵盖数种生物分析方法,其共同的基本原理是通过抗原与抗体的结合来识别并由此检测处于液相的分析物(抗原)。免疫测定例如在实验室医学中用于确定各种体液(诸如血液、血清、尿液或脑脊髓液)中的各种分析物。

[0047] 竞争性免疫测定:竞争性免疫测定在如下情况下被用于确定抗原:仅单个特异性抗体可用于此,或者抗原不具有足够的结合位点来不受阻碍地结合两种抗体。作为示例,抗体(捕获抗体)被用作识别组分,并且用标记分子标记的抗原被用作竞争性组分。

[0048] 夹心测定:为了藉由非竞争性测定(也被称为夹心测定)来检测抗原,需要两种不

同的抗体,它们识别抗原并且在与抗原的结合方面不妨碍彼此。与竞争性免疫测定相比,夹心测定的一个特定优点在于灵敏度,其灵敏度在大多数应用中较高。

[0049] 非均相免疫测定:与均相免疫测定形成对比,在本发明的非均相免疫测定中,在该过程期间发生液相的变化。当使用与捕获抗体结合的磁性颗粒来选择性结合抗原时,这例如可以如下实现:通过磁场将颗粒沉积在器皿壁上,用第二液体代替第一液体,并且颗粒被重新悬浮在第二液体中。一旦第一液体已被移除,就可以在颗粒上进行使用第二液体或特殊清洗液体的任何清洗步骤。清洗步骤使得可以移除非特异性地与颗粒结合的物质以及存在于第一液体中的干涉物质,其中,通过移除干涉物质,测定变得灵敏得多并且针对待确定抗原实现低的检测极限和浓度范围。

[0050] 磁性颗粒(磁珠):这些是通常大小为几微米的磁性颗粒,这些磁性颗粒悬浮在缓冲水溶液中并涂覆有捕获抗体以进行免疫化学测试。

[0051] 捕获抗体:这些是与分析物的至少一个表位结合并在固体磁性颗粒表面上结合至固相的抗体(在本发明的情形中)。

[0052] 示踪抗体(被标记抗体,偶联物):这些是标记分子(标记)与其化学结合的第二抗体,并且在测定期间通过抗原/抗体相互作用选择性地与分析物分子结合,或者与之竞争抗原上的结合位点(竞争性测定)。标记分子可以是在已添加一种或多种化学物质后发光(化学发光)的染料。

[0053] 结合/自由清洗或即(B/F)清洗:非均相免疫测定的过程步骤,其中通过清洗从磁性颗粒表面移除过量添加的被标记示踪抗体的未结合残基。

[0054] 分配器(或注射器):分配器用于经由供应管线(其终止于喷嘴、分配开口或分配器针中)将来自存储器皿的限定量液体分配到器皿中,例如比色皿中。

[0055] 现有技术文献:

[0056] A) 具有以圆形方式被布置在转台(转盘装置)上的可移动反应器皿/比色皿的分析系统

[0057] US 8,911,685 B2 (HITACHI) 公开了一种用于藉由光度测量方法来对液体样品执行化学和生化分析的典型自动分析器。这些分析器的基本特征是:反应器皿,其被布置在转台的外周并同时用作比色皿;以及围绕转台的圆周以驻定方式布置的设备组件,诸如举例而言移液器(样品分配器、试剂分配器)、混合设备、光学测量设备以及比色皿清洗单元。比色皿的温度控制可例如以温度受控水浴的形式被集成在转台中。样品器皿被布置在样品转台上,而试剂位于试剂转台上。

[0058] DE 11 2009 002 702 B4 (HITACHI) 公开了另一种自动分析器,该自动分析器的样品容器和试剂容器存在于转盘装置中。如本申请的图1a中所示,分析器包括样品盘A,该样品盘A上可以安装用于保持样品的多个样品容器B;第一试剂盘C1和第二试剂盘C2,其中每一者上可以布置用于保持第一试剂和第二试剂的数个试剂容器D1和D2;以及反应盘E,数个比色皿或反应容器F在圆周方向上被布置在该反应盘E上。

[0059] 样品分配设备G被设置在反应盘E与样品盘A之间,该样品分配设备将已在样品容器B处抽吸的样品分配到反应容器F中。另外,第一试剂分配设备H1被设置在反应盘E与第一试剂盘C1之间,该第一试剂分配设备将已从第一试剂盘C1上的试剂容器D1抽吸的试剂分配到反应容器F中。类似地,第二试剂分配设备H2被设置在反应盘E与第二试剂盘C2之间,该第

二试剂分配设备将已从第二试剂盘C2上的试剂容器D2抽吸的试剂分配到反应容器F中。样品分配设备G和这两个试剂分配设备H1和H2以驻定方式被布置在围绕反应盘E的圆周的限定位置处。

[0060] 在反应盘E的旋转方向上以如下次序在该反应盘的外圆周提供：两个驻定搅拌器J1、J2，其在已分配第一试剂和第二试剂之后搅拌反应容器F中的液体；光源K，其发送光穿过反应容器F；以及用于清洗反应容器F的容器清洗机构L。

[0061] 驻定光谱系统M被布置在与光源K相对的位置，以使得反应盘E位于两者之间。在光谱系统M的附近设置有处理来自该光谱系统的信号的信号处理电路N。信号处理电路N被连接到计算机(未示出)。自动分析器另外还包括控制该分析器的操作的控制器S。

[0062] 这种分析器表征为，所有过程都由转盘的严格时钟循环预定义，并且必须在预定的时间窗口中发生。仅当相应比色皿位于相应设备组件的位置时，才能进行诸如分配、混合、测量和清洗之类的动作。

[0063] 例如，仅当空比色皿移动经过样品移液器的位置并且比色皿转盘在该位置处停留时(而不是在任何时间)，才能将样品分配到该空比色皿中。仅当包含样品的比色皿移动经过试剂移液器的位置并且比色皿转盘在该位置处停留时，才能将试剂分配到所讨论的比色皿中。这同样适用于通过机械搅拌进行对比色皿中由样品和试剂构成的反应混合物的搅拌，以及在光学测量设备的位置处的光学测量。

[0064] 例如，特定的比色皿也不能在任何时间或以小的时间间隔重复地进行光学测量，这是因为首先需要等待直到所讨论的比色皿位于光学测量单元的位置或者在测量期间“在运行中(on the fly)”正被引导经过光学测量单元。

[0065] 当反应完成之后，不能立即执行测量，并且在动力学测量的情形中，各个测量之间的时间间隔相对较大(转台至少旋转一圈)。不利的是，当测量完成时，不能立即清洗比色皿并使其可用于新测试。仅当所讨论的比色皿位于比色皿清洗站点的位置并且在固定时间点或在从测试开始起的固定历时内(根据在这一概念上严格预定义的循环时间)在所讨论的位置处发生(提供)清洗停留时，才能清洗该比色皿使其可用于新测试。结果，所有比色皿被“阻塞”达相同的时间长度，而不管相应测试的测量历时是短还是长。

[0066] 具有移动样品、试剂和比色皿的以旋转方式组织的转盘装置、特别是具有可移动比色皿和驻定机器组件的转盘概念导致各个测试相对高的吞吐时间，并限制了在具有特定数目比色皿的设备上每小时可以执行的测试次数。

[0067] B) 具有以圆形方式布置的驻定反应器皿/比色皿的分析系统

[0068] US 5,178,833 A(BIOSEMA)公开了一种自动分析器，该自动分析器具有以圆形方式布置并且相对于设备驻定的测量比色皿和试剂器皿，测量比色皿被布置在外环中并且试剂器皿被布置在两个内环中。驻定移液器的旋转轴被放置在试剂器皿环的中心，所述旋转轴被用于移液器的可下降移液针的环形清洗器皿环绕。分析器的样品器皿位于驻定比色皿环外周的单独转台上。光学测量单元藉由围绕分析器中心轴线的旋转移动到达测量比色皿。光路沿各个测量比色皿的纵轴通过液体表面。移液针藉由移液器的两个水平臂围绕第一中心轴线和另一轴线的旋转移动到达样品器皿、测量比色皿、试剂器皿和清洗器皿。

[0069] 不利的是，所公开的配置仅允许一个用于样品和试剂的可独立移动移液针，试剂存储区被限制于内部驻定环的区域，并且光路延伸通过反应液体的表面。特别不利的是，不

能清洗测量比色皿,而是替代地必须在使用后由外环分区段代替。

[0070] C) 具有以线性方式布置的可移动反应器皿/比色皿的分析系统

[0071] GB 1 321 754 A公开了一种具有反应器皿/比色皿的自动分析器,其中反应器皿/比色皿被附连到能够以线性方式移动的循环环形带。

[0072] US 2014/0287523 A1 (ABBOTT) 同样地公开了一种分析器,该分析器具有以线性方式被布置在带上的反应器皿或比色皿。线性环形带在两个带轮上被张紧,其中恰适的反应器皿在纵向上(例如在“预处理通道”中以及在“主过程通道”中)被附连。通过旋转带轮,反应器皿或比色皿可以在带的运行方向上来回移动,也可以在底侧围绕带轮移动。该装置相当于常规转盘装置的“线性变型”,在常规转盘装置中反应器皿或比色皿在圆形路径上移动。然而,这两种变型的一个共同特征是反应器皿或比色皿仍然相对于设备移动,并被驱动朝向处理站点(机器组件)。因此,出现了与在点A)中已经提到的基本上相同的缺点。

[0073] WO 99/046601 A1 (HITACHI) 公开了一种线性可移动比色皿阵列,其具有驻定的设备组件(用于样品液体和试剂的分配器、机械搅拌器、光度计以及比色皿清洗站点)。

[0074] 如本申请的图1b中所示,在WO 99/046601 A1中,多个比色皿或反应器皿2以预定的间隔被布置在温度受控腔(水浴)1中的支撑框架或输送杆7中。比色皿内容物例如藉由超声被混合。包含反应器皿2的输送杆藉由驱动单元8沿箭头9的方向线性移动。除了温度受控腔1之外,还提供了样品移液单元3a、试剂注射单元3b、光学测量单元4、比色皿清洗单元5、以及第一搅拌机构6a和用于再次搅拌反应器皿2的内容物的第二搅拌机构6b。搅拌机构6a或6b也可以被配置为超声发生器,其经由腔1中的水浴作用于反应器皿2上。在该实施例变型中,温度受控腔1中的水被保持在恒定温度下,在该温度下可以发生反应并且可以执行光学测量。

[0075] 在设备的操作期间,反应器皿2在样品移液单元3a处停留,该样品移液单元3a将样品分配到反应器皿2中。同样地,试剂注射单元3b将用于分析的试剂排放到对应的反应器皿2中。另外,第一搅拌机构6a进行搅拌以混合反应溶液,并且第二搅拌机构6b再次搅拌反应器皿2中的混合物。光学测量单元4测量对应反应器皿中的吸收。此外,比色皿清洗单元5丢弃被测试的反应溶液并清洗反应器皿2。一旦这些过程完成,驱动单元8就开始移动反应容器2。当反应容器2向前移动时,样品移液单元3a、试剂注射单元3b、以及第一和第二搅拌机构6a、6b在清洗单元中被清洗。通过重复上述过程来执行数次化学分析。如从上述过程可以看出,设备的各个组件必须沿移动方向9按指定次序被布置。

[0076] 该概念的一个缺点在于,输送杆7不可避免地在驻定设备组件3a、3b、6a、6b和5的左侧和右侧需要大量的自由间隔以用于反应器皿2的线性移动。分析器的纵轴由此不可避免地增加达输送杆7的长度的至少两倍。

[0077] 根据WO 99/046601 A1的设备的比色皿或反应器皿2由此以类似于上述转台变型的方式移动经过驻定设备组件。该系统是不灵活的,并且出现与在点A)中已经提到的基本上相同的缺点。

[0078] D) 具有以圆形和/或线性方式布置的驻定反应器皿/比色皿的系统

[0079] EP 2 309 251 A1 (SIEMENS) 公开了一种自动分析器,该自动分析器具有存在于圆形或线性装置中的驻定样品器皿或比色皿,其中光学测量单元被形成在可旋转设备上,以便可沿样品器皿移动。根据一个实施例变型,承载LED形式的光源和光电二极管形式的光电

检测器的可旋转设备可被布置在用于样品器皿的接纳部下方,其结果是在所有时间可以藉由夹臂来进出样品器皿。可旋转设备还可具有不同波长的多个LED和多个光电二极管,以使得可以在多个波长下测量样品。光电二极管可以由CCD元件代替。

[0080] EP 2 309 251 A1中所描述的装置不适合于临床化学分析器(CC分析器),并且涉及用于止血测量(用于确定凝血)的分析器。该装置也可以是由多个设备(例如PCR分析器、冷却设备)构成的系统的一部分。样品器皿未被重复使用,而是可任选地被传递到系统的其他组件,例如,藉由夹臂或在已确定凝结参数之后被丢弃。

[0081] 在凝结测量的情形中,仅具有尽可能未稀释形式的全血(其中含有血细胞的血浆)适合作为样品。相比之下,全血完全不适合于本CC分析器的光度测量,这是因为血细胞散射光并且由此测量结果会失真。因此,CC分析器总是使用血浆或血清,血浆或血清另外因添加试剂而被严重稀释。

[0082] 根据EP 2 309 251 A1,其中具有样品的器皿(可任选地在添加试剂之后)被直接用于光学测量。

[0083] 在CC分析器中,总是使用无细胞血浆/血清来执行测量,该血浆/血清藉由样品器皿被引入设备中,之后样品的等分试样与试剂一起藉由移液器被转移到单独的比色皿中,比色皿随后经受光度测量。

[0084] E) 用于使用2D布置(微量滴定板)中的驻定反应器皿/比色皿来制备和/或分析样品的实验室机器人与自动移液和分析设备

[0085] 用于使用微量滴定板来对液体样品执行生化分析的典型分析设备例如从EP 0 259 386 B1(TECAN)中已知。该分析设备包括:用于保持多个样品器皿的主支架;十字工作台,该十字工作台可以在x-y方向上邻近主支架放置并被设计成保持微量滴定板;样品分布臂,其被布置在主支架和十字工作台上方并且可以根据期望被布置在上部水平面中;以及光度计,其被布置在十字工作台的放置区域内,并且其光束路径垂直地穿过十字工作台的x-y平面。

[0086] 用于自动制备和分析微量滴定板的孔中的样品的机器的另一示例从DE 10 2004 057 450 B4(CYBIO)已知。

[0087] 存在许多这种类型的机器,它们使用微量滴定板来检测和确定物质。微量滴定板包含排列成行和列(2D阵列)的大量相互隔离的孔。这些孔被用于各种各样的规程。移液手动地发生,或者在高通量筛选(HTS)的情形中借助于移液机器人发生。光度确定(例如使用光度计在透射光下对微量滴定板的吸收测量)以使光束路径在垂直方向上通过液体表面穿过孔的方式发生。然而,为了进行精确的定量确定,有必要在已知且尽可能精确定义的路径和距离上将光束引导通过测量液体。在颗粒、浊度、入口面、表面(例如液体表面、比色皿壁)上的任何光散射都会导致光损失,其在另一方面会使测量结果失真。

[0088] EP 2 410 342 A2(HOFFMANN-LA ROCHE)公开了一种具有移液器的移液设备,该移液器具有多个彼此相邻布置的扁平框架元件,并且这些扁平框架元件连同其移液针一起可在垂直于主框架体的水平x方向上在该主框架体上共同移动。移液设备用于将样品或试剂从第一排器皿转移到在x方向上偏移的第二排器皿。移液针首先在y方向上被调整到第一排器皿的间隔以获取样品液体或试剂液体,并且随后被适配到第二排器皿的间隔以分配样品液体或试剂液体。然而,不提供两个移液针在x和y方向上的独立移动。针对y方向和z方向

(移液针的提升和下降)的移动模块被布置在扁平毗邻框架元件中的间隙中,以使各个移液针之间的间隔保持较小。然而,移液针在y方向上的独立移动仅在有限程度上是可能的。例如,框架元件不可能在转移臂上移动经过彼此,这导致移液针在y方向上的移动自由度的相互限制。这种移液设备特别在与微量滴定板结合时找到有用的应用。

[0089] EP 1 230 553 B1 (MAXMAT) 公开了一种化学或生物分析器,该分析器具有用于样品管和试剂管的存储模块。还提供了一种分析模块,其具有微量滴定板形式的反应容器以及取样模块(移液器),该取样模块可在轨道上移动并且具有被彼此有固定距离地布置的两个移液针,这些移液针在z方向上彼此独立地操作以自动获取样品并且各自装备有可缩回抽吸移液器以用于将预定量的样品和试剂从存储模块转移到分析模块。这两个移液针在水平x/y平面上仅可共同移动。

[0090] 分析模块具有用于微量滴定板的加热板,该加热板被布置成接近微量滴定板的孔的较低区域以通过对流来加热孔的内容物。取样单元进一步包括混合设备,该混合设备由电磁体控制以在移液针处于微量滴定板的孔中的降低位置时引起该移液针的交替往复移动,以充分混合由样品和试剂构成的混合物。

[0091] US 5 897 837 A (TOA MEDICAL) 公开了一种适合于预处理用于免疫测定分析器的样品的移液机器,该移液机器具有第一块移液器,该第一块移液器可在x和y方向上水平地移动并且装备有彼此相邻的两个移液针,所述移液针可以彼此独立地被下降或提升。在该情形中,两个针之一可以被指派给试剂,而另一个针可以被指派给样品。另外,还存在第二块,该第二块可在x-y方向上移动并具有可下降移液针。为了清洗针,需要移动到驻定的针清洗站点。第一可移动块的这两个移液针不利地只能在水平x/y平面中共同移动。这具有如下缺点:移液器的机器人组件的重量不能跨两个水平移动轴x和y分布,使得为了在y方向上移动到各位置必须总是也要加速第二移液单元(的重量)。类似地,在两个水平方向上也必须总是加速针清洗单元连同针清洗器皿(的重量)。此外,由于共同水平移动,因此不可能同时使用两个针在器皿行的不同非毗邻位置处进行移液。

#### [0092] F) 用于自动分析器的光学系统组件

[0093] US 8,675,187 B2 (Hitachi) 描述了一种用于从液体介质获得测量信号的光学测量单元,以及装备有该光学测量单元的分析系统。如本申请的图2a中所示,以圆形方式被布置在转台23上的多个反应器皿24之一被浸入温度浴25中,该温度浴25填充有恒定温度的水26。被固定地布置在温度浴25中的光度计27具有LED光源28,来自该光源的光藉由聚光透镜29和偏转镜30被照射到存在于反应器皿24中的样品31中。半导体激光器也可以用作光源。光度计27的光电检测器32被布置在反应器皿24的相对侧上。在光度计27的测量位置33处在反应器皿24的入口侧和出口侧设置有用入入口辐射和出口辐射的光阑34。一个缺点是与以圆形方式被布置在转台上的反应器皿相关联的机械和计量学复杂性,这是由于为了测量样品必须将各个反应器皿24移动到光度计27的测量位置中。

[0094] US 2013/0301051 A1 (Pogosyan) 描述了一种成本有效的便携式光度计,如本申请的图2b中所示,该光度计具有不同波长的多个LED作为光源35,并具有光电二极管或光电倍增器作为检测器36。光度计可以被用于分析位于光源35与检测器36之间的样品保持器37中的化学、生物或药物样品。来自光源35的光被指引到光散射表面39上(可任选地在穿过干滤光器38之后),并穿过准直透镜40和狭缝光阑41,以到达存在于样品保持器37中的样品。

如图所示,检测器36可以从第一位置枢转到第二位置。在所解说的几何形状中,如果散射表面被选择为非常小、几乎呈点状,则准直透镜将发挥最佳作用,但这会降低光输出。

[0095] US 8,064,062 B2 (Beckmann) 公开了(如本申请的图2c中所示)一种光度计,该光度计具有包括光源L1至L5的驻定LED阵列以及包括光电二极管R1至R5的驻定检测器阵列,其中为每个光源指派一个光电二极管。位于转台上的比色皿C被布置在LED阵列与检测器阵列之间。在比色皿C在箭头方向上进行旋转移动期间,光束路径相交,并且不同波长 $\lambda_1$ 至 $\lambda_5$ 的光可以被相继施加到比色皿C中的样品。

[0096] AT 510 631 B1 (SCAN Messtechnik) 要求保护一种具有多个LED作为光源44的光谱仪,如本申请的图2d中所示。该光谱仪被用于藉由光源44和检测器45来分析液体42的内容物,其中来自光源44的具有预定义光谱范围的光穿过入口窗口47、穿过待检查液体42,并穿过出口窗口48到达检测器45。光源44由多个LED 49形成,这些LED 49被布置在底座50中并被连接到控制电子器件43,所述LED被设计成发射在预定义光谱范围内的不同波长范围的光。控制电子器件43被设计成顺序地致动发光二极管49,其中连接到控制电子器件43的补偿检测器51被布置成与底座50中的发光二极管49相对。透镜46、光阑52和会聚透镜53被布置在光源44与入射窗口47之间的光束路径中。为了测量待检查液体的散射光,可以横向于测量辐射布置另一检测器54。

[0097] WO 2010/122203 A1 (Biosystems) 公开了一种光度计,该光度计基于多个LED作为光源的布置,用于测量比色皿中存在的样品的吸收和浊度。在该情形中,来自各个LED的光藉由分束器连同带通滤光器被耦合到样品上游的光束路径中。另外,参考光电二极管被布置在光源侧。在检测侧,光电二极管被布置在样品下游的光束路径中。各个比色皿被移动经过光度计。不利的是,光源具有非常复杂的构造,并且由许多单独组件构成。另外,来自位于进一步远离比色皿的LED的光必须穿过多个分束器,这导致强度损失。

[0098] US 4,234,539 (Coulter Electronics) 描述了一种自动分析器,该自动分析器具有用于样品器皿、试剂器皿和反应器皿(比色皿)的转台,其中在它们之间安装有移液臂以用于转移介质。相对于比色皿转台同心地布置有转子,在该转子上布置有相对于彼此固定地放置的成对的光源和光电检测器。在适当的放置和/或旋转之际,各个比色皿变得位于光源与光电检测器之间。在替换实施例中,单个光源被放置在旋转轴的中心,并且光电检测器位于(如在径向方向上可见)比色皿的相对侧。比色皿转台随后仅缓慢旋转,而具有光源的转子执行快得多的旋转移动,这导致测量频率显著增加。此外,转子可以具有带有不同滤光器的滤光轮,该滤光轮可以被引入中心光源与比色皿之间的光束路径中。然而,转子必须在每个比色皿处停留,之后通过旋转滤光轮来选择相应滤光器。转台系统和附连到转台的比色皿的上述缺点在此仍然存在。

[0099] EP 2 309 251 A1 (Siemens Healthcare) 公开了一种自动分析器,该自动分析器具有存在于圆形或线性装置中的驻定样品器皿或比色皿,其中光学测量单元被形成在可旋转设备上,以便可沿样品器皿移动。根据一个实施例变型,承载LED形式的光源和光电二极管形式的光电检测器的可旋转设备可被布置在用于样品器皿的接纳部的下方,其结果是在所有时间可以藉由夹臂来进出样品器皿。可旋转设备还可以具有不同波长的多个LED和多个光电二极管,以使得可以在多个波长下测量样品。光电二极管可以由CCD元件代替。

[0100] G) 用于自动分析器的混合和温度控制的系统组件

[0101] 从DE 27 26 498 A1 (HELLMA) 已知一种温度可控的比色皿装置。如本申请的图2e中所示,提供了具有多个接纳轴56的温度可控比色皿块55,比色皿57可以被插入到这些接纳轴56中。在向下方向上呈锥形地变窄并具有侧向测量窗口58的比色皿57以形状配合的方式插入到U形适配器59中,该适配器59具有良好的导热性,并且由此经由接纳轴56的壁60与比色皿块55建立热接触。在每种情形中,可以通过比色皿块55中的测量通道61来光学地测量每个比色皿57中的样品/试剂混合物。

[0102] 此处的一个缺点是样品/试剂混合物的温度仅缓慢地加热到比色皿块的温度。由此在分析器中更难以达成高样品通量,因为在分析样品时的温度控制在占用大部分时间的各过程之中总是很重要。

[0103] JP 2007-303964 A (OLYMPUS) 公开了(如本申请的图2f中所示)一种用于控制被布置在可旋转转盘63的接纳部中的比色皿62的温度的设备。该设备具有压电基板64,该压电基板64被附连到每个比色皿62的侧壁,并且在该该压电基板64上集成有作为超声换能器65的叉指换能器(IDT)的电极结构以及用于非侵入式测量比色皿内容物的温度的温度传感器66两者。经由滑动触头67连接的控制单元69的温度调节单元68与用于超声换能器65的驱动器单元70一起形成控制回路以用于控制比色皿62中反应混合物的温度。通过吸收超声能量来将样品/试剂混合物直接加热到目标温度。

[0104] 此处的一个缺点在于,每个比色皿62需要粘接压电基板64以及集成温度传感器66,必须使该温度传感器66与电子调节单元68接触。另外,在超声换能器65的基板上测得的温度可能由于该超声换能器的自热而失真,并且由此不对应于比色皿62中的样品/试剂混合物的温度。

[0105] 此外,温度传感器66不与液体接触,而是仅可以经由比色皿62的器皿壁的热传导间接地感测液体的温度,其结果是,特别是在极快速加热液体的情形中,不能够以足够的速度和精度来测量液体中的温度升高,从而无法排除持久或短暂超越目标温度达对样品组分而言临界值。

[0106] EP 1 995 597 A1 (OLYMPUS) 公开了一种用于搅拌比色皿71中的液体的设备(如本申请的图2g中所示),比色皿71被布置在可旋转转盘72上,其中用于将超声能量照射到比色皿71中的声音发生器73(叉指式换能器(IDT))被粘接到每个比色皿的侧壁。然而,根据EP 1 995 597 A1,必须采取措施以限制由于吸声而出现的比色皿触头温度的不期望升高,并防止由于热损伤而导致的分析结果失真。

[0107] 通过存储在控制单元74中的比色皿内容物的热特性来计算由声音发生器73的操作引起的临界热输入。可以通过限制工作时间、通过调制振幅、或通过改变超声发生器的工作频率来将热输入限制于无害值。根据用于限制热输入的进一步措施,可以藉由用于每个比色皿71的致动器75将专用珀尔帖(Peltier)元件76直接施加到粘接的声音发生器73的基板,以在操作期间主动冷却所述声音发生器。珀尔帖元件76的功率经由所存储的操作参数来控制,其中在珀尔帖元件上未提供温度测量。用于声音发生器73的信号发生器77由控制单元74的驱动器单元78来致动。

[0108] 仅仅通过合适的参数化来对比色皿71中的液体进行精确的温度控制由此是不可能的或无法提供的,这是因为预先计算的超声输入本身会太不精确而无法达到目标温度。

[0109] 为了更精确地控制混合或搅拌过程并确保在搅拌期间不超过有害温度值,可以通

过驻定红外传感器从上方执行对液体的温度测量,但是在每种情形中这仅可以在转盘处于静止时在该转盘的一个特定比色皿上执行。

[0110] 与恒温的比色皿保持器中的块温度控制相比,具有前述技术特征的温度控制具有以下缺点:就加热和调节期间超过目标温度而言,该系统可能被认为在本质上不安全。

[0111] JP 2007-010345A (OLYMPUS) 描述了一种超声搅拌设备,通过该超声搅拌设备可以混合比色皿81的内容物L。如本申请的图2h中所示,压电陶瓷超声发生器(厚度模式换能器83)被粘接到比色皿81的底部82,其中比色皿底部的形状和材料形成声学透镜84以用于将超声能量聚集在略低于液面的F点。由锆钛酸铅(“发声体”)制成的厚度模式换能器83包括扁平盘85,在其两侧具有扁平的电接触件86,该电接触件86的直径大于比色皿底部82的直径。

[0112] H) 用于执行自动分析器的发光测量的系统组件

[0113] US 7,998,432 B2公开了一种用于执行生化(临床化学)测试和凝血测试(其是以光度方式测量的)的自动分析器,该分析器还适合于藉由发光检测来执行非均相免疫测定。在本申请的图1c中所描述的设备基本上被划分成用于存储样品和试剂的区域120以及用于执行光学测量和分析的区域121。移液设备122可以沿这两个区域120和121移动,并且由此可以将液体样品和试剂从存储区域120吸移到可旋转比色皿转盘123上的比色皿中。藉由环形温度控制设备从下方使比色皿转盘123变成恒定温度。经由分别提供的转移机构,当比色皿转盘处于静止时,可以在转盘的槽形比色皿接纳部与分析器的驻定站点(其被布置在比色皿转盘123周围)之间在径向方向上交换各个比色皿。提供站点124以用于光度测量,提供站点125以用于排出要丢弃的比色皿,并且提供站点126,该站点126具有用于从存储区域127分配含涂层的磁性纳米颗粒的分配器,清洗试剂和用于发光测量的触发试剂也位于该存储区域127中。其他站点用于磁性沉降和B/F清洗128、发光测量129、凝结测量、或样品稀释。用于提供一次性比色皿的弹匣由130标示。一个缺点是与在比色皿转盘123的接纳部与分析器的各个站点之间转移比色皿相关联的相当大的机械复杂性。尽管在一些站点中(参见128、129),由于比色皿被移出系统,发生与比色皿转盘123的时钟速率解耦的测量和制备步骤,但将比色皿转移到所述位置和从所述位置转移比色皿仍然取决于该时钟速率,和比色皿保留在转盘中的那些动作一样(站点124中的光度测量以及站点126中的磁珠添加)。在点A)中结合转盘布置已经讨论的缺点由此适用。

[0114] US 6,333,008 B1公开了一种测量装置,其用于对液体样品执行发光序列分析,该液体样品包含待检测的目标物质和可以在免疫化学检测反应中与之结合的标记物质、以及可磁化载体颗粒。液体样品在多孔比色皿的孔中沿传送路径被输送到光学测量站点,在该光学测量站点中,被配置为可旋转双磁体的永磁体和旨在分离出多余标记物质的分离站点在多孔比色皿被输送时作用于该多孔比色皿。在每个单独的分离站点中,藉由注射器和抽吸针进行(B/F)清洗步骤。在测量站点中,发光辐射由光电检测器来检测。已知的测量装置的一个缺点是必需在分析过程期间将液体样品传送到以驻定方式分布在过程路径上的不同机器组件。另外,必须多次提供某些组件,诸如被配置为可旋转双磁体的永磁体以及具有注射器和抽吸针的分离站点。

[0115] 此类设备表征为,所有过程都由比色皿传送机构的严格时钟循环预定义,并且必须在预定的时间窗口中发生。仅当相应的比色皿位于相应设备组件的位置时,才能进行诸

如分配、混合、分离和测量之类的动作。

[0116] 例如,仅当空比色皿移动经过样品移液器的位置并且比色皿传送机构在该位置处停留时(而不是在任何时间),才能将样品分配到该空比色皿中。仅当包含样品的比色皿移动经过试剂分配器的位置并且比色皿传送机构在该位置处停留时,才能将试剂或清洗液体分配到所讨论的比色皿中。这同样适用于通过机械搅拌进行对比色皿中由样品和试剂构成的反应混合物的搅拌,以及在光学测量设备的位置处的光学测量。

[0117] 例如,特定的比色皿也不能在任何时间或以很小的时间间隔重复地进行光学测量,因为首先需要等待直到所讨论的比色皿位于光学测量单元的位置处。

[0118] 本发明的一个目的在于要在用于对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器中避免上述缺点,特别是与已知系统的样品通量结合的缺点,已知系统的样品通量受到由严格时钟循环预定义且在预定时间窗口中发生的过程的限制,本发明的目的还在于要提出增加样品通量而不显著增加单独分析或分析器的成本的改进,同时至少维持分析的质量。另外,目的在于要提出一种用于对液体样品进行自动化学、生化和/或免疫化学分析的改进方法。

[0119] 根据本发明,该目的通过一种具有用于接纳液体样品和试剂的比色皿的分析器来实现,其中多个比色皿被布置为分析器中的至少一个驻定线性比色皿阵列,该分析器具有可移动和驻定机器组件,至少包括:

[0120] • 移液器,该移液器被设计成可沿由线性比色皿阵列定义的移动线路在x方向上移动,所述移液器装备有至少一个移液针,该移液针被设计成可在z方向上下降到比色皿中并且被设计成可在比色皿与样品存储区和/或试剂存储区之间在基本上垂直于x方向的y方向上移动,

[0121] • 混合器单元,用于混合比色皿中的样品和试剂,

[0122] • 光学测量单元,该光学测量单元为了获得测量信号而接收通过被布置在比色皿的一侧的测量窗口出射的测量辐射,

[0123] • 用于清洗比色皿的比色皿清洗单元,其被设计成可在x方向上移动,

[0124] • 针清洗单元,用于清洗该至少一个移液针,以及

[0125] • 驻定温度控制单元,用于设置比色皿中的可预定义测量温度,

[0126] 其中,至少两个机器组件被设计成可沿着或平行于由线性比色皿阵列定义的移动线路在x方向上彼此独立地移动,并且每个机器组件都可以按自由选择的次序进出不同的比色皿或比色皿组。

[0127] 根据本发明的借助于存在于分析器的至少一个试剂存储区中的液体试剂来对存在于该分析器的样品存储区中的液体样品进行自动化学、生化和/或免疫化学分析以确定样品中的至少一种分析物浓度的方法,表征为包括以下步骤:

[0128] -藉由可沿比色皿阵列移动的第一移液器将预定量的液体样品从样品存储区中的样品器皿转移到驻定线性比色皿阵列的比色皿中;

[0129] -藉由第一移液器或藉由可独立于该第一移液器移动的第二移液器将预定量的试剂液体从试剂存储区的试剂器皿转移到驻定线性比色皿阵列的比色皿中;

[0130] -混合并控制比色皿中的液体的温度;

[0131] -可任选地藉由第一或第二移液器将预定量的其他试剂液体从试剂存储区的试剂

器皿转移到驻定线性比色皿阵列的比色皿中；

[0132] -可任选地再次混合并控制比色皿中的液体的温度；

[0133] -藉由光学测量单元来光学地测量比色皿的内容物并确定至少一个测量值；

[0134] -基于所确定的测量值并基于先前已知或预定的参考值和校准值来计算和显示分析物浓度；

[0135] -藉由可沿比色皿阵列移动的比色皿清洗单元来清洗和干燥比色皿；以及

[0136] -提供比色皿以供后续分析。

[0137] 因此,根据本发明,两个机器组件需要被设计成可在x方向上彼此独立地移动:移液器(在最简单的情形中是具有单个移液针的单个移液器)和比色皿清洗单元。混合器单元和光学测量单元可以是驻定的或可移动的,并且温度控制单元需要以驻定方式来配置。还应当注意,进出比色皿开口的两个不同的可移动机器组件不能同时进出同一比色皿。然而在实践中,在任何情形中移液器和比色皿清洗单元都不必例如“同时”进出同一比色皿。还应当注意,驻定机器组件被配置成使得它们无论如何都进出每个比色皿,例如由于一个此类机器组件被指派给每个比色皿或比色皿组。

[0138] 由于可在x方向上移动的机器组件的自由进出选择,特别是比色皿清洗单元进出任何期望比色皿以及该至少一个移液器(具有至少一个移液针)进出任何期望的样品器皿、试剂器皿和比色皿,因此与以旋转方式组织的具有相同数目比色皿的机器相比通量显著增加。

[0139] 根据本发明的一个有利实施例变型,分析器具有可在x方向上彼此独立地移动的两个移液器。

[0140] 与具有一个移液器的变型相比,由于第一移液器可以将样品吸移到第一比色皿中,而第二移液器可以同时将试剂吸移到可自由选择的第二比色皿中,这导致通量的进一步增加。

[0141] 根据本发明,还提供了具有两个移液针的至少一个移液器,这两个移液针可在y方向上彼此独立地且彼此平行地移动。移液器的这两个移液针由此可以在y方向上沿相同距离彼此独立地移动经过彼此而不会碰撞。

[0142] 根据该有利变型,也可以使用两种不同的针类型(例如,对于不同的移液体积,具有用于不同类型的样品和试剂的特定涂层,而无需另一移液器或针交换站点)。

[0143] 本发明的一个特别有利的变型规定针清洗单元被布置在移液器上并且被设计成可随该移液器一起移动。

[0144] 一个移液针进行移液、而第二移液针同时可以被清洗的措施还用于增加通量。即使在移液器上只有一个移液针时也获得优点,这是因为移液器不需要每次都在驻定针清洗单元处停留。由于各个移液针的y移动可以独立于移液器上承载的针清洗单元发生,因此机器人组件的移动质量可以跨两个水平轴拆分,以使得针清洗单元仅需要在x方向上加速。

[0145] 本发明的进一步目的是要改进用于从液体介质获得测量信号的光学测量单元和光学测量方法,该液体介质被保持在彼此相邻排列的比色皿中,以使得可以在各个比色皿中的化学反应过程中并在短时间内相继执行不同波长下的多次测量,其目的是要最大程度地降低由测量系统的各个组件之间的平移和/或旋转相对移动引起的运动学复杂性。

[0146] 根据本发明,该进一步目的如下实现:光学测量单元装备有光供应单元,该光供应

单元具有在UV/VIS/NIR波长范围中以光谱上不同的方式进行发射的多个LED光源,并且还装备有驻定检测单元,该驻定检测单元被配置成使得至少一个光电二极管被固定地指派给比色皿阵列的每个比色皿。

[0147] 特别有利的是,比色皿被布置为不可移动的驻定比色皿阵列,其中各个检测器(透射光检测器(用于光度和浊度测量)和/或散射光检测器(用于比浊测量)被固定地指派给每个比色皿,并且从各个比色皿出射的光(即,还包括任何暗信号和可能的入射环境光)可以按时间上不受限的方式从每个比色皿测量以用于校正目的。由此在停走(stop-and-go)操作中不必在移动经过检测器时进行测量、或者将检测器顺序地放置在多个比色皿的前面。结果,可以在非常短的时间间隔中获得更准确的测量结果,并且使测量过程灵活得多。

[0148] 根据本发明的第一变型,光供应单元具有至少一个驻定光分布器设备,该驻定光分布器设备将来自各个LED光源的光分布在比色皿阵列的各个比色皿之中,其中光分布器设备具有腔,其内表面被设计成是至少部分地镜面反射的和/或漫反射的,并且其中光分布器设备针对每个LED光源具有用于将光馈送到腔中的入口开口,并且其中光分布器设备针对比色皿阵列的每个比色皿具有用于将光馈送到比色皿中的出口开口。

[0149] 这是紧凑的、成本有效的变型,因为容适不同波长的多个LED光源的光分布器设备以驻定方式被指派给一行比色皿。在具有大量比色皿的比色皿阵列的情形中,驻定比色皿阵列可以被分段,其中单独的光分布器设备被固定地指派给每个分段。因此,总体而言,这导致没有移动组件的光学测量单元。

[0150] 为了更好地分布由不同波长的各个LED光源照射到光分布器设备中的光,光分布器设备的与LED光源的入口开口相对定位的内表面优选地被设计成是波纹状的和反射性的。尽管在各个LED光源与比色皿之间可能出现不同的光路,但由于存在恒定的几何条件而可以通过计算、通过硬件设置参数化和/或通过校准测量来补偿强度差。

[0151] 为了使进入比色皿的测量辐射均匀化,光分布器设备的与比色皿的出口开口相对定位的内表面被设计成是漫反射的。

[0152] 根据本发明的第二变型,光供应单元具有包括多个LED光源的至少一个一维棒状光源阵列,该光源阵列沿驻定比色皿阵列取向并且可沿该驻定比色皿阵列移动,以使得光源阵列的每个LED光源可以被指派给驻定比色皿阵列的每个比色皿。

[0153] 该变型受益于以下事实:在检测器侧,被固定指派给驻定比色皿阵列的各个比色皿的光电二极管被呈现为驻定线性光电二极管阵列,并且优选地被布置在共用电路板上。可沿驻定比色皿阵列移动的棒状光源阵列的轻微缺点通过成本有效的制造(针对多个比色皿仅一个光源阵列)得以抵消。

[0154] 根据本发明的第三变型,光供应单元的LED光源被布置为2D LED阵列,其中驻定2D LED阵列被固定地指派给驻定比色皿阵列的每个比色皿。

[0155] 该变型享有上述第一变型的优点,这是因为可以在不移动组件的情况下实现光学测量单元,并且每个比色皿具有单独的光度计,该光度计具有固定指派的2D LED阵列作为光源、且具有固定指派的光电二极管作为检测器。

[0156] 根据本发明的用于从液体介质获得测量信号的光学测量方法、特别是与本发明的第一变型结合的光学测量方法表征为包括以下步骤:

[0157] • 在比色皿中接纳液体介质,这些比色皿彼此相邻排列并形成驻定比色皿阵列,

[0158] • 藉由至少一个驻定光分布器设备来提供被辐射到比色皿中的入口辐射,该至少一个驻定光分布器设备与比色皿阵列的至少一个分段光学地接触,

[0159] • 其中光被多个LED光源在时间上相继照射到光分布器设备中,这些LED光源在UV/VIS/NIR波长范围中以光谱上不同的方式进行发射,并且光被分布在各个比色皿之中,以及

[0160] • 藉由驻定检测单元的被固定指派给每个比色皿的至少一个光电二极管来检测从比色皿出射的测量辐射。

[0161] 从比色皿出射的测量辐射被转换成电测量信号,并在经过适当准备之后在显示器单元中显示。

[0162] 分析器还可以具有光学测量单元,该光学测量单元被配置为可沿线性驻定比色皿阵列移动的单元,例如被配置为光谱仪单元。

[0163] 本发明的进一步目的是要改进用于混合和/或控制被引入比色皿阵列的彼此相邻排列的比色皿中的液体介质的温度的方法和设备,以使得自从液体介质被引入比色皿中直至达到预定义目标温度的时间长度缩短,而没有对样品/试剂混合物造成热损害的任何风险。目的还在于当达到目标温度时实现样品/试剂混合物的最佳混合。

[0164] 该目的一方面如下实现:温度控制单元具有被调节到预定义目标温度的比色皿块,所述比色皿块装备有温度控制设备并且与各个比色皿处于热接触,并且另一方面如下实现:驻定混合器单元被指派给比色皿以混合样品和试剂,其中至少一个超声换能器作为驻定混合器单元被附连到每个比色皿以将超声能量引入比色皿中,并且如下实现:超声换能器被配置为压电振动器并被连接到控制单元,该控制单元因变于液体介质的参数值来致动该至少一个超声换能器。

[0165] 根据本发明的用于混合并控制被引入比色皿阵列的排成行的比色皿中的液体介质的温度的方法,其中比色皿阵列的比色皿被布置在温度可控比色皿块中,该方法表征为包括以下步骤:

[0166] a) 借助于温度可控的比色皿块将比色皿加热到预定义目标温度,

[0167] b) 借助于温度受控比色皿块加热液体介质以达到该预定义目标温度,

[0168] c) 在根据点b)的加热阶段中,在达到目标温度之前,借助于被附连到每个比色皿的至少一个超声换能器附加地引入预定量的超声能量,以提高加热速率,以及

[0169] d) 同时借助于点c)中引入的超声能量来混合液体介质。

[0170] 具体而言,根据本发明提供了在点c)中引入的超声能量的量因变于预定参数值来确定,这些预定参数值诸如举例而言是所添加液体介质的类型、数量、粘度、导热率和温度。

[0171] 要被引入的超声能量的量可以例如在工厂处的测试步骤或校准步骤中通过实验测量和/或计算来确定,随后恰适的信息可供用户使用。

[0172] 一旦针对所有预期分析物确定完成了校准,在用于混合并控制液体介质温度的设备操作期间用户就不需要采取措施来确定相应分析物确定所需要的超声能量的量,这是因为可以从测试和校准阶段获取恰适的值。

[0173] 利用根据本发明的方法,有效地防止在快速加热期间出现的任何局部热点,这是因为超声能量的引入由控制代码来调节,这些控制代码例如被存储在分析规约中并已因变于液体的参数值来确定,以使得比色皿中的液体被加热并同时不断循环。

[0174] 本发明的一个显著优点因此在于,通过对引入的超声能量的量进行参数化,比色皿内容物的温度永远不会高于比色皿块的温度,比色皿块的温度被预先控制到与样品兼容的最终温度。结果,可以大体上排除由于热点或由于短暂超过目标温度而对生物样品和试剂造成的热损害。

[0175] 从技术角度来看,藉由由连续导热材料制成的比色皿块(诸如举例而言阳极化铝块)来控制排成行的比色皿的温度是特别简单且可靠的。当从预温度受控热源加热比色皿内容物时,通常会渐近地接近块温度 $T_{BL}$ ,以使得加热开始时迅速发生,并且随后逐渐变慢。由于从未完全达到块温度 $T_{BL}$ ,因此在经由块进行温度控制的情形中,将接受略低的温度 $T_{BL-x}$ 作为目标温度,在对特定分析物的光学测量的上下文中控制生物样品的温度时该目标温度通常在低于块温度 $0.1-0.5^{\circ}\text{C}$ 的范围中,并且在分析期间变化不会大于 $0.1^{\circ}\text{C}$ (参见图17a、17b)。

[0176] 根据本发明,根据点c)的超声能量可以在多次推升中以脉冲方式被引入液体介质中。

[0177] 此外,如果在点c)中引入的超声能量的至少一次提升在用于混合比色皿中的液体介质的脉冲历时、频率和振幅方面被优化,则这是有利的。

[0178] 在该情形中,可以从超声换能器的基频开始选择有利于经组合的混合(通过在液体中生成对流)和加热(通过将超声吸收到液体中)的信号波形,该信号波形可由相比之下较低的外加频率来调制(频率“扫掠”)。另外,超声换能器的基频的振幅还可以由相比之下较低的外加频率来调制,其中该振幅可以在信号的完全调制(100%)与信号关断(0%)之间变化。在该情形中,具有振幅比(100:0)的振幅调制将对应于突发模式。在这两种情形中,都可以使用诸如正弦波、方波、锯齿波等调制信号波形。

[0179] 如果超声换能器以200kHz至200MHz的基频(例如在使用厚度模式换能器的情况下以约0.5MHz至10MHz的基频,以及在使用叉指式换能器的情况下以约50MHz至150MHz的基频)操作,则可以实现关于被引入比色皿中的液体介质的混合的特别良好的结果。

[0180] 优选地,在超声换能器的基频上施加幅度为1至100Hz的调制频率。

[0181] 为了在对应比色皿中执行分析时混合和加热含水试剂液体和样品液体,可以有利地使用的超声换能器的基频取决于所使用的超声换能器的类型。如果利用由压电陶瓷制成的粘接的厚度模式换能器,则合适类型的基频(取决于基板的大小和尺寸)在约200kHz至10MHz之间,优选地在约0.5至10MHz之间。如果利用粘接的叉指式换能器,则合适类型的基频(取决于换能器以及基板的大小和尺寸)约为10至200MHz,优选地约为50至150MHz。

[0182] 分析器还可以具有混合器单元,例如可以以旋转或振动方式设置的移液针,该移液针可以下降到相应比色皿中以混合样品和试剂。

[0183] 分析器具有比色皿清洗单元,根据本发明,该比色皿清洗单元被配置为可移动机器组件,其在每个清洗位置中可以进出一个比色皿或同时进出一组比色皿,优选地进出两个至五个彼此相邻布置的比色皿。

[0184] 根据本发明,根据一个变型的分析器具有用于设置可预定义测量温度的温度控制单元,该温度控制单元包括加热箔,该加热箔与各个比色皿或比色皿组热接触并且可以向其施加不同的温度水平。

[0185] 本发明的进一步目的是要提出一种分析器,通过该分析器可以从概述的现有技术

出发执行非均相免疫测定,其中特别是与已知系统的样品通量(其受到由严格时钟循环预定义并在预定时间窗口中发生的过程的限制)结合的缺点被避免并且实现了改进,该改进增加了样品通量而不会显著增加单独分析或分析器的成本,同时至少维持分析质量。

[0186] 根据本发明,该目的如下实现:分析器具有用于执行非均相免疫测定的设备,该设备可以进出驻定线性比色皿阵列的至少一个终端分段的比色皿。

[0187] 根据本发明,用于执行非均相免疫测定的设备具有以下组件:

[0188] • 至少一个支撑臂,其可沿比色皿阵列移动并且可朝向所选比色皿的填充开口下降,所述支撑臂具有可朝向比色皿底部下降的至少一个抽吸针,并且还至少具有至少一个分配器,该至少一个分配器可以被放置在相应填充开口之上或之中,以用于将液体介质分配到比色皿中,其中至少一个分配器被设计成分配用于磁性颗粒的清洗溶液,

[0189] • 至少一个磁体组装件,用于分离比色皿内表面上的磁性颗粒,所述磁体组装件可沿比色皿阵列移动并作用于所选比色皿的内容物,以及

[0190] • 至少一个光学检测设备,用于接收与所选比色皿中的分析物浓度成比例的测量信号,所述光学检测设备可沿比色皿阵列移动并可与所选比色皿的测量窗口对准。

[0191] 根据本发明的一个优选实施例变型,用于抽吸针和该至少一个分配器的支撑臂具有提升和旋转设备,该提升和旋转设备被布置在可沿比色皿阵列移动的平台,其中用于该磁体组装件和检测设备的共用悬挂底座可以被布置在可移动平台上。

[0192] 如果被布置在可移动平台上的支撑臂连同分配器平台以及磁体组装件和检测设备一起形成测量和操纵模块,则是特别有利的,该测量和操纵模块可沿比色皿阵列移动并且组合了用于磁性地分离磁珠、所谓的B/F清洗、以及对发光的触发和测量的过程步骤的所有机器人、流体和计量组件。

[0193] 根据本发明的用于藉由非均相免疫测定来确定抗原的方法表征为:首先在第一步骤序列A中,

[0194] 用于确定抗原的样品,

[0195] 包含捕获抗体的磁性颗粒的悬浮液,以及

[0196] 可任选的示踪抗体或被标记抗原

[0197] 被吸移到驻定比色皿阵列的所选比色皿中,并且该方法表征为,免疫化学分析的诸如以下步骤B借助于测量和操纵模块来进行:

[0198] a) 分离磁性颗粒,

[0199] b) 引入和抽吸清洗溶液一次或多次,

[0200] c) 添加经计量的至少一种触发液体,以及

[0201] d) 对样品执行发光测量,

[0202] 该测量和操纵模块可沿比色皿阵列移动并在所选比色皿处停留,以执行步骤a)至d)中的一些或全部。

[0203] 本发明的一个特定优点在于,当正在所选比色皿中执行用于免疫化学分析的耗时步骤(诸如孵育等)时,测量和操纵模块可以被移动到比色皿阵列的至少一个其他比色皿,以执行免疫化学分析的一些或全部步骤B。

[0204] 具体而言,根据本发明的测量和操纵模块可以在驻定比色皿阵列的各比色皿之间自由移动,以便当正在第一比色皿中进行不必由测量和操纵模块的组件执行的测定过程步

骤时在另一比色皿中执行第二过程步骤。

[0205] 在测量和操纵模块移动到比色皿之前或之时,可以在被布置在该测量和操纵模块上的清洗站点中清洗分配器的针组以及抽吸针。

[0206] 例如,在一个平行化示例中,在第一比色皿中的测定的孵育步骤期间,可以在第二比色皿中执行磁性分离和B/F清洗,以增加机器组件的利用率并节省执行测定的时间。

[0207] 根据本发明,在分析器的临床化学领域中使用的比色皿在接近底部的区域中具有入口窗口和出口窗口,该入口窗口和出口窗口优选地彼此平面平行地布置并且对于光学测量单元的入口辐射和出口辐射或测量辐射是透明的。

[0208] 在用于执行非均相免疫测定的区域中,其中检测经由化学发光进行,比色皿阵列的比色皿在靠近底部的区域中仅需要对发光辐射光学透明的侧向出口窗口。

[0209] 以下将在示例性实施例的基础上更详细地解释本发明,这些实施例是部分示意性的并且其中:

[0210] 图1a示出了根据现有技术的具有以圆形方式被布置在转台上的可移动反应器皿或比色皿的自动分析器,

[0211] 图1b示出了根据现有技术的具有以线性方式布置的可移动反应器皿或比色皿的自动分析器,

[0212] 图1c示出了根据现有技术的用于临床化学分析和用于执行非均相免疫测定的自动分析器,

[0213] 图2a到图2d示出了根据现有技术的用于从液体介质获得测量信号的光学测量单元,

[0214] 图2e到图2h示出了根据现有技术的用于混合和搅拌比色皿中的液体的设备,

[0215] 图3a以三维总体视图示出了根据本发明的用于对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器的第一实施例变型,该自动分析器具有线性驻定比色皿阵列,

[0216] 图3b示出了沿图3c中的线IV-IV的分析器的截面图示,

[0217] 图3c示出了根据图3a的分析器的简化平面视图,

[0218] 图4以三维视图示出了根据图3a的自动分析器的两个可独立移动的移液器,

[0219] 图5以截面图示示出了根据图3a的自动分析器的可移动光学测量单元,

[0220] 图6以三维视图示出了根据图3a的自动分析器的可移动比色皿清洗单元,

[0221] 图7以三维局部剖视图示出了根据图3a的自动分析器的针清洗单元,

[0222] 图8以三维局部剖视图示出了用于根据图3a的自动分析器的比色皿的温度控制单元,

[0223] 图9a以示意图示示出了根据图4的移液器的移液针的流体元件,

[0224] 图9b以示意图示示出了根据图7的针清洗单元的流体元件,以及

[0225] 图9c以示意图示示出了根据图6的比色皿清洗单元的流体元件,

[0226] 图10a以三维总体视图示出了根据本发明的用于对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器的第二实施例变型,该自动分析器具有线性驻定比色皿阵列,

[0227] 图10b示出了沿图10c中的线IV-IV的分析器的截面图示,

[0228] 图10c示出了根据图10a的分析器的简化平面视图,

[0229] 图11a以朝向根据图10a至10c的光供应单元观察的三维视图示出了根据本发明的

用于从液体介质获得测量信号的光学测量单元的第一变型，

[0230] 图11b以朝向检测单元观察的三维视图示出了根据图11a的实施例变型，

[0231] 图11c示出了根据图11a的光供应单元沿图11d中的线II-II的截面图示，

[0232] 图11d示出了根据图11a的光供应单元沿图11c中的线III-III的截面图示，

[0233] 图11e示出了根据图11a的光供应单元的管状主体的三维细节图示，

[0234] 图11f示出了图11c的放大细节图示，

[0235] 图12a示出了关于根据图11a的光学测量单元的电子致动的框图，

[0236] 图12b示出了用于解说测量过程的第一示图(模式1和2)，

[0237] 图12c示出了用于解说测量过程的第二示图(模式3)，

[0238] 图13a以根据图10a至10c的自动分析器的三维视图示出了根据本发明的用于从液体介质获得测量信号的光学测量单元的第二变型，

[0239] 图13b示出了通过垂直于根据图13a的比色皿阵列的比色皿轴的放大截面图示，

[0240] 图14a以根据图10a至10c的自动分析器的三维视图示出了根据本发明的用于从液体介质获得测量信号的光学测量单元的第三变型，

[0241] 图14b示出了通过垂直于根据图14a的比色皿阵列的比色皿轴的放大截面图示，

[0242] 图14c示出了图14a的放大细节图示。

[0243] 图15a以根据图10a至10c的自动分析器的三维图示示出了根据本发明的用于混合并控制液体介质的温度的设备，

[0244] 图15b以根据图15a的截面图示示出了根据图15a的设备，

[0245] 图15c以三维视图示出了如图15a中所示的根据本发明的设备的比色皿连同超声换能器，

[0246] 图16示出了关于根据图15a的用于混合并控制液体介质的温度的设备的电子致动的框图，

[0247] 图17a示出了用于解说针对液体的温度控制和混合过程的第一示例性实施例的温度示图，

[0248] 图17b示出了用于解说针对液体的温度控制和混合过程的第二示例性实施例的温度示图，

[0249] 图18a以三维总体视图示出了根据本发明的用于对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析的自动分析器的第三实施例变型，该自动分析器具有线性驻定比色皿阵列以及用于执行非均相免疫测定的设备，

[0250] 图18b示出了根据图18a的自动分析器的平面图，

[0251] 图19a以三维视图示出了根据本发明的用于执行根据图18a的非均相免疫测定的设备，

[0252] 图19b以放大的截面图示示出了根据图19a的设备的细节，

[0253] 图20示出了非均相免疫测定的示意性过程示例，

[0254] 图21示出了根据图19a的设备的流体回路图，以及

[0255] 图22示出了关于根据图19a的设备的电子控制的框图。

[0256] 具有相同功能的部件在各实施例变型中被提供有相同的附图标记。

[0257] 图1a至1c和2a至2h中所示的自动分析器及其组件涉及现有技术的示例，并且在本

描述的引言部分中进行详细描述。

[0258] 在图3a至3c中示出的第一实施例变型的自动分析器100用于对液体样品执行化学、生化和/或免疫化学分析。为了简单起见,仅示出了分析器100中对本发明而言必要的那些组件,其中诸如泵、阀、评估单元、控制单元和驱动单元之类的分析器组件将不会详细讨论。

[0259] 液体样品存在于分析器100的样品存储区920中的样品器皿921中,并借助于液体试剂进行分析,该液体试剂存在于分析器100的两个试剂存储区950a、950b中的试剂器皿951a、951b中。

[0260] 用于接纳液体样品和试剂的比色皿201以驻定线性比色皿阵列200的形式被布置在分析器100中,并且在多次单独分析期间保留在其原始位置。在所解说的示例中,比色皿阵列200被布置在第一试剂存储区950a与第二试剂存储区950b之间。

[0261] 自动分析器100装备有可移动和驻定机器组件,即:

[0262] • 具有两个移液器300a、300b,它们可沿由线性比色皿阵列200定义的移动线路在x方向上移动,所述移液器中的每一者都装备有两个移液针301a1、301a2和301b1、301b2,这些移液针可在z方向上下降到比色皿201中、下降到位于样品存储区920中的样品器皿921中以及位于试剂存储区950a、950b中的试剂器皿951a、951b中,并且被设计成可在比色皿201与样品存储区920和/或两个试剂存储区950a、950b之间在基本垂直于x方向的y方向上移动;

[0263] • 具有用于混合比色皿201中的样品和试剂的混合器单元400;

[0264] • 具有光学测量单元500,该光学测量单元500为了获得测量信号而接收通过被布置在比色皿201一侧的测量窗口202、203出射的测量辐射(参见图5);

[0265] • 具有用于清洗比色皿201的比色皿清洗单元600,该比色皿清洗单元可沿由比色皿阵列200定义的移动线路在x方向上移动;

[0266] • 具有用于清洗这两个移液器300a、300b的移液针301a1、301a2、301b1、301b2的针清洗单元700a1、700a2、700b1、700b2;以及

[0267] • 具有用于设置比色皿201中的可预定义测量温度的驻定温度控制单元800。

[0268] 移液器300a、300b藉由可移动安装元件(未示出)被附连到以平行方式布置的轨道111a、111b;另外,为光学测量单元500提供了对应的轨道113连同可移动底座501,并且为比色皿清洗单元600提供了轨道112连同可移动底座601。移液器300a、300b的可移动底座以及底座501和601例如藉由齿形带(此处未进一步示出)以及在轨道112、113、111a和111b的一端的步进电机来驱动。

[0269] 如特别从图3b中可以看出,至少两个(在所解说的示例中为若干个)机器组件被设计成可沿着或平行于由线性比色皿阵列200定义的移动线路在x方向上彼此独立地移动,并且各自可以按可自由选择次序进出不同比色皿201或各组比色皿201。

[0270] 在图3a至3c中所示的实施例变型中,分析器100具有样品存储区920、第一试剂存储区950a和第二试剂存储区950b。储存区域可以被全部或部分冷却。

[0271] 为了用样品材料来装填分析器100,在预定位置处手动地或藉由机器人将包含分析样品的器皿921引入样品存储区920中。各个分析样品所期望的分析被输入到分析器100的控制器中。

[0272] 为了用试剂来装填分析器,在预定位置处手动地或藉由机器人将包含用于分析不同分析物的试剂的试剂器皿951a、951b引入分析器100的两个试剂存储区950a、950b中。

[0273] 包含校准液体和比较样品的器皿也可被引入样品存储区和/或试剂存储区中。

[0274] 在所示出的实施例变型中,分析器具有两个移液器300a、300b,它们可在x方向上彼此独立地移动,并且可以彼此完全独立地且以可自由选择的次序来进出比色皿阵列200的各个比色皿201,同一比色皿除外。

[0275] 图4中所示的两个移液器300a、300b各自具有垂直塔303a、303b以及在y方向上水平取向的臂304a、304b,以使得形成用于两个移液针301a1、301a2的基本上L形支撑结构(移液器300a)或用于两个移液针301b1、301b2的T形支撑结构(移液器300b),所述支撑结构可沿轨道111a或111b在x方向上移动。每个移液器由此具有两个移液针301a1、301a2和301b1、301b2,这些移液针可连同相关联的套管或空心针307在y方向上彼此独立且彼此平行地移动。移液针301a1、301a2和301b1、301b2藉由可在y方向上移动的底座305被附连到臂304a和304b的左侧和右侧,并且由此可不受阻碍地移动经过彼此。每个底座305具有向下突出的轨道部分306,针可以在该轨道部分上在z方向上下降到比色皿阵列200的比色皿201中。

[0276] 各个移液针301a1、301a2和301b1、301b2各自具有针保持器308,该针保持器具有在比色皿阵列200的方向上突出并承载空心针307的区域。结果,即使当移液针301b2的空心针307与比色皿201对准地取向或下降时,也留有足够的空间使L形移液器300a能够移动经过T形移液器300b(参见图3b)。

[0277] 在所示出的示例中,移液器300b或其两个移液针301b1、301b2由此仅可以进出样品存储区920中的样品器皿921和试剂存储区950b中的试剂器皿951b,而移液器300a或其移液针301a1、301a2仅可进出被布置在试剂存储区950a中的试剂器皿951a。所有移液针301a1、301a2和301b1、301b2可以被移动到远至比色皿阵列200的平面,并可以下降到各个比色皿201中。

[0278] 由于针清洗单元700a1、700a2和700b1、700b2被布置在移液器300a和300b上并且被设计成可随移液器一起移动,因此可以实现样品通量的显著增加。在所示出的实施例变型中,每个移液针301a1、301a2、301b1、301b2具有其自身的针清洗单元700a1、700a2、700b1、700b2,这些针清洗单元在每种情形中可被布置在例如移液器300a和300b的垂直塔303a和303b上。因此,在每种情形中,移液针301a1或301b1中的一者可以在相关联的针清洗单元700a1或700b1中进行清洗,而相应的另一移液针301a2、301b2被浸入比色皿201中(参见图4)。

[0279] 也可构想分析器的简单实施例变型,其仅具有一个移液器。该移液器可以被配置为L形移液器300a,该L形移液器300a可在样品存储区或试剂存储区侧移动并且可能仅具有一个可移动移液针301a1,或者该移液器可具有T形支撑结构并被设计成可在样品存储区与试剂存储区之间移动。

[0280] 图5中所示的光学测量单元500被配置为可藉由底座501在轨道113上沿线性驻定比色皿阵列200移动的单元。在图5中所示的示例中,所述单元由比色皿阵列200一侧的光供应单元520和另一侧的光谱单元530构成,这些单元经由底座501彼此刚性地连接。光学测量单元500包括光源521(例如卤素灯),用于入口辐射502和出口辐射或测量辐射503的相应光束路径以及透镜522、523、532、533,滤光器524,偏转镜525、531,以及光谱仪535,该光谱仪

535在300至800nm范围中的各个预定波长下检测测量辐射的光谱和/或测量辐射的强度。在图5中所示的示例中,光谱仪535由多色仪构成,该多色仪包括入口狭缝536、偏转镜539和凹面衍射光栅537,该凹面衍射光栅537将测量辐射503的光谱投射到传感器阵列538(例如光电二极管阵列)上。在所示出的示例中,使用透射光来测量位于比色皿201中的液体,其中入口辐射502通过侧面入口窗口202进入比色皿201,并通过相对的出口窗口203从比色皿201出射。

[0281] 优选地,光学测量单元500包括参考检测器526以用于测量和补偿由光源521发射的光的强度波动。这例如由位于入口辐射502的光束路径中的分束器528、光阑529和光电检测器527(例如光电二极管)构成。

[0282] 利用上述光学测量单元500,可以在紫外线和可见光的波长范围中的单个和/或多个波长下执行各种光学测量。这些测量的示例是光度、浊度和发光测量。

[0283] 下面将描述基于光度测量的示例的光学测量过程。源自多色光源521的入口辐射502穿过位于比色皿201中的反应混合物,所述反应混合物由样品和针对相应分析而添加的试剂构成,作为测量辐射503进入光谱单元530,并且在光谱仪535中在衍射光栅537处按照波长被拆分,并被传感器阵列538接收。光谱仪535的传感器阵列538的各个光接收元件(例如光电二极管)以及参考检测器526的参考光电二极管527输出与它们相应的测量波长相对应的光电流,该光电流由信号处理电路转换并藉由A/D转换器被转换成数字测量值。在操作单元中,取决于相应的分析,使用被指派给相应分析的先前已知参考值和校准值来计算单独的数字测量值或随时间推移并在一个或多个波长下已周期性测量的数字测量值,以便给出分析物的浓度值。

[0284] 为了混合样品和试剂,驻定混合器单元400(此处未详细示出)被指派给作为整体的比色皿阵列200,优选地被指派给比色皿201的各个组或分段210。图6中所示的比色皿清洗单元600被设计成可经由底座601沿轨道112(参见图3b)在x方向上移动。单元600的头部602可藉由在底座601中被引导的垂直取向的轨道部分603在z方向上上下移动,以将清洗元件610或干燥柱塞620引入比色皿阵列200的比色皿201中。藉由调节元件604(该调节元件604在头部602中被引导并且承载例如四个干燥柱塞620以及清洗元件610),通过y方向上的位移可以进行从清洗位置到干燥位置的转变。承载清洗元件610和干燥柱塞620的各个指状件605可以向上枢转(如由箭头691所指示的),以使得仅一个或几个比色皿201同时被清洗。

[0285] 图7以放大的截面图示意示出了针清洗单元的结构,该针清洗单元由通用附图标记700标示并对应于在图3a至3c和4中不同位置处示出的基本上等同构造的针清洗单元700a1、700a2、700b1、700b2,还示出了移液针,该移液针由通用附图标记301标示并对应于在图3a至3c和4中不同位置处示出的基本上等同构造的移液针301a1、301a2、301b1、301b2。移液针301的空心针307通过接纳开口711被引入针清洗单元700的壳体710中,其中空心针307的管腔可以用系统液体712来清洗并且同时该针的外侧可以用冲洗液体714来清洗,该冲洗液体714是从环形腔715经由侧向清洗喷嘴713供应的。为了通过从针清洗单元700的下部重复地抽吸和排出清洗溶液来清洗空心针307的内侧和外侧,清洗溶液可通过径向入口716供应并且随后通过抽取开口717排空。

[0286] 图8示出了分析器100的线性比色皿阵列200的放大细节,其中局部剖视的壳体892和比色皿201被布置在其中,所述比色皿与温度控制单元800的加热箔891接触,以设置可预

定义测量温度;所述温度控制单元的电触针893从壳体892露出。可以提供其他电触针894以接触温度传感器。比色皿201在侧面上具有测量窗口(在所解说的示例中为入口窗口202和出口窗口203(出口窗口不可见)),这些测量窗口被布置在靠近底部的区域中并且优选地彼此平面平行地布置,所述测量窗口对于光学测量单元500的入口辐射和出口辐射或测量辐射是透明的。在比色皿201的入口窗口202和出口窗口203的区域中,壳体892具有对应的开口895。各个触针893、894均锁到对应的接触开口中。在壳体892的底部形成用于附连比色皿阵列200的锁元件896。

[0287] 图9a示出了移液针301的流体回路图,移液针301的空心针307经由填充有脱气液体的压力转移通道712连接到精密活塞泵325,优选地由步进电机驱动的容积泵(稀释器)。容积泵在一侧具有附加液体连接件,该连接件经由螺线管阀316连接到系统液体的供应单元320,该供应单元320经由冲洗泵321从存储器皿322传送例如脱气去离子水,该存储器皿322可以经由螺线管阀323被重新填充或加压。

[0288] 为了检测故障,压力转移通道712在移液针301的附近具有至压力传感器324的进一步连接,该压力传感器324连接到评估和控制单元(此处未示出)例如以检测空心针307的阻塞。

#### [0289] 对移液过程的描述

[0290] 为了使用移液针301来转移限定量的液体,移液针301首先在水平方向上移动到第一器皿,5 $\mu$ l的空气(间隔物)被吸入到空心针307的尖部中,并且移液针301在第一器皿的液体表面的方向上下降。为了确保移液针301充分但不过多的浸入深度,例如使用电容检测原理通过来自液体表面检测设备(未示出)的信号使空心针307的向下移动在经定义的浸入深度处停止。为了在 $\mu$ l范围中以高精度抽吸限定量的液体,则通过在向下方向上移动图9a中所示的容积泵(稀释器)的工作活塞来在移液针301的空心针307中生成负压,这使得对应体积的液体从第一器皿中被抽吸。移液针301随后与抽吸的液体(其通过间隔气泡(间隔物)与系统液体分隔开)一起移动到第二器皿,其中该过程随后在相反方向上发生并且抽吸的液体通过空心针307的尖部分配到第二器皿中。至少在涉及要吸移不同液体的两个移液过程之间,移液针301的内部和外部清洗总是在针清洗单元700中进行(参见图7)。

[0291] 图9b示出了根据图7的针清洗单元700的流体回路图,其中移液针301的空心针307下降到该针清洗单元700中。针清洗单元的壳体710在上部区域中具有同心延伸的环形腔715,该环形腔715充当多个内部同心取向的清洗喷嘴713的介质供应,并且经由相应的螺线管阀连接到冲洗液体(例如去离子水)的供应单元719和干燥空气的供应单元727。

[0292] 轴向地布置在针清洗单元700的壳体710的中间高度处的入口716类似地连接到螺线管阀并且仅用于从供应单元723供应含表面活性剂的清洗溶液。

[0293] 冲洗液体的供应单元719和清洗溶液的供应单元723各自具有泵720、724,其传送来自相应存储容器721、725的含表面活性剂的清洗溶液或冲洗液体,存储容器721、725可以各自经由螺线管阀722、726被重新填充或加压。空气的供应单元727具有用于供应压缩空气的空气泵728以及可任选地干燥装置(未示出)。

[0294] 位于针清洗单元700的底部的抽取开口717经由螺线管阀718连接到废水收集单元729,该废水收集单元729处于真空并基本上由收集容器730构成,该收集容器730在液体上方的气体空间中具有至真空泵731的连接,该真空泵731经由螺线管阀连接到收集容器730。

所收集的废水可以经由收集容器730底部的螺线管阀732被排出并且可以被馈送至进一步的废水处理。

#### [0295] 对针清洗过程的描述

[0296] 在用于清洗移液针301的典型过程中,移液针301首先水平地移动到针清洗单元700并下降到清洗腔的下部保持位置中。在清洗移液针301时产生的所有废水经由位于底部的抽取开口717被吸走、被收集、并且可任选地进行后处理。位于针尖内和针尖上的最后吸移液体的残留量随后经由图9a中所示的移液针301的精密活塞泵325排空和吸走。最后,下降的移液针301藉由图9a中所示的系统液体的供应单元320从后面进行冲洗。

[0297] 在下一步骤中(其中抽取开口717处的螺线管阀718被关断),限定体积的含表面活性剂的清洗溶液通过入口716被引入针清洗单元700的壳体710中,其结果是下部的腔填充有限定水平的清洗溶液。移液针301的空心针307下降直至针的外部湿润可以通过浸入清洗溶液而发生并且空心针307的内部湿润可以由于清洗溶液被吸入到针内部而发生。被抽吸的清洗溶液随后再次被排出,为了改善清洗效果,可以多次重复抽吸和排出清洗溶液的过程。

[0298] 在最后步骤中,被污染的清洗溶液被吸走,并且空心针307的内部用系统液体(例如脱气去离子水)冲洗,而空心针307的外侧同时通过位于顶部的同心布置的清洗喷嘴713用来自供应单元719的冲洗液体进行冲洗,空心针307的尖部从底部向上移动以改善清洗效果。

[0299] 一旦对内侧和外侧的同时冲洗完成,空心针307就移动返回至下部保持位置,对清洗喷嘴713的介质供应被切换至压缩空气的供应单元717,并且空心针307的尖部再次从底部向上移动,其结果是附着的水滴可以从针表面迅速移除。移液针301随后可以移出针清洗单元700,并且在抽吸间隔开的空气间隔物(5 $\mu$ l)之后再次准备好进行移液。

[0300] 图9c示出了比色皿清洗站点600的指状件605的流体回路图和纵向截面,该指状件605与清洗元件610和干燥柱塞620(也参见图6)一起铰接到调节元件604,对供应单元630(冲洗液体)、634(清洗溶液)和638(空气)以及废水收集单元640的描述可以从对与图9b有关的图的描述中的供应单元719(冲洗液体)、723(清洗溶液)、727(空气)和729(废水)中获得,这些单元与图9c中所示的各单元在功能上等同和/或在结构上等同。

[0301] 比色皿清洗站点600的指状件605的清洗元件610以及干燥柱塞620可以通过水平和垂直的平移移动依次下降到线性比色皿阵列的待清洗比色皿201中,其中,在下降到比色皿201中之后,在每种情形中,比色皿201的内侧与清洗元件或干燥柱塞之间小于1mm的周向间隙保持为空,以实现清洗介质沿内部比色皿壁的受控流动。

[0302] 清洗元件610在其上端具有弹性体密封件611,该弹性体密封件611在清洗过程期间防止清洗介质在上部比色皿边缘和指状件605的下侧之间的任何逸出。在立管通道612(该立管通道在清洗元件610的中间延伸并被设计成吸走废水和废气)的轴周围,存在环形介质供应,这使得可以从上到下(参见箭头)冲洗比色皿的内侧。经由合适的螺线管阀,可以用来自供应单元634的含表面活性剂的清洗溶液、用来自供应单元630的冲洗液体(例如去离子水)、或用来自供应单元638的压缩空气来装填清洗元件610,这些装填物通过经由螺线管阀被提供给真空操作的废水收集单元640来经由该真空操作的废水收集单元640被排出。废水收集单元640基本上由收集容器730构成,该收集容器730在液体上方的气体空间中具

有至真空泵642的连接,该真空泵642经由螺线管阀连接到收集容器641。所收集的废水可以经由收集容器641底部的螺线管阀643被排出并且可以被馈送至进一步的废水处理。

[0303] 干燥柱塞620由多孔可透气材料制成,并且在内部具有纵向通道621,该纵向通道不会延伸到底部那么远,并且用于通过多孔干燥柱塞620的壁将压缩空气供应和分布到比色皿201中。干燥柱塞620不通过密封件邻接指状件605的下侧,而是在下降状态下略微突出并在比色皿201的顶部与指状件的下侧之间形成周向的空气出口间隙(参见水平箭头)。干燥柱塞620可以经由螺线管阀连接到来自供应单元638的压缩空气。

#### [0304] 对比色皿清洗过程的描述

[0305] 在准备实际清洗的步骤中,清洗元件610下降到待清洗的比色皿201中,并且位于比色皿201中的试剂/样品混合物在分析之后经由中央立管通道612被吸走并被馈送至废水收集单元640。

[0306] 在第一清洗步骤中,使用来自供应单元634的清洗溶液、来自供应单元630的冲洗液体以及最后来自供应单元638的压缩空气进行冲洗,使用所述介质的该清洗序列可以重复多次以改善清洗效果。

[0307] 清洗元件610随后从仍然包含残留水分的被清洗比色皿201抬离,并使指状件在y方向上移动。

[0308] 在第二清洗步骤中,干燥柱塞620随后在z方向上下降到比色皿201中,并且使用来自供应单元638的干燥压缩空气沿比色皿的内侧吹气达一定时间段,其中为此所需的空气从干燥柱塞620的多孔体均匀地离开,沿比色皿201的内侧从下到上扫掠,并在干燥柱塞620的柄部离开。

#### [0309] 示例:

[0310] 图3a至3c中所示的自动分析器例如操作如下:

[0311] 在分析之前,也就是说,在确定分析样品 $P_x$ 的分析物 $A_x$ 之前,分析器的控制单元从已知和先前输入的信息中汇集对分析物 $A_x$ 进行分析所需要的所有数据(分析规约,包含分析样品和包含分析所需试剂的器皿921、951a、951b的位置,比色皿阵列200中的空比色皿201的位置,比色皿温度,测量规程的选择,校准数据,测量和评估算法)。

#### [0312] 示例:单次分析

##### [0313] 阶段1

[0314] 在分析开始时和分析期间,为分析提供的比色皿201的温度藉由被指派给比色皿201的温度控制单元800被控制到预定温度。

[0315] 由T形移液器300b的第一移液针301b1从样品存储区920中的第一样品器皿921中取出预定量的第一分析样品,并且由该第一移液针301b1将预定量分配到空比色皿201中。在移液过程之后,在移液器300b的第一针清洗单元700b1中清洗移液针301b1并使其可供使用。

##### [0316] 阶段2

[0317] 由L形移液器300a的移液针301a1从试剂存储区950a中的第一试剂器皿951a中取出预定量的第一试剂液体,并将预定量吸移到比色皿201中。比色皿中的这两种液体随后通过开启被指派给该比色皿的混合器单元400达短的时间段(几秒钟)来进行混合。在移液过程之后,在L形移液器300a的第一针清洗单元700a1中清洗移液针301a1并使其可供使用。

**[0318] 阶段3**

[0319] 取决于相应的分析规约,由T形移液器300b的第二移液针301b2从试剂存储区950b中的试剂器皿951b中取出预定量的第二试剂液体,并由该第二移液针301b2将预定量分配到比色皿201中。比色皿的内容物随后通过开启被指派给比色皿201的混合器单元400达短的时间段(几秒钟)来进行混合。在移液过程之后,在T形移液器300b的第二针清洗单元700b2中清洗移液针301b2并使其可供使用。

**[0320] 阶段4**

[0321] 阶段4通常在阶段2完成之后开始于比色皿201上的光度测量。

[0322] 光学测量单元500周期性地沿线性比色皿阵列200行进,并在移动经过(“运行中”)时,在比色皿201的入口窗口202或出口窗口203处生成测量值(如果该值由测量规约在移动经过的相应时间提供的话)。替换地,光学测量单元500也可以在其移动经过时短暂地停留并且可以在其停留时执行测量,以获得更准确的测量值。

[0323] 当在比色皿201中样品与试剂之间发生化学反应时,可以在定义的时间间隔生成测量点。取决于相应的分析规约,用被指派给相应分析的先前已知参考值和校准值来获得并计算和显示在一个或多个波长下的奇异测量值、或者在动力学测量的情况下为时间相关测量值,以给出分析物的浓度值。

[0324] 取决于相应分析和样品的类型,测量过程(特别是在动力学测量的情形中)可能延长显著不同的时间长度,从几秒钟到两位数的分钟范围。

[0325] 紧接在光度测量完成之后,释放比色皿201,以便由比色皿清洗单元600进行清洗。紧接在比色皿已被释放之后,优选地连同同样被释放以供清洗的多个毗邻比色皿201,并且在可移动比色皿清洗单元600已“变为空”之后,藉由该比色皿清洗单元600来进行清洗过程。在进行清洗和干燥之后,比色皿201可供用于下一分析。

**[0326] 示例:多次分析**

[0327] 在执行多次分析之前,用样品 $P_1$ 至 $P_n$ 手动或自动地装填样品存储区920。针对每个样品 $P_x$ 要执行的分析 $A_1$ 至 $A_n$ 的类型和次数被输入到分析器100的控制器中。试剂存储区950a、950b可任选地用针对要执行的分析所需要的试剂来装填或补充。

[0328] 对于要执行的每个分析 $P_x A_x$ ,执行上述阶段1至4,在每种情形中开始于阶段1。

[0329] 一旦要执行的分析 $P_x A_x$ 已认准阶段1和3中的移液器300b,则后续分析 $P_x A_{x+1}$ 或 $P_{x+1} A_x$ 的阶段1仅当进行的分析已完成阶段1且在阶段2之外时才可以开始,即对于许多后续分析而言存在“空”比色皿,即尚未被其他分析过程认准的比色皿。

[0330] 与引言中所描述的系统形成对比,根据本发明的概念使得一旦测量完成就可以立即清洗比色皿并使其可供用于新测试,而不会出现这种不利地干扰仍在进行分析过程的规程。

[0331] 图10a至10c中所描述的自动分析器100的第二实施例变型具有已经结合第一变型详细解释的组件,诸如可沿驻定比色皿阵列200移动的移液器300a、300b,优选地可随移液器300a、300b一起移动的针清洗单元700a1至700b2,以及可沿比色皿阵列200移动的比色皿清洗单元600,主要不同之处在于光学测量单元500,该光学测量单元500根据第一变型(参见图11a至11f)以驻定方式来配置并被固定地指派给各个比色皿201。

[0332] 光学测量单元500具有以下基本元件:

[0333] 用于将入口辐射发射到比色皿阵列200的比色皿201中的光供应单元540,该光供应单元540具有多个LED光源541,这些LED光源541在UV/VIS/NIR波长范围中以光谱上不同的方式进行发射,以及

[0334] 用于检测从比色皿阵列200的比色皿201出射的测量辐射并用于将该测量辐射转换成电测量信号的检测单元550,该检测单元550被配置成使得至少一个光电二极管551以固定和驻定方式被指派给比色皿阵列200的每个比色皿201。

[0335] 图11a至11f中所示的根据本发明的光学测量单元500的第一变型具有至少一个驻定光分布器设备542,其将来自各个LED光源541的光分布在驻定比色皿阵列200的各个比色皿201之中。

[0336] 光分布器设备542具有由壁形成的腔,该腔的内表面543、544、545以及后壁和两个端面被设计成是至少部分地镜面反射的和/或漫反射的。光分布器设备542针对每个LED光源541在底表面545中具有用于将光馈送到腔中的入口开口546,并且针对比色皿阵列200的每个比色皿201具有用于将光馈送到比色皿201中的出口开口547。

[0337] 根据本发明,光分布器设备542顶部的与LED光源541的入口开口546相对定位的内表面544被设计成是波纹状的和反射性的,其中波纹状内表面544的波纹优选地垂直于光分布器设备542的纵向延伸来取向,以将从各个LED光源541进入的光在光分布器设备542的纵向方向上最佳地分布(参见图11d)。

[0338] 为了确保将测量辐射尽可能均匀地施加到比色皿201,在顶部的光分布器542的与比色皿201的出口开口547相对的内表面543被设计成是漫反射的(参图11c)。作为示例,硫酸钡( $BaSO_4$ )是用于在视场中从比色皿201的入口窗口202开始涂覆内表面543的合适材料。

[0339] 为了改善光谱特性并且将光馈送到光分布器设备542中,光供应单元540的至少一些LED光源541在输出侧具有用于准直目的的光学元件和窄带滤光器。

[0340] 如图11a中所示并在图11c中详细示出的,LED光源541可以具有被布置在TIR透镜549中的LED 548、用于消除LED的不平行光束分量的管状主体552、以及在光分布器设备542的入口侧的窄带滤光器(优选地为干涉滤光器553)。

[0341] 在这种情形中,管状体552可具有与LED光源541的纵轴平行延伸的细长贯通开口570,所述贯通开口的壁571由吸光材料制成或涂覆有此类材料(参见图11e中所示的详细图示)。因此,在特定的容限内,由于偏斜的射线被管状体552吸收,因此仅平行对准的射线到达干涉滤光器553。

[0342] 为了满足要求,在光学测量单元中对光的指导或指引分多个步骤进行:

[0343] • 在第一步骤中,从LED 548在空间上广泛发射的光藉由光学透镜、TIR透镜549或抛物线反射镜被收集、被平行化、并被指向光分布器设备542的内部。

[0344] • 在(可任选的)第二步骤中,藉由管状体552或其他管状元件阻止未充分平行化的光分量进一步行进。

[0345] • 在第三步骤中,提供光学带通滤光器(例如干涉滤光器553)以获得预定义的窄带光谱。

[0346] • 在第四步骤中,在光分布器设备542的内部,由各个LED光源541产生的光尽可能均匀地分布,并被指引到各个比色皿201中。为此,基本上立方体的光分布器设备542被配置成使得顶表面具有波纹结构544(参见图11d),而其他内表面被设计成平坦的并且是镜面反

射或漫反射的,以使得在约340nm至800nm的光谱范围上的光尽可能有效地被反射。漫反射表面543与出口开口547相对地布置;光分布器设备542的所有其他内表面具有镜面反射和/或漫反射表面。在光分布器设备542的后壁中布置有出口开口547,光可以通过该出口开口547直接传递到比色皿201的入口窗口202。

[0347] • 在第五步骤中,通过馈通件578创建指向比色皿201内部的光束,可任选地在光分布器设备542与比色皿201之间插入一个或多个光阑。

[0348] • 在第六步骤中,测量辐射从比色皿201的出口窗口203被指向检测单元550的光电二极管551,可任选地插入光阑。

[0349] 根据本发明,监视或参考检测器575被布置在光分布器设备542上、被布置在贯通开口或针孔光阑576的出口侧,该贯通开口或针孔光阑576被布置在光分布器设备542的壁中(例如后壁中),通过这些监视或参考检测器可以随时检测测量辐射的波动。针孔光阑576连同参考检测器575可以被指派给每个比色皿201。如果为每个比色皿201指派参考光电二极管,则这些参考光电二极管优选地位于光分布器设备542的出口开口547处。还可以在光分布器设备542中仅提供两个或三个针孔光阑576连同参考检测器575(参见图11a)。

[0350] 如图11a/b中所示,驻定比色皿阵列200可以被分段或划分成多个部分,其中单独的光供应单元540被固定地指派给每个分段210。

[0351] 向每个分段210指派共用的光分布器设备542,该光分布器设备542在分段的整个长度上延伸并具有足够数目安装位置用于LED光源541,以获得多达16个具有不同波长( $\lambda_1$ 至 $\lambda_{16}$ )的光的光学通道。LED光源541的各个LED可以优选地以LED阵列的形式被布置在例如由铝制成的共用印刷电路板582上。为了增加强度,毗邻安装位置(参见图11a)可以装有相同波长的LED光源。在每个比色皿201的前入口窗口202的与光分布器设备542毗邻的区域中,光分布器设备542具有圆形开口(所谓的出口开口547),由LED产生的光通过该圆形开口被照射通过入口窗口202进入比色皿201的内部。比色皿210中的出口开口547与入口窗口202之间的比色皿接纳部579中的馈通件578可以是通道形的,可以可任选地包含光阑,并且可以优选地由吸光材料制成(参见图11f)。

[0352] 通过内壁上的多次散射和反射在光分布器设备542内分布光,来自LED光源541每个光通道的光穿过圆形出口开口547进入每个相关联比色皿201的入口窗口202。

[0353] 透射通过比色皿201的光的强度I藉由光电二极管551的驻定阵列(每个比色皿至少一个光电二极管)来测量,这些光电二极管各自被固定地放置在比色皿201的后出口窗口203的后面,所述出口窗口远离光分布器设备542。

[0354] 可任选地,第二光电二极管(未示出)可以以从连续光束路径旋转例如90°的角度被布置在每个比色皿201上,以执行比浊散射光测量。

[0355] 为了确保LED光源541的恒定环境温度,温度受控(可以进行冷却和加热)的固态铝块583例如藉由珀尔帖组件被安装在LED光源542的印刷电路板582上。

[0356] 图12a中示意性地示出的用于光学测量单元500的电子器件由多个电路单元构成,这些电路单元分布在多个印刷电路板上并且根据其功能几何地放置在驻定比色皿阵列200上(参见箭头)。

[0357] 在所示出的示例中,发射单元580的印刷电路板包含16个并联电流源581,每个并联电流源被指派给具有特定波长的特定光源(LED 548)。电流源581可以由光学控制器

(584) 在电流强度方面并在脉冲长度方面进行调节,以使得可以为光脉冲设置依照长度和强度的期望电流脉冲。还可以为每个LED通道单独地调节LED电源电压。出于温度控制目的,发射单元580的电路板被拧紧到具有冷却片577的铝块583(参见图11b),并藉由珀尔帖元件被调节到可设置温度,例如29°C至41°C之间。电流源581的热漂移由此可被减小到最小。在电流源581中发生的功率损耗通过时间上相继的致动而被抵消。每单位时间总是仅激活一个电流源581,并且由此也总是仅生成具有特定预定义波长的光。

[0358] 实际光源藉由具有期望的16个波长的16个所选LED 548在单独的冷却铝印刷电路板582上实现。铝印刷电路板582由于LED的更好的热耦合而被使用,被拧紧到铝块583,并且由此也以恒定温度(例如+37°C)操作。尽管脉冲长度不同,但LED具有恒定的平均温度,并且由此也产生较低的光谱偏移。

[0359] 具有LED的铝印刷电路板582被直接布置在光分布器设备542上(参见图11a),以保证将光最佳耦合到光分布器设备542中。来自LED 548的光首先经由TIR透镜549和管状体552平行地对准,随后经由光学滤光器553被光谱滤光,并且随后在光分布器设备542的内部尽可能均匀地广泛分布,以使得光可以在16个毗邻出口开口547处耦合到驻定比色皿阵列的16个比色皿201(参见图12a中的箭头200)。

[0360] 另一印刷电路板585装备有多达16个监视或参考光电二极管575,这些光电二极管575在由LED 548产生的光通过相应的比色皿之前检测到这些光。然而,也可以仅使用两个全局监视或参考光电二极管575。在该情形中,不直接在每个比色皿的前面测量光,而是在光分布器设备542的多个点处测量光。由于恒定的几何条件,可以借助几何因子来计算每个比色皿前面的光。

[0361] 检测器单元550的印刷电路板586位于比色皿阵列200的比色皿的出口侧。该印刷电路板包含用于从比色皿201出射的透射光的16个光电二极管551。对于每个比色皿,检测器单元处理用于透射光和监视或参考光的这两个相关联光电二极管551、575的两个模拟值。对于散射光测量(比浊法),可以由被布置在侧面的光电二极管从每个比色皿中检测第三模拟值,但是为了清楚起见在图12a中未示出其信号路径。

[0362] 从光电二极管551、575开始的这两个信号路径被两个16:1复用器587、反相器、积分器和ADC同步处理,并被转换成数字测量值。复用器587使得可以选择例如16个比色皿通道并且以可配置的次序在时间上相继地在这些通道之间切换。

[0363] 如果驻定比色皿阵列200被分段,并且如果单独的光分布器设备542被固定地指派给每个分段210(参见图11a/b),则将附加的印刷电路板用于发射单元580,将印刷电路板用于LED 582,将印刷电路板用于监视或参考二极管575,以及可任选地将印刷电路板用于检测器单元586,所述印刷电路板以虚线指示。作为示例,如果96个比色皿201被布置在驻定比色皿阵列200中,则可以提供六个单独的光分布器设备540,每个光分布器设备540具有至固定指派的比色皿201的16个出口开口。

[0364] 用于光学测量单元500的中央印刷电路板584装备有光学控制器。光学控制单元由可编程逻辑(FPGA)实现为状态机,并且可以同时操作发射单元580和检测器单元586。为了生成正确的时间序列,各个光测量被分解为亮测量和暗测量,并且可以在配置存储器中逐行以不同方式进行参数化。状态机按顺序遍历这些配置行,也有可能跳过行。亮测量和暗测量之间的区别由配置行中的标记定义,期望的比色皿通道和光源也是如此。配置行还包含

期望的延迟设置、电流强度和脉冲长度,以及对参考光电二极管、LED电源电压、过采样和平均设置以及周期历时的选择。

[0365] 检测器单元586以与发射单元580同步的方式被致动,并且可以由具有平均或过采样设置的全局参数来设置。还从配置行中读取出要对光信号进行积分的期望积分时间。积分器的延迟时间和积分斜率在此处也可以藉由全局参数来选择,以使得由此可以切换测量信号的稳定时间和积分速度。

[0366] 模拟测量值由此经由复用器587从具有跨阻转换器的对应光电二极管551选择,并藉由反相器和积分器以及可任选的对数放大器进行测量,并在过采样或没有过采样的情况下由高分辨率ADC测量进行数字化。最后,如果还进行散射光测量,则三个模拟测量值(透射光、监视光或参考光、散射光)由三个ADC同时进行数字化,并作为原始测量值逐行存储在内部存储器中。必需同时进行对透射光和监视光或参考光以及可任选的散射光的测量。

[0367] 内部存储器包含所有原始数据,并由评估处理器藉由软件循环地读取,并通过转换算法被转换成最终测量值。该转换考虑了试剂混合之前和之后的暗值和亮值以及 $I_0$ 测量和 $I_1$ 测量。测量值随时间的变化也可以通过相继测量来检测。测量周期性地发生并根据设置的周期历时来产生可重复的测量循环是必要的。

[0368] 对于每个比色皿,经计算的数据被打包到定义的数据分组中,并藉由本地以太网接口被传送到主计算机588。借助这种数据减少,可以处理光学测量单元500的比色皿阵列200的所有比色皿,并将数据传输到主计算机588。

[0369] 在该测量方法中,可以以高采样频率( $>1\text{Hz}$ )快速相继地测量每个比色皿的 $I$ 或 $I_0$ 。存在多种可能性来致动和读取检测单元500的多个LED光源541和光电二极管551。

[0370] 针对所使用的测量模式的比色皿和波长的每种组合,关于脉冲历时和积分历时以及所使用的电流电平来定义各个LED光源541的周期性致动信号,并且该致动信号在操作期间不改变。

[0371] 在所示出的示例中,经由16个单独的电流源581和相关联的硬件来进行对16个LED光源541的致动。每个比色皿对LED光源581的每个光谱通道的曝光以及所使用的积分时间是单独定义的( $16 \times 16$ 种组合)。各个LED(或在某些位置还包括多个LED,以增加强度)在一次测量循环过程中均按顺序发射一个光脉冲,所述光脉冲在光分布器设备542内部的内壁上被反射多次,并最终通过16个出口开口547到达16个相关联的比色皿201(参见图11c)。

[0372] 提供了各种测量模式:

[0373] 模式1:以恒定积分时间以及可变电流强度和脉冲历时来检测动态闪烁LED信号(256次闪烁)

[0374] 模式2:以可变积分时间(256次LED驱动)和可变电流强度来检测静态LED信号

[0375] 模式3:以可变积分时间(16次LED驱动)来检测静态LED信号

[0376] 针对比色皿和波长的每种组合单独进行测量,在模式1和2中为每个测量点生成一个光脉冲。

[0377] 如图12b中所示,在模式1和2中,各个LED光源581的光谱通道( $\lambda_1 \dots \lambda_{16}$ )以设置的次序被激活和停用。结果产生的闪光由复用器587所选择的光电二极管551来检测和测量。在遍历所有光谱通道之后,传感器从比色皿位置K1变换到比色皿位置K2,并且以相同的次序生成比色皿位置K2所需要的闪光。在完全遍历所有16个比色皿位置(即 $16 \times 16$ 次指示灯

闪烁)之后,完成一次采样,并且可以发起下一次采样。借助该过程,可以实现每秒多达四次采样。在模式1和2中,依次执行交替的暗测量和亮测量,以使得每次采样执行总共512次单独测量。

[0378] 根据模式1和2的测量方法由此表征为,各个LED光源581的光谱通道 $\lambda_1 \dots \lambda_n$ 按预定义次序被激活和停用,其中在每种情形中,被布置在第一比色皿位置K1的光电二极管551被检测,并且在遍历第一比色皿位置K1中的所有光谱通道之后,发生至下一比色皿位置K2的转变。在测量模式1或2中一个循环的时间历时 $\geq 0.25$ 秒。

[0379] 在图12c中示意性示出的测量模式3中,LED光源541以与模式1或2中不同的次序被切换。

[0380] 每个LED光源541或每个光谱通道在循环中仅开启一次(由点划线所指示),并且之后依次测量所有16个比色皿,在这些单独测量之间不进行暗测量。延迟地测量第一比色皿K1,以使得检测器单元550的相关联光电二极管551具有足够的时间来稳定。其他比色皿K2至K16可以更快地相继测量,而无需任何附加的稳定时间。

[0381] 在一个循环内,每个LED仅开启一次,在每种情形中测量所有16个比色皿。如果需要进行暗测量,则暗值被测量一次,例如在测量16个比色皿的循环开始或结束时测量。

[0382] 在16个波长或16个光谱通道( $\lambda_1 \dots \lambda_{16}$ )和16个比色皿位置的情形中,需要 $16 \times 16$ 次光测量。如果添加16个暗测量值(每个循环一次),则这导致272次单独测量。在测量模式3中一个循环的时间历时 $\geq 0.5$ 秒。

[0383] 根据模式3的测量方法表征为,第一LED光源581的光谱通道 $\lambda_1$ 被激活,其中被布置在比色皿位置K1...Km中的光电二极管551按预定义次序被检测,其中,在遍历所有比色皿位置K1...Km之后,下一LED光源581的下一光谱通道 $\lambda_2$ 被激活。

[0384] 模式3的优点:

[0385] • 模式3总体上比在模式1和模式2中以交替方式执行的512次暗/亮测量要快,这是因为光电二极管需要总体上较少的测量和较少的稳定时间。

[0386] • 仅需要在比色皿K1的首次光测量之前考虑光电二极管的稳定时间;其余15个比色皿K2至K16可以紧随其后。

[0387] • 因此,总体而言,与模式1或2相比实现每个循环短得多的采样时间。

[0388] 在图13a和图13b中示出的根据本发明的光学测量单元500的第二变型中,光供应单元540具有含多个LED光源541的至少一个一维棒状光源阵列554,该光源阵列554沿例如分析设备的驻定比色皿阵列200取向并且被设计成可沿驻定比色皿阵列200移动。光源阵列554的每个LED光源541由此可以被指派给驻定比色皿阵列200的每个比色皿201。

[0389] 在该实施例变型中,优选地在每种情形中,一个LED光源541与分束器555和参考检测器556一起被布置在共用(例如管状)壳体560中。彼此相邻布置的各个LED光源541的光路由此可以被分开。

[0390] 棒状光源阵列554的各个LED光源541可以具有用于将光馈送到比色皿201中的准直光学元件557和用于改善光的光谱特性的窄带滤光器558。另外,可以提供聚光器(优选地会聚透镜559)以用于将光聚集到比色皿201中。

[0391] 如果各个LED光源541被配置为窄带发射和发射平行光的激光二极管,则用于准直的光学元件557、用于滤光的光学元件558和用于聚集的光学元件559可以完全或至少部分

地省略。

[0392] 固定地指派给驻定比色皿阵列200的各个比色皿201的检测单元550的光电二极管551优选地作为光电二极管阵列被布置在共用电路板572上。检测单元550具有(来自驻定比色皿阵列200的每个比色皿201)接纳部573,该接纳部573例如是管状的并且在其中(如果必要的话)布置有用于将测量辐射聚集到光电二极管551上的光学元件569以及(如果必要的话)滤光器元件574。

[0393] 利用该模块变型,可以在驻定线性比色皿阵列200的多个比色皿201上在紫外和可见光的波长范围中的单个和/或多个波长下执行各种光度和浊度测量,其中光供应单元540的不同波长的各个LED光源541被相继放置在各个比色皿201的前面。穿过相应比色皿202的光的强度随后在每种情形中由被固定指派的驻定检测器单元550来测量。作为这种放置的替换,“运行中”测量、即在移动经过时测量也是可能的。

[0394] 在图14a至14c中示出的根据本发明的光学测量单元500的第三变型中,光供应单元540的LED光源541被布置为2D LED阵列561,其中驻定2D LED阵列561被固定地指派给驻定比色皿阵列200的每个比色皿201。在该实施例变型中,以与第一变型类似的方式,一方面的比色皿阵列200的比色皿201与另一方面的光供应单元540和检测单元550之间未发生相对移动,其结果是,由于省略了光学测量单元500内的机械移动而可以显著加快测量过程。

[0395] 根据第三实施例变型的一个子变型,光供应单元540中的LED光源541可以被布置为单个2D LED阵列561(如图14c中所示的详细图示),其中光供应单元540被设计成可沿整个驻定比色皿阵列200或沿比色皿阵列200的分段210移动(以类似于图13a中所示的方式),以使得2D LED阵列561可以被指派给比色皿阵列200的每个比色皿201或被指派给比色皿阵列200的每个分段210。如果比色皿阵列200被分段,则为每个分段210提供具有2D LED阵列561的光供应单元540。

[0396] 为了将来自2D LED阵列561的各个LED 548的光馈送到比色皿201中,提供了用于准直来自各个LED的光的2D透镜阵列562。另外,在光束路径中布置用于光的窄带滤光的2D滤光器阵列563以改善光谱特性。滤光器阵列563在一些位置可能不具有滤光器功能,例如,如果窄带且平行发射的激光二极管被布置在2D LED阵列561的该位置。

[0397] 在光束路径中还提供了至少一个聚光器(优选地是会聚透镜564),以用于将光聚集到各个比色皿201中。

[0398] 特别优选2D LED阵列561由接合到单个基板565的LED发射器构成的实施例变型,其中2D透镜阵列562是2D微透镜阵列,而2D滤光器阵列563是2D微干涉滤光器阵列。

[0399] 在每种情形中,包括2D LED阵列561、2D透镜阵列562、2D滤光器阵列563和会聚透镜564的一个LED光源541可优选地与分束器566和参考检测器567一起被布置在共用壳体568中。

[0400] 在该变型中,每个比色皿201具有单独的光度计单元,该光度计单元包括光供应单元,以供应具有由各个LED 548产生的多达9、12或16个不同波长( $\lambda_1$ 至 $\lambda_n$ )的光。当使用藉由压入式安装焊接到电路板的商用LED(边长约2mm,并且间距约0.5mm)时,在4×4阵列的情形中预期表面积约为 $10 \times 10 \text{mm}^2$ 。

[0401] 当将各个LED的半导体布置为COB(板上芯片)时,可以在小于 $5 \times 5 \text{mm}^2$ 的节省空间的表面积上实现这些半导体。在COB技术的情形中,LED芯片优选地被直接接合到高导热铝

电路板。

[0402] 在300至900 $\mu\text{m}$ 的边长和约100 $\mu\text{m}$ 的间距的情况下,例如可以在具有1.6至4mm的边长的正方形表面上容适16个LED芯片。2D微透镜阵列的各个准直透镜以及2D干涉滤光器阵列的干涉滤光器相应地具有高达900 $\mu\text{m}$ 的直径。为了进一步改善准直度(平行度),针孔光阑阵列可以被放置在LED阵列上,以使得可以以充分点状的方式来呈现发光区域,而不管发光半导体表面的大小如何。

[0403] LED芯片可以被布置在按列或行排列的2D阵列上,例如 $3 \times 3$ 、 $3 \times 4$ 或 $4 \times 4$ ,或者也可以以同心圆方式布置。

[0404] 如已经结合图13a/b中所示的变型描述的,检测单元550具有来自驻定比色皿阵列200的每个比色皿201的接纳部573,该接纳部573例如是管状的并且在其中布置有用于将测量辐射聚集到光电二极管551上的光学元件569以及(如果必要的话)滤光器元件574。

[0405] 被固定地指派给各个比色皿201的检测单元550的光电二极管551优选地作为光电二极管阵列被布置在共用电路板572上。

[0406] 图15a至15c中所示的用于混合并控制液体介质的温度的经组合设备810用于控制被引入比色皿阵列200的排成行的比色皿201中的液体介质的温度。在所解说的示例中,这是线性驻定比色皿阵列200。

[0407] 比色皿阵列200的各个比色皿201被布置在例如由铝制成的温度可控比色皿块820中,其中漏斗形接纳部823的壁以形状配合的方式贴靠在比色皿201的壁上以确保最佳热传递。比色皿块820由包含接纳部823的基部821和可以通过侧向推动移动打开的前部822构成。

[0408] 温度控制设备830被布置在比色皿块820上,例如在基部821上,所述温度控制设备具有冷却和加热设备,例如以一个或多个珀尔帖元件831以及冷却片832的形式。为了调节比色皿块830的温度,在基部821和珀尔帖元件831之间的接纳部中布置温度传感器833。

[0409] 在比色皿块820的可打开前部822上,可以看到连接表面824,该连接表面824也可以用于附连冷却和加热设备,例如珀尔帖元件。前部822附加地具有与比色皿201的测量窗口202相对应的开口825,以实现对比色皿201中的液体介质的光学测量。

[0410] 超声换能器840(例如厚度模式换能器)例如通过粘接或通过比色皿制造期间通过注模成型而被附连到每个比色皿201的底部204,藉此超声能量可以被引入比色皿201中。除了比色皿块820进行温度控制所产生的基本负荷外,所引入的超声能量还被用于混合液体介质以及用于目标加热。

[0411] 超声换能器840被配置为压电厚度模式换能器(如图15c中详细示出的),其基本上由盘形压电元件842以及被布置在两侧的接触电极841和843构成。比色皿侧的电极841经由侧向接触条844与下部电极843接触,并且在这些位置处形成月牙形的接触区域845。

[0412] 对于每个比色皿201及其超声换能器840,提供了由弹簧接触板846支撑的接触块847,所述接触块具有四个接触弹簧848,其中两个接触弹簧接触月牙形接触表面845并且其中两个接触弹簧接触超声换能器840的下部接触电极843。比色皿201在填充开口207处具有套环205,并且在相对侧还具有止动条206,藉此比色皿201抵抗接触弹簧848的压力而被保持在比色皿块820中。

[0413] 弹簧接触板846的边缘被插入比色皿820的水平延伸凹槽826中,并支撑在向下突

出的解码器板850上,该解码器板850的电路将在图16中更详细地解释。

[0414] 图16示出了关于根据图15a的用于混合并控制液体介质的温度的设备的电子致动的框图,所述框图包括功能块个人计算机588、控制器板860、解码器板850、比色皿块820、以及温度控制电路865。

[0415] 控制器板860具有FPGA(现场可编程门阵列)作为处理器861,并且用于控制解码器板850以及温度控制电路865。个人计算机588可以例如经由以太网接口连接到控制器板860,并且取决于要在比色皿块820的比色皿201之一中执行的混合和温度控制任务而传送恰适的指令以运行控制器板860上的固件程序,并且还用于控制数据(诸如举例而言所测量的温度)的返回传输,以用于控制比色皿块820的温度。

[0416] 比色皿201连同相关联的超声换能器840分别在位置K1至K16和P1至P16处被布置在比色皿块820中,其中在所示出的示例中,出于温度控制目的,在位置PE1至PE4和T1至T4中提供了相应珀尔帖元件831连同相关联的温度传感器833。

[0417] 温度控制电路865由此具有四个温度控制回路866,每个温度控制回路由珀尔帖元件831、温度传感器833和PID(比例、积分、微分)控制器R1至R4构成,并经由接口连接到控制器板860以用于数据交换目的(接收诸如温度设定点之类的参数,以及将所测量的温度从温度控制电路865发送回控制器板860)。

[0418] 解码器板850同样经由接口连接到控制器板860,并从控制器板860接收控制信号以用于经由在解码器板850上实现的解码器电路851以及在位置S1至S16中的相关联的光学开关857来选择各个超声换能器840,以及接收用于参数化振荡器电路852的控制信号。振荡器电路852接收控制信号以用于适配振荡器信号生成的频率、占空比、突发模式、振幅、相位以及ON(开)和OFF(关)状态。振荡器电路852包括压控振荡器853(VCO),其频率信号可以由突发发生器854进行调制。调制信号的振幅可以附加地经由可控前置放大器855以及下游放大器输出级856进行适配。最终的经放大信号由变压器升压至超声换能器840的所需工作电压,并经由S1至S6中分别由解码器电路851选择的相应光学开关857被馈送到比色皿块820上的比色皿201上的16个压电超声换能器840之一。

[0419] 图17a中的示图示出了根据本发明的用于控制比色皿中的样品/试剂混合物的温度的过程的第一示例,该比色皿被布置在温度可控比色皿块中(参见图15a)。

[0420] 温度曲线 $\alpha$ 示出了仅通过被控制到温度 $T_{BL}$ 的比色皿块对样品/试剂混合物的加热,其中直到时间 $t_2$ 才达到可以测量样品/试剂混合物的目标温度。如果在时间段M和A到C中引入超声推升,则在时间 $t_1$ 处早得多地达到所需的目标温度,如温度曲线 $\beta$ 中所示。使用基本恒定的功率 $P_{BL}$ 来控制比色皿块的温度。

[0421] 1) 将其中具有空比色皿的比色皿块预热至块温度 $T_{BL}$ (通常为37.0至37.5°C),并将块温度稳定在0.1°C内。

[0422] 2) 用温度为 $T_0$ 的样品/试剂混合物来填充空比色皿。在被吸移到比色皿中之后,样品/试剂混合物通常具有10-15°C的温度,这是因为经吸移的试剂来自被冷却至5°C的存储区域,并在移液器中和供应管线中被加热至10-15°C。

[0423] 3) 发射超声信号达预定义的累积历时M,在超声信号具有平均电功率 $P_p$ 的情形中,这将一定量的能量 $M \times P_p$ 引入样品/试剂混合物中,并导致计算出的温度变化 $\Delta T_M$ ,该温度变化根据样品/试剂混合物的可变属性计算,这些属性从要执行的分析数据中已知,诸如热

容量、粘度、热导率及其容积、以及存储在设备中的恒定数据。在历时M中引入的能量的量足以充分地混合样品/试剂混合物。

[0424] 1至3秒的混合历时通常足以进行均匀混合,其中2秒混合脉冲的温度变化 $\Delta T_M$ 例如可以约为 $3^{\circ}\text{C}$ 。

[0425] 替换地,对于给定的超声功率 $P_p$ ,为了获得稳定的测量信号或孵育过程所必需的混合历时M可以通过对不同样品/试剂混合物的实验来确定,并且可以存储在设备中。

[0426] 作为另一替换方法,可以从样品/试剂混合物中连续测量分析物测量的光学信号,并且一旦获得稳定信号就可以终止混合过程,其中温度变化 $\Delta T_M$ 在该情形中如提到的根据已知热特性来计算。

[0427] 4) 观察 $>1\text{s}$ 的暂停(以冷却比色皿底部以及与超声换能器的粘合部位)。

[0428] 5) 在计算的温度 $T_A$ 下发射一个或多个超声信号(可任选地被 $>1\text{s}$ 的暂停中断)达预定义的累积历时 $A+B+C+n$ ,该历时对应于附加计算的温度变化 $\Delta T_A + \Delta T_B + \Delta T_C + \Delta T_n$ ,其中,在发射最后超声脉冲之后,达到低于温度 $T_{BL-x}$ 的温度 $T_{BL-y}$ 。从该温度开始,至比色皿内容物的热量输入完全经由比色皿块820与比色皿内容物之间的热传导进行。

[0429] 6) 达到温度 $T_{BL-x}$ ,该温度对于分析而言是可接受的并且比比色皿块的温度低 $x$ 值,其中 $x$ 通常为 $0.1-0.5^{\circ}\text{C}$ 的指定值。可接受的温度是固定的并且在 $36.5$ 至 $37.5^{\circ}\text{C}$ 之间。在后续光学测量历时中的温度恒定度应当约为 $0.1^{\circ}\text{C}$ 。

[0430] 图17b中的示图示出了根据本发明的用于控制比色皿中的样品/试剂混合物的温度的过程的第二示例,该比色皿被布置在温度可控比色皿块中(参见图15a)。

[0431] 1) (作为示例1)将其中具有空比色皿的比色皿块预热至块温度 $T_{BL}$ (通常为 $37.0$ 至 $37.5^{\circ}\text{C}$ ),并将块温度稳定在 $0.1^{\circ}\text{K}$ 内。

[0432] 2) (作为示例1)用温度为 $T_0$ 的样品/试剂混合物来填充空比色皿。在被吸移到比色皿中之后,样品/试剂混合物通常具有 $10-15^{\circ}\text{C}$ 的温度,这是因为经吸移的试剂来自被冷却至 $5^{\circ}\text{C}$ 的存储区域。

[0433] 3) (作为示例1)发射超声信号达预定义的累积历时M,在超声信号具有平均电功率 $P_p$ 的情形中,这将能量 $M \times P_p$ 引入样品/试剂混合物中并导致计算的温度变化 $\Delta T_M$ ,该温度变化是根据样品/试剂混合物的可变属性计算的,这些属性从要执行的分析数据中已知,诸如热容量、粘度、热导率及其容积、以及存储在设备中的恒定数据。

[0434] 取决于搅拌任务,所需搅拌过程的合适累积历时通常为1至3秒,其中2秒混合脉冲的温度变化 $\Delta T_M$ 例如可以为约 $3^{\circ}\text{K}$ 。

[0435] 替换地,对于给定的超声功率 $P_p$ ,为了获得稳定的测量信号或清洗或孵育过程所必需的混合历时M可以通过对不同样品/试剂混合物的实验来确定,并且可以存储在设备中。

[0436] 作为另一替换方法,可以从样品/试剂混合物中连续测量光学信号,并且一旦获得稳定信号就可以终止混合过程,其中温度变化 $\Delta T_M$ 在该情形中如提到的根据已知热特性计算。

[0437] 4) (作为示例1)观察大于 $1\text{s}$ 的暂停(以冷却比色皿的底部以及与超声换能器的粘合部位)。

[0438] 5) 在计算的温度 $0.5 \times (T_{BL} - T_0)$ 下发射一个或多个超声信号(可任选地被 $>1\text{s}$ 的暂

停中断)达预定义的累积历时 $A+B+n$ ,该历时对应于附加计算的温度变化 $\Delta T_A + \Delta T_B + \Delta T_n$ ,其中,在发射最后超声脉冲之后,达到温度 $T_{BL-y}$ ,该温度低于可接受温度 $T_{BL-x}$ 并且可以可靠地计算出。从该温度开始,至比色皿内容物的热量输入完全经由比色皿块与比色皿内容物之间的热传导来进行。

[0439] 6) (作为示例1)达到温度 $T_{BL-x}$ ,该温度对于分析而言是可接受的并且比比色皿块的温度低 $x$ 值,其中 $x$ 通常为 $0.1-0.5^\circ\text{K}$ 的指定值。可接受的温度是固定的并且在 $36.5$ 至 $37.5^\circ\text{C}$ 之间。在后续光学测量历时中的温度恒定度应当约为 $0.1^\circ\text{K}$ 。

[0440] 图18a、18b和19a至22中所描述的自动分析器100的第三实施例变型具有已经结合第一和第二实施例变型详细解释的组件,诸如可沿驻定比色皿阵列200移动的移液器300a、300b,优选地可随移液器300a、300b一起移动的针清洗单元700a1至700b2,以及可沿比色皿阵列200移动的比色皿清洗单元600,以及另外还具有用于执行非均相免疫测定的设备410。

[0441] 图18a和18b中所示的自动分析器100由用于执行非均相免疫测定的设备410 (Het IA模块)扩展,该设备被直接布置在驻定比色皿阵列200的扩展中。

[0442] 为了保持液体介质(样品、试剂、包含磁性颗粒的悬浮液、清洗溶液),Het IA模块的比色皿201被布置在温度受控比色皿块820中,形成分析器100的驻定线性比色皿阵列200的终端分段210,以使得可沿比色皿阵列200移动的移液器300a、300b还可以向Het IA模块的比色皿201供应来自样品和试剂存储区920、950a、950b的样品和试剂以及磁性颗粒和清洗溶液。可沿比色皿阵列200移动的比色皿清洗站点600也可以进出Het IA模块的比色皿201。

[0443] 如果必须替换Het IA模块或比色皿阵列200的其他区域中的比色皿201,则这些比色皿可以藉由例如移液器300b或比色皿清洗单元600的抓取机构(未示出)从比色皿盒(cuvette magazine)116(其被布置在例如比色皿阵列200的端部)中取出,其中使用过的比色皿被丢弃到废料槽117中。

[0444] 自动分析器100还可装备有ISE测量站点115,在其中对样品执行离子选择性测量。样品由移液器300b从样品存储区920中获取,并被吸移到ISE测量站点115的填充开口118中。

[0445] 在图19a和19b中详细示出了根据本发明的设备410 (Het IA模块)。

[0446] 设备410的可枢转支撑臂420被设计成可沿比色皿阵列200移动,并且可朝向由设备的控制逻辑选择的比色皿201的填充开口207下降。支撑臂420装备有抽吸针423,该抽吸针423可以与抽吸管427一起朝向比色皿201的底部204下降,并且还装备有至少一个分配器424a至424d,这些分配器可以被放置在相应填充开口207之上或之中,以便将液体介质分配到比色皿201中。至少一个分配器424a、424b被设计成分配用于磁性颗粒411的清洗溶液。

[0447] 至分配器424a、424b的供应管线由426标示;具体而言,清洗管线426a通向分配器424a,清洗管线426b通向分配器424b,供应管线426c通向用于预触发溶液的分配器,并且供应管线426d通向用于触发溶液的分配器424d。

[0448] 还提供了用于分离比色皿201的内表面上的磁性颗粒411的磁体组装件430,该磁体组装件430可沿比色皿阵列200移动并且作用于所选比色皿201的内容物上,并且还提供了光学检测设备435,该光学检测设备可沿比色皿阵列200移动并且可以与所选比色皿201的测量窗口202对准,以获得与所选比色皿201中的分析物浓度成比例的测量信号。

[0449] 为了简单起见,仅示出了设备410中对本发明而言必要的那些组件,其中诸如样品

和试剂存储、泵、阀、评估单元、控制单元和驱动单元之类的分析器组件将不会详细讨论。

[0450] 比色皿阵列200被布置在温度可控比色皿块820中,其中特别是在图19b中可以看到设置用于控制温度的珀尔帖元件831,这些珀尔帖元件831被布置在冷却片832与比色皿块820之间。比色皿块820在前侧具有与比色皿201的测量窗口202对准的进出开口825。

[0451] 可以下降到比色皿201的填充开口207上并且在所示示例中具有用于将液体介质分配到比色皿201中的四个分配器424a至424d的分配器平台421被紧固到可移动支撑臂420上的柔性底座上(参见弹簧元件422)。被附连到支撑臂420的抽吸针423在中央开口中穿过分配器平台421,以使得一旦分配器平台421被放置到比色皿201的填充开口207上,所述抽吸针就可以下降到比色皿201的底部204。

[0452] 分配器平台421在朝向比色皿201的一侧具有由不透光的材料制成的密封表面425,以使得当分配器平台412下降时,在比色皿内容物正进行光学测量时环境光不可能进入。

[0453] 根据本发明,用于分配磁性颗粒411的清洗溶液的一个分配器424a具有平行于比色皿201的纵轴取向的流出方向(笔直的清洗针),并且同样用于分配清洗溶液的第二分配器424b具有对准到比色皿201的内部侧面上的流出方向(倾斜的清洗针)。

[0454] 在分配器平台412的其他分配器424c、424d中,其流出方向平行于比色皿201的纵轴取向,可任选的第三分配器424c可任选地被设计成分配预触发溶液,并且第四分配器424d可任选地被设计成分配触发溶液。对于仅需要触发溶液的基于化学发光的免疫测定,第三分配器424c可以保持未使用或可以省略。

[0455] 图19a和19b中所示的示例性实施列表征为包括平台440,该平台440可沿比色皿阵列200移动并且具有提升和旋转设备445,藉此支撑臂420与抽吸针423和分配器平台421的分配器424a至424d一起可以降低。优选地,用于磁体组装件430和检测设备435的共用悬挂底座446也被布置在可移动平台440上,以使得实现可移动的测量和操纵模块450,该测量和操纵模块450组合了用于磁性分离磁珠、所谓的B/F清洗、以及触发和测量发光的过程步骤的所有机器人、流体和计量组件。

[0456] 测量和操纵模块450的可移动平台440经由平行于比色皿阵列200延伸的侧向轨道441连接到设备410的框架,并且可以经由移动机构(诸如举例而言,步进电机驱动的齿形带、主轴或线性电机)到达所选比色皿201的位置。为了向测量和操纵模块450供电并控制测量和操纵模块450,例如以所谓能量链(未示出)形式的柔性电和流体连接线可以通向平台440。

[0457] 根据一个实施例变型,用于抽吸针423的清洗站点442和分配器平台421的该至少一个分配器424a至424d也可以被布置在可移动平台440上,支撑臂420在旋转移动之后可以下降到所述清洗站点的开口443上,以使得可枢转支撑臂420的头部的整个针组可以被引入开口443中。

[0458] 针清洗站点442具有限制填充水平的上部抽吸管线444a、以及下部抽吸管线444b。在该情形中,可以通过以90°枢轴上下移动、同时将支撑臂420降至低于比色皿阵列200的上边缘来朝向开口443移动,其结果是,其他机器人组件(例如任何移液器等等)可以沿比色皿阵列200不受阻碍地移动。

[0459] 测量和操纵模块450的可枢转支撑臂420被附连到塔449,该塔449在水平面中可枢

转90°并且另外可在垂直方向上移动,其中该枢转移动由旋转致动器实现,该致动器例如由步进电机驱动。另外,该塔装备有提升设备,该提升设备包括例如步进电动机驱动的主轴或齿形带,以用于产生支撑臂420的垂直平移移动。这两种类型的移动可以集成在垂直塔449底部的经组合提升和旋转设备445中。

[0460] 根据一个实施例变型,针清洗站点还可以沿其水平移动空间以驻定方式被放置在可移动平台440下方的位置。

[0461] 一个实施例变型还可以包括,针清洗站点以驻定方式被放置在比色皿阵列200的端部,其中,在该变型中针组的支撑臂不需要可枢转。

[0462] 根据一个优选实施例变型,用于磁体组装件430和检测设备435的共用悬挂底座446适合于执行平移或旋转移动,以在所选比色皿201的前面交换磁体组装件430和检测设备435的位置。

[0463] 作为示例,磁体组装件430和检测设备435可以被附连到转子臂447,该转子臂447在与共同旋转轴448相等距离处被安装在悬挂底座446中。

[0464] 在该情形中,被安装在悬挂底座446中的转子臂447可优选地被设计成可在旋转轴448的方向上平移移动,以将磁体组装件430或检测设备435移向比色皿块820中的进出开口825,并且由此移向所选比色皿201的测量窗口202。光电倍增器435以及磁体组装件430可以用它们相应的光学主轴或极轴与比色皿块中的对应进出开口825对准,并且可以通过水平移动以针对光的进入密封的方式对接到相应开口上,或者可以最佳地移向比色皿201的壁,以产生尽可能高的磁通量密度。

[0465] 磁体组装件430可以由一个或多个磁体构成,这些磁体优选是高场强的稀土磁体,诸如举例而言 $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$ (硼酸钕铁),但也可以被配置为电磁体。磁体组装件430优选地由具有两个不同棒半径的钕棒磁体形成,其中内棒431基本上被外空心圆柱棒432包围,中间插入非磁性中间层433,并且不同长度和直径的这两个棒具有锥形过渡。该组装件终止于具有点型高磁通密度的细端部区域,该端部区域可以通过比色皿块820中的开口825靠近比色皿201的窗口202。磁体组装件430也可以由多个单独的磁体组成,以增加比色皿壁上的磁性分离所必需的磁场强度,或者减小相邻比色皿中的杂散场。图19b中示出了磁体组装件的一个示例,其中具有非磁性中间层433的同心磁体组装件430的双极端指向比色皿201。

[0466] 根据一个实施例变型,可以提供第二磁体组装件(未示出),其可沿比色皿阵列200移动并作用于所选比色皿201的内容物,所述磁体组装件优选地与第一磁体组装件430的至少一个磁极形成磁性N-S桥。测量和操纵模块450的可移动平台440可以具有例如C形悬臂,该悬臂穿过驻定比色皿阵列200的下方,并且使得可以使第二分离磁体沿第一分离磁体的动作磁轴取向,并使得所述第二分离磁体能够沿比色皿块820的另一侧行进。在该情形中,不需要与相应比色皿201的第一进出开口825相当的第二开口,因为第二磁体组装件的磁场线通过并非由铁磁材料制成的比色皿块的材料(铝)起作用。理想情况下,这两个分离磁体的极性取向相反,以使得形成磁串联电路(N-S),这导致磁通密度呈点型增加,并导致相邻比色皿上不需要的杂散场减小。杂散场对位于相邻比色皿中的磁珠产生不利影响,这是因为相邻比色皿可能处于不同的过程阶段中,在此期间不期望磁性分离或团聚。

[0467] 第二磁体组装件既可以由一个或多个电磁体构成,也可以由永磁体构成,其中,在永磁体的情形中必须提供致动器,以使磁性组装件选择性地朝向或远离比色皿移动。致动

器机构可以类似于第一磁体组装件430的方式来配置,并且可以以已知方式具有带驱动器、驱动器主轴或螺线管。

[0468] 在另一可构想的配置中,规定第二磁体组装件可以在与第一磁体组装件430分开的轨道上独立地移动经过测量和操纵模块450的各组件,以使得除了同样行进的第二分离磁体的上述优点之外,同时另一比色皿上的磁性分离也是可能的,以在该另一比色皿中的第二测定的清洗步骤之前预先分离磁珠并且由此节省时间。

[0469] 检测设备435优选地由紧凑的光电倍增器实现并用于在由添加两种触发溶液触发的化学发光期间测量光的质量,并且可装备有珀尔帖冷却设备以获得更恒定、更低噪声的信号。为了在比色皿块820的一个进出开口825处的测量期间避免外来光,进出开口825和光电倍增器的光入口开口可在这两个开口的边缘处具有同心步进的接触表面。另外,可以提供例如机械地致动的挡板,以保护处于静止状态的光电倍增器免受环境光的进入。

[0470] 为了在低分析物浓度的情形中测量发光,优选地利用数字光电倍增器,该数字光电倍增器针对每个入射光子触发并释放10ns的数字脉冲。这些短脉冲由HetIA控制器460的FPGA进行计数,并在可设置的采样时间内被求和为一计数。只要光子数较少,就可以单独输出不规则生成的脉冲;每单位时间的脉冲数则对应于每单位时间的光子数。

[0471] 根据本发明,用于检测设备435的参考光源436a可以被布置在可移动平台440上。参考光源436a用于校准光电倍增器,并且具有在检测设备435(例如光电倍增器)的入口开口的方向上取向的光出口开口。参考光源436a可被布置在沿检测设备435的移动线路的任何位置,但理想情况下使得光电倍增器的校准在磁体组装件430完全位于比色皿块820的相应进出开口825前面时发生。

[0472] 作为该变型的替换,参考光源436b也可以按驻定方式被布置在比色皿块820的端部并且可具有沿比色皿块820的进出开口的光输出开口,其结果是,比色皿块820的温度控制设备也被用于参考光源436b。

[0473] 在图20的步骤S1至S9中通过示例示出了非均相免疫测定的过程示例。

[0474] 非均相免疫测定的本示例涉及在所谓的“夹心测定”期间的必要机器过程。在该情形中,分析物分子413(内源性蛋白质,例如前列腺特异性抗原)通过抗原/抗体相互作用而形成被固定在磁性颗粒411的表面上的第一抗体(捕获抗体412)与信号分子同其结合的第二抗体(示踪抗体414)之间的桥,该桥在添加预触发液体和触发液体之后产生与分析物的量成比例且持续几秒钟的化学发光。这两种类型的抗体与分析物相比过量。在分析物分子太小而没有两种不同抗体的结合位点的情形中,使用所谓的竞争性免疫测定,其中示踪抗体直接与分析物分子竞争固定化抗体上的结合位点。

[0475] 在如图20所示的简单1步测定中,样品(其包含分析物413)、具有捕获抗体412涂层的磁性颗粒411(磁珠)的悬浮液、以及示踪抗体414的溶液首先藉由移液器(此处未示出)被吸移到比色皿201中(图20中的S1)。

[0476] 在37°C的后续孵育期间(约10分钟),例如藉由超声周期性地搅拌溶液,以防止微珠下沉和团聚。每个分析物分子随后以“夹心式”方式结合在被固定在珠子411上的捕获抗体412与示踪抗体414之间。还存在非特异性结合的示踪抗体415(图20中的S2)。

[0477] 磁珠411连同与其结合的物质随后藉由磁体组装件430被固定到比色皿201的内壁(图20中的S3),并且全部液体由从分配器平台421下降的抽吸针423移除(图20中的S4)。

[0478] 之后,通过清洗针424b引入清洗溶液,该清洗针以一定角度指向比色皿201的内壁,以通过仔细地冲洗磁珠来移除粘附到磁珠430并保留在反应溶液中的非结合示踪抗体,其中磁珠411仍被磁性地保持在比色皿壁上(图20中的S5)。

[0479] 比色皿201随后被再次吸干,其中磁珠411连同与其结合的物质仍然被磁性地固定到比色皿201的内壁(图20中的S6)。

[0480] 相比之下,第二垂直取向的清洗针424a在注射清洗溶液或稀释液体时在液体中产生湍流,以使得当磁体未对接时磁珠411重新悬浮在液体中(图20中的S7)。

[0481] 在可以相继执行多次的该清洗步骤之后,光电倍增器435被移向比色皿201。随后由这两个分配器424c和424d立即相继快速地供应预触发溶液(图20中的S8)和触发溶液(图20中的S9)。由此触发化学发光L(闪光发光),该化学发光L仅持续几秒钟并且可以由光电倍增器435测量。为此被放置到比色皿201的填充开口207上的支撑臂的分配器平台421同时确保比色皿201的必要变暗。

[0482] 使用过的比色皿201随后被抽吸针423吸空,并且要么用一次性比色皿替代,要么进行清洗并重复使用,以使得可以在先前使用的比色皿位置进行新的免疫测定。

[0483] 为了清洗比色皿,必须将操纵器从比色皿移开,以使得比色皿清洗站点可以接近该比色皿并开始清洗该比色皿。

[0484] 然而,原则上也可以使用根据本发明的设备来执行其他一些略作修改的免疫测定,该免疫测定具有磁性分离以及B/F清洗作为过程步骤,其中可任选地也可以为检测提供与测量化学发光不同的检测方法。

[0485] 如图21中示意性地示出的,图18a中所示的本发明的可移动测量和操纵模块450具有用于向分配器平台421供应清洗液体WF、预触发液体PTF、触发液体TF和压缩空气DL的流体系统451。还提供了用于从比色皿阵列200的比色皿201以及清洗站点442的容器或清洗槽中抽吸反应混合物的设备。

[0486] 流体系统451经由Het IA控制器460(参见图22)来控制,并且包括一系列可电磁操作的三通阀457和作为分配泵455的精密活塞泵,其经由柔性软管连接(由波浪线指示)连接到可移动平台440(参见图19a)。

[0487] 可以经由可移动平台440和可枢转支撑臂420的组合自由度在x、y和z方向上移动的分配器平台421包括一组分配器424a至424d,由可降低的抽吸针423补充。

[0488] 分配单元452在每种情形中具有单独的分配泵455以用于供应清洗液体WF、预触发液体PTF和触发液体TF,其中来自清洗液体的分配泵455的液流可以切换到直清洗针424a或经由三通阀457切换到弯角清洗针424b。四个可选择性装填的供应管线在可移动位置处由柔性塑料制成,并在能量链(未示出)中被引导。

[0489] 分配单元452的分配泵455各自经由单独的供应管线连接到阀网络453,其中,出于冲洗和清洗目的,特别是为了清洗分配器424a至424d和抽吸针423,作为主传送介质的替代,替换地也可以经由对应的三通阀427切换到压缩空气DL或系统水SW(去离子水),并将其供应给分配泵455。

[0490] 用于清洗分配器424a至424d的清洗站点442的容器和抽吸针423具有两条抽吸管线444a、444b,其中一条444b位于容器的底部,而第二条位于容器的上半部分,以便能够充当溢流以用于设置稳定的填充水平。抽吸单元454经由在能量链(未示出)中被引导的柔性

软管线连接到这两条抽吸管线444a、444b和抽吸针423。为了防止所抽吸液体的不期望回流,在每种情形中都设置有截流阀458。这三个排出管线通向去往抽吸泵456(例如,自吸式容积泵)的共用馈送管线,该抽吸泵将所抽吸的废液W供应到设备中的收集或处理区域(未示出)。

[0491] 图22示出了关于如图19a中所示的根据本发明的设备的电子控制的框图。控制器板461的Het IA控制器460操作Het IA模块的电气和机械组件,并且由主计算机588(例如,个人计算机)控制和编程。PC控制子过程的流程和次序,并且Het IA控制器460负责执行各个动作。

[0492] Het IA控制器460的功能可以概括如下(参见图22):

[0493] • 经由以太网接口与PC 588的通信

[0494] • 藉由步进电机的机器人功能RF

[0495] ○将平台440在x方向上移动到驻定比色皿阵列200的相应比色皿201(如果未提供移动参考光源436a,则移动到比色皿块820中的驻定参考光源436b)

[0496] ○旋转转子臂447,以交换检测设备435(光电倍增器)和磁体组装件430的位置

[0497] ○y移动,用于将光电倍增器435或磁体组装件430对接到比色皿201的测量窗口上,并对接到随平台440一起移动的参考光源436a上

[0498] • 流体系统451的流体阀457、458的控制器FV

[0499] • 用于计量泵455的控制器DP

[0500] • 用于超声换能器840的控制器UM

[0501] ○具有独立于控制器板461的单独超声振荡器

[0502] ○各个比色皿201上的压电换能器840的解码器功能

[0503] • 检测设备435以及参考光源436a的控制器DE

[0504] • 温度控制设备的温度控制TR(37°C)

[0505] ○用于检测设备435(光电倍增器)的珀尔帖控制器

[0506] ○用于比色皿块820的珀尔帖控制器

[0507] 在Het IA控制器460的FPGA中实现了必须完全实时触发的某些功能(参见图22中的圆括号“S”)。这些功能例如是:

[0508] • 用检测设备435的控制器DE在时间上瞬时地触发计量泵的控制器DP(光电倍增器测量)

[0509] • 与光电倍增器的测量同步地触发参考光源

[0510] • 相应比色皿的超声混合过程。

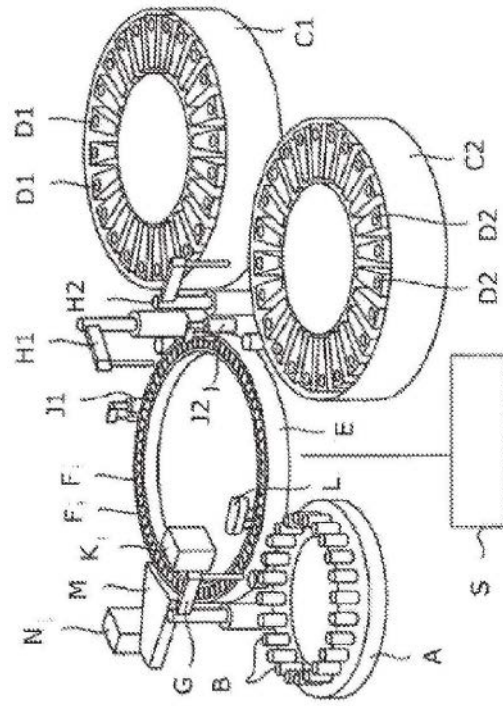


图1a(现有技术)

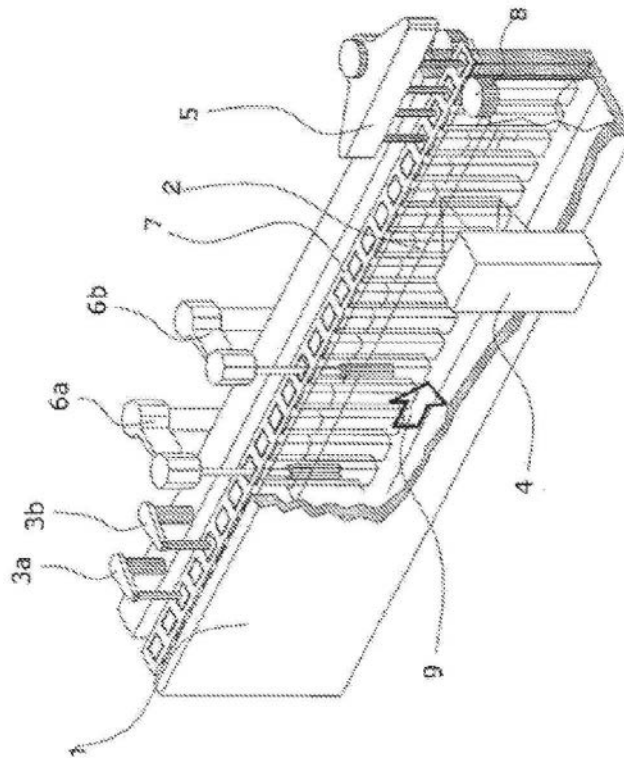


图1b(现有技术)

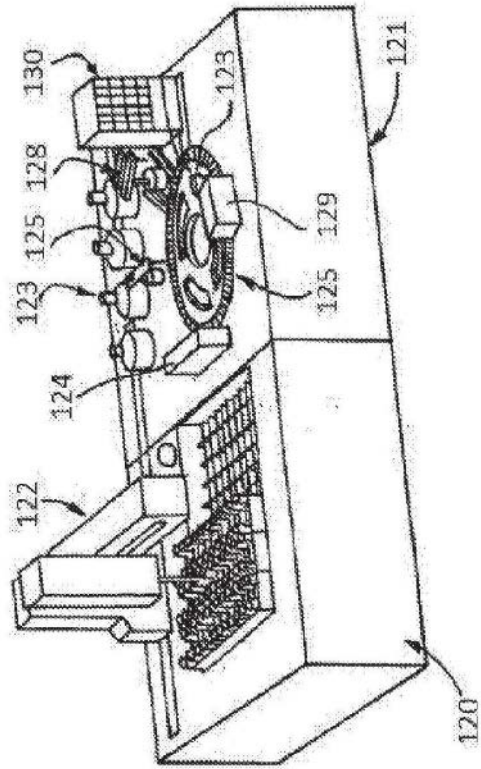


图1c(现有技术)

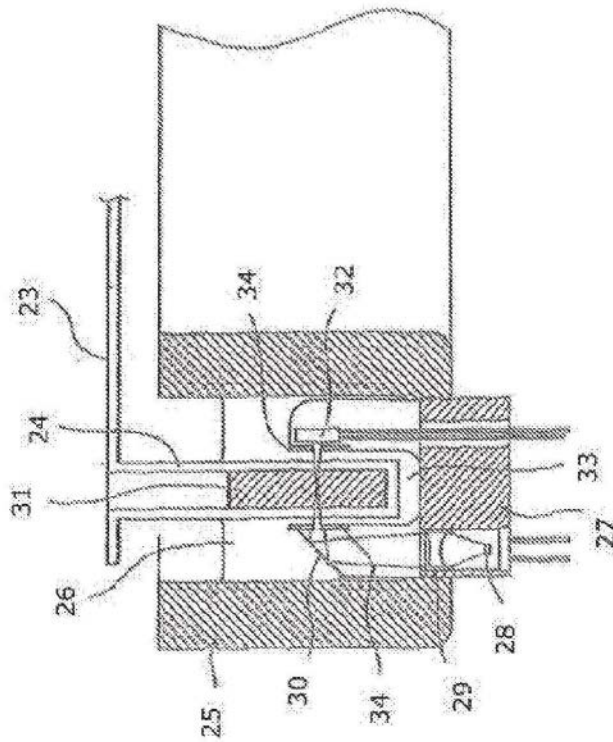


图2a(现有技术)

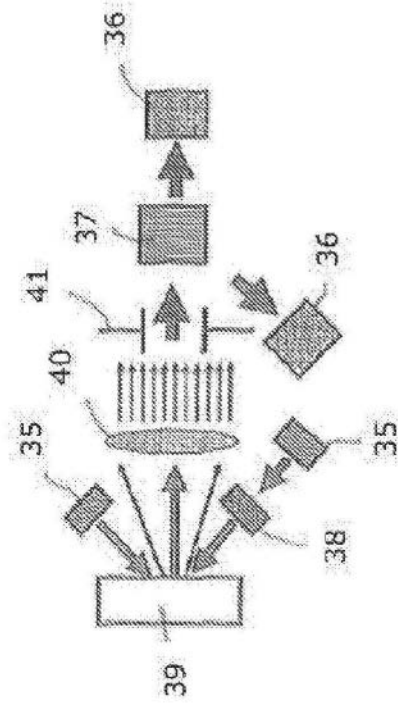


图2b(现有技术)

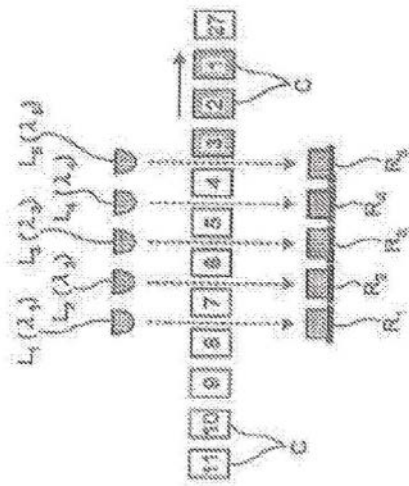


图2c(现有技术)

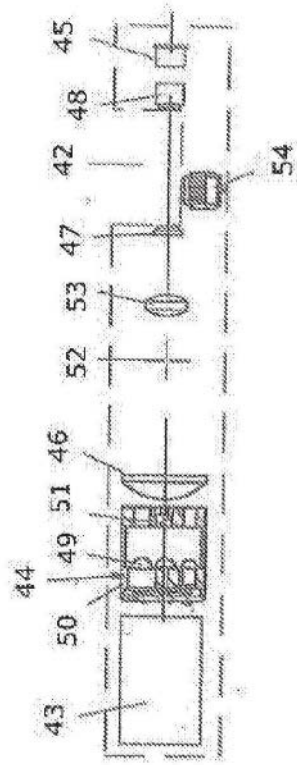


图2d(现有技术)

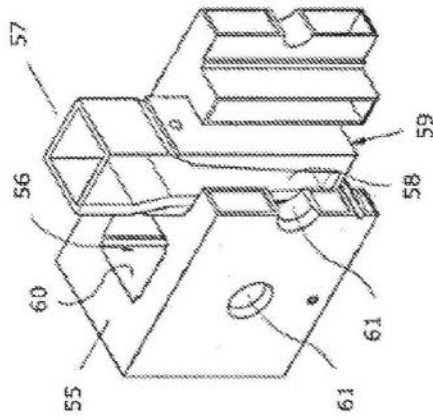


图2e(现有技术)

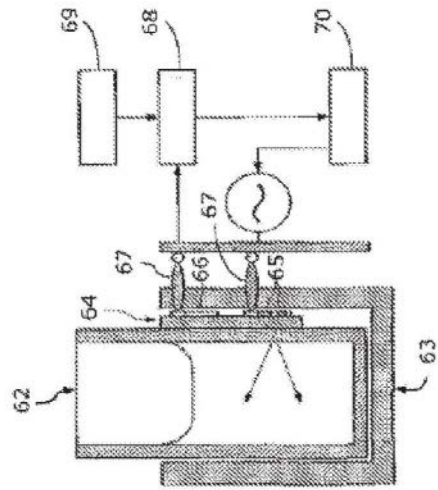


图2f (现有技术)

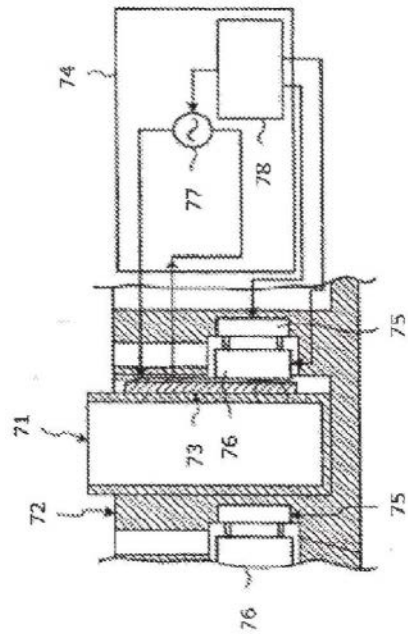


图2g (现有技术)

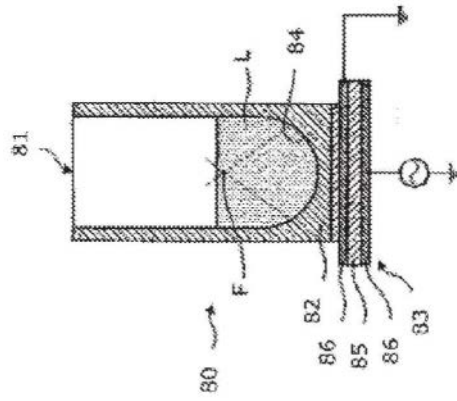


图2h(现有技术)

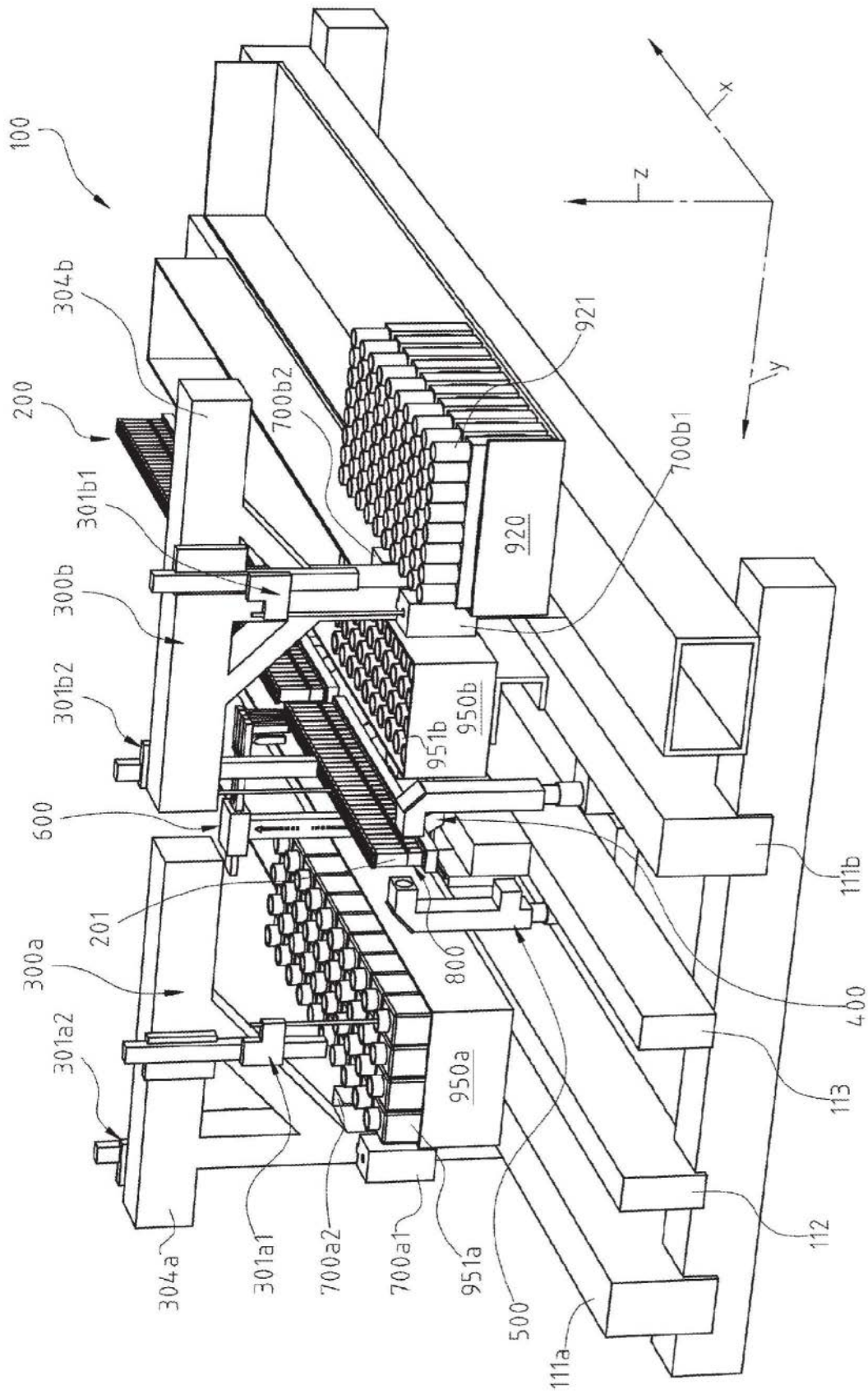


图3a

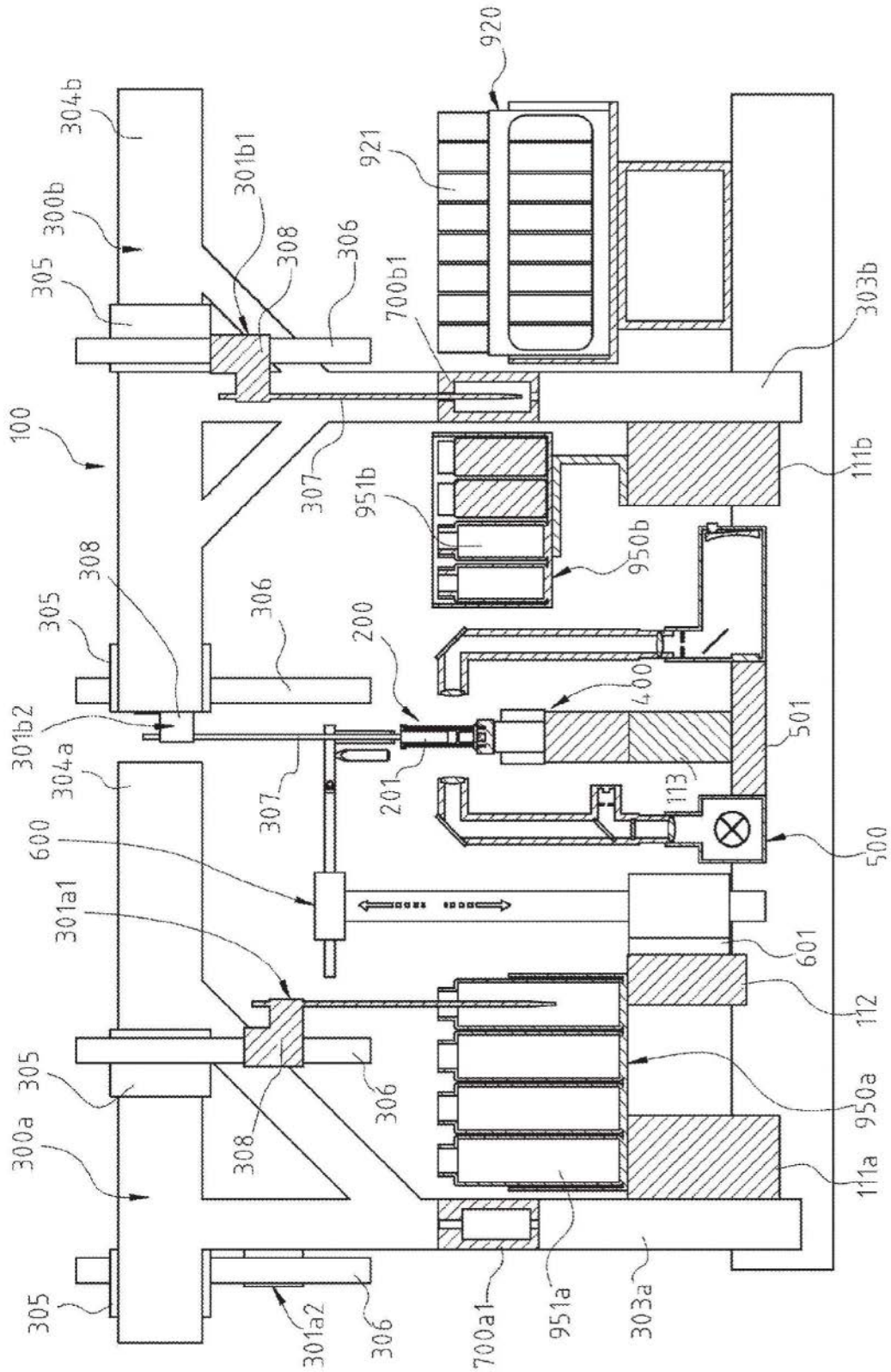


图3b

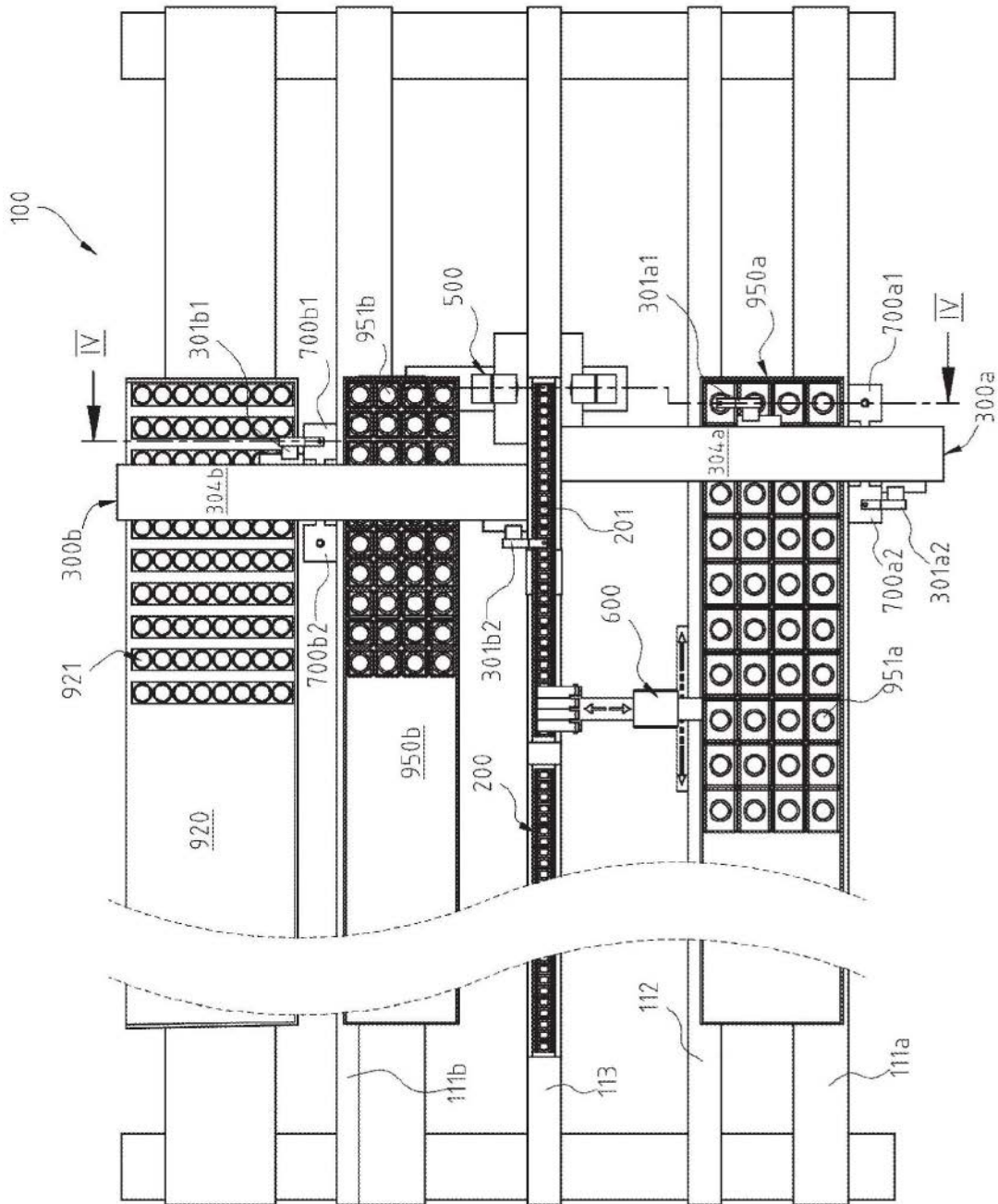


图3c

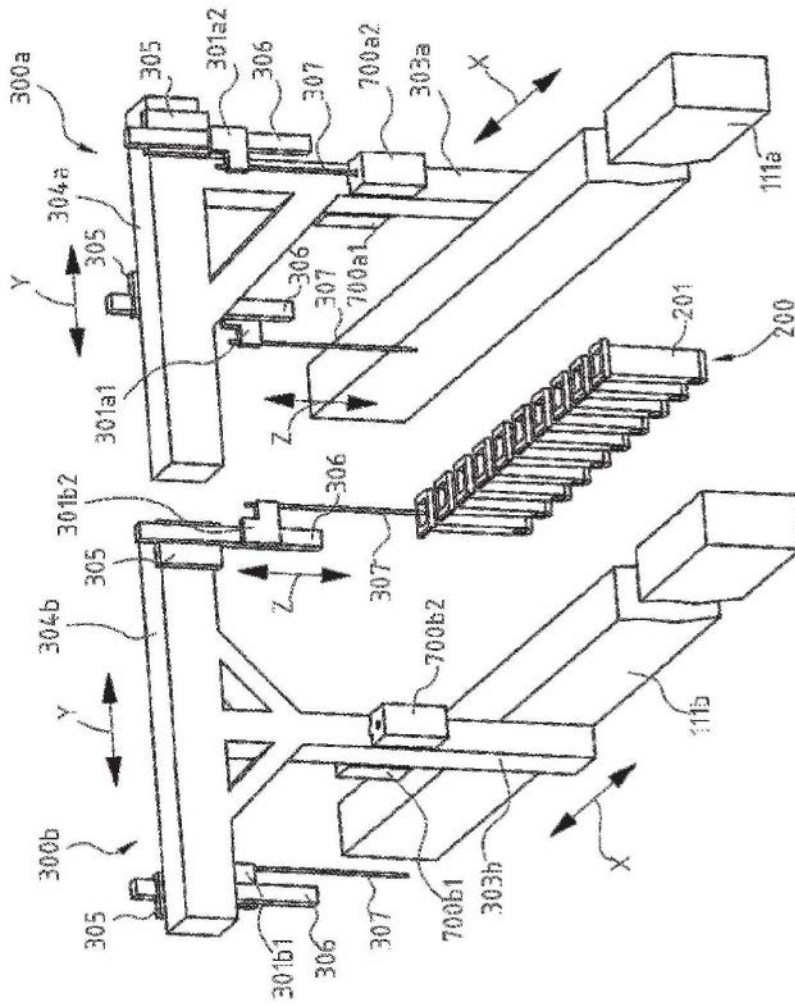


图4

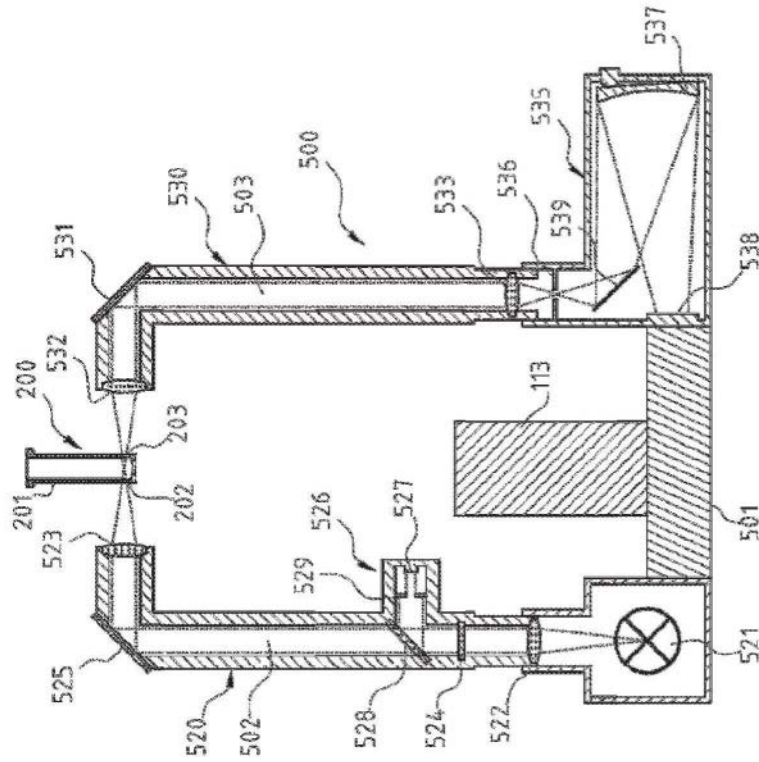


图5

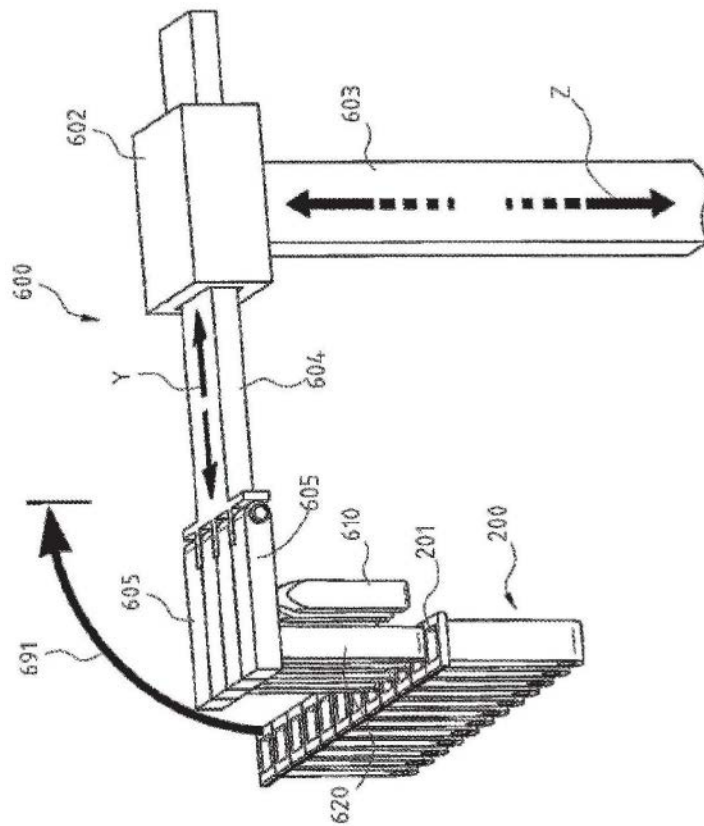


图6

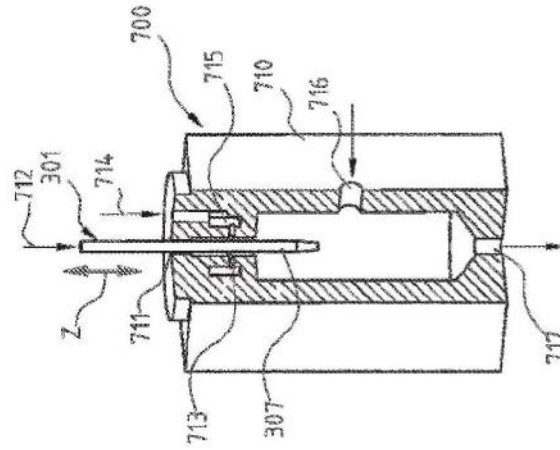


图7

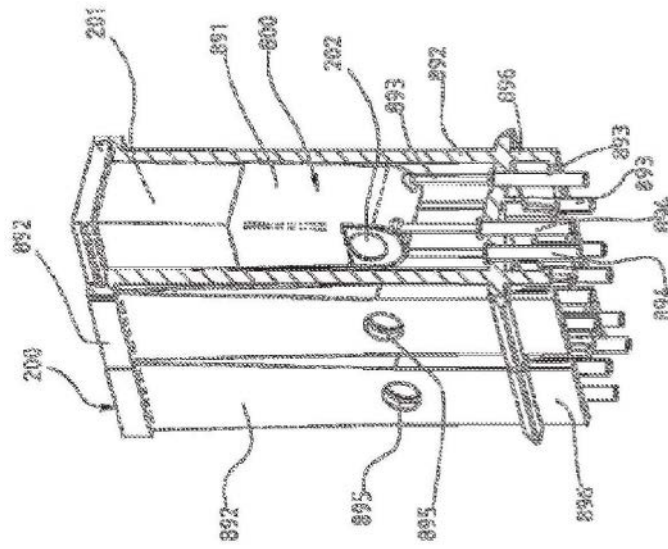


图8

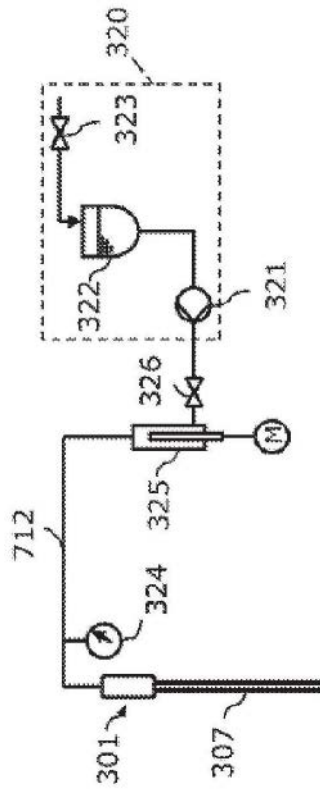


图9a

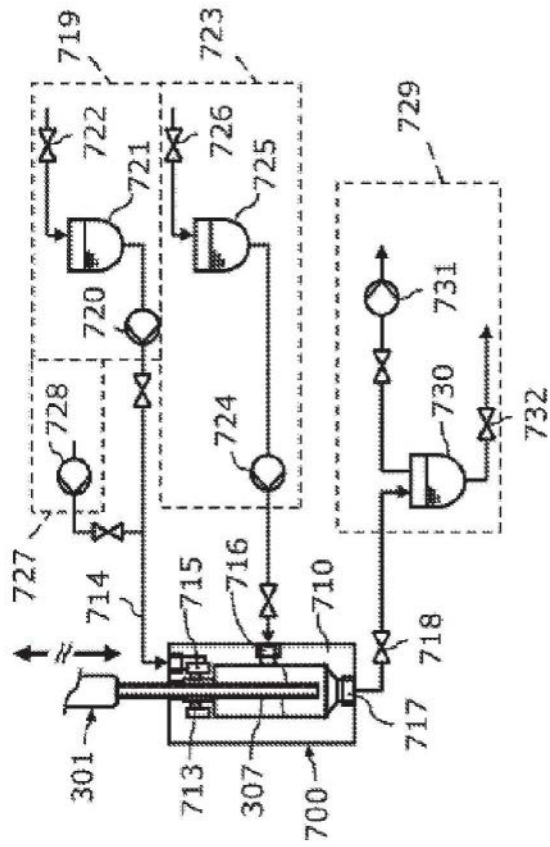


图9b

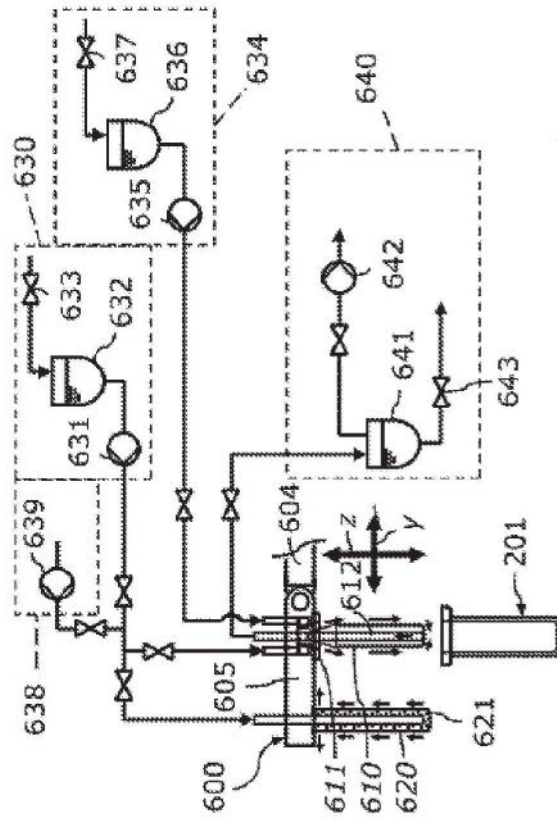


图9c



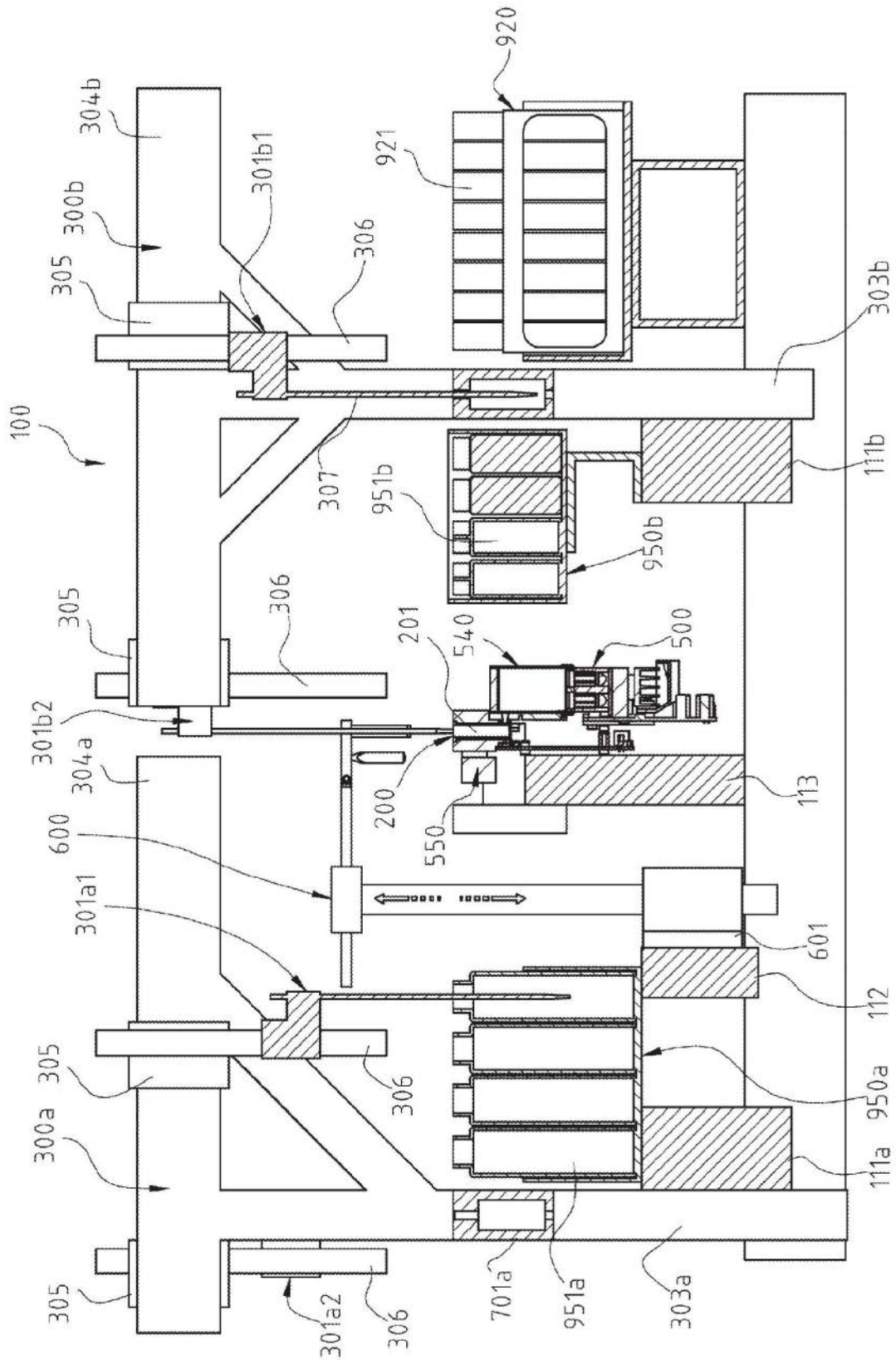


图10b

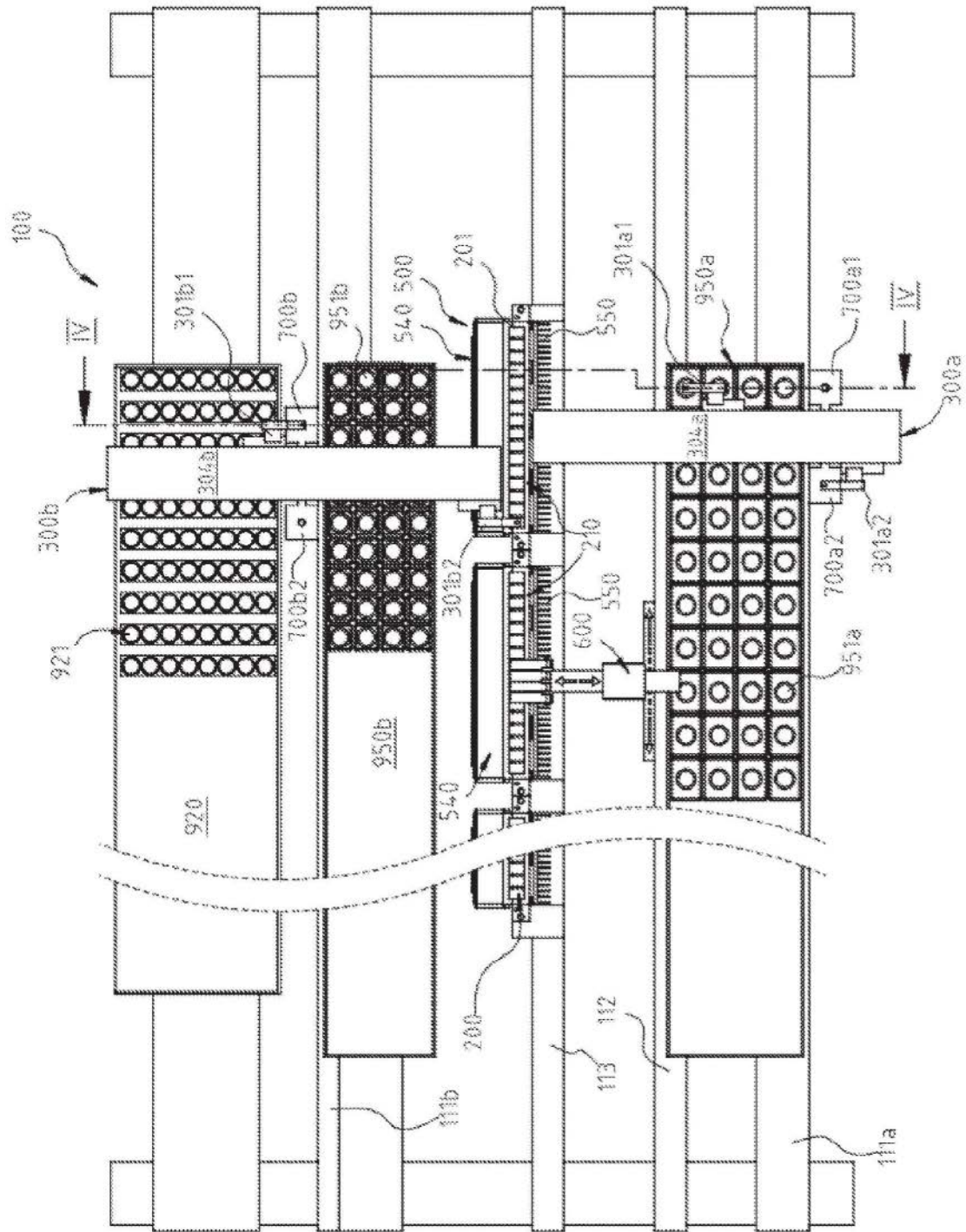


图10c

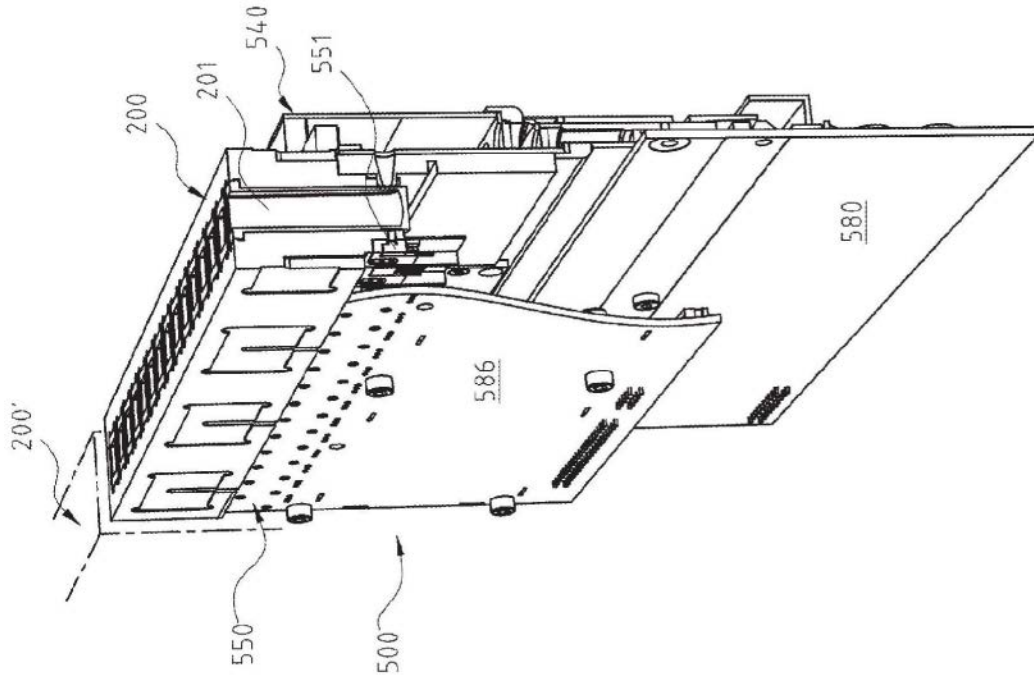


图11a

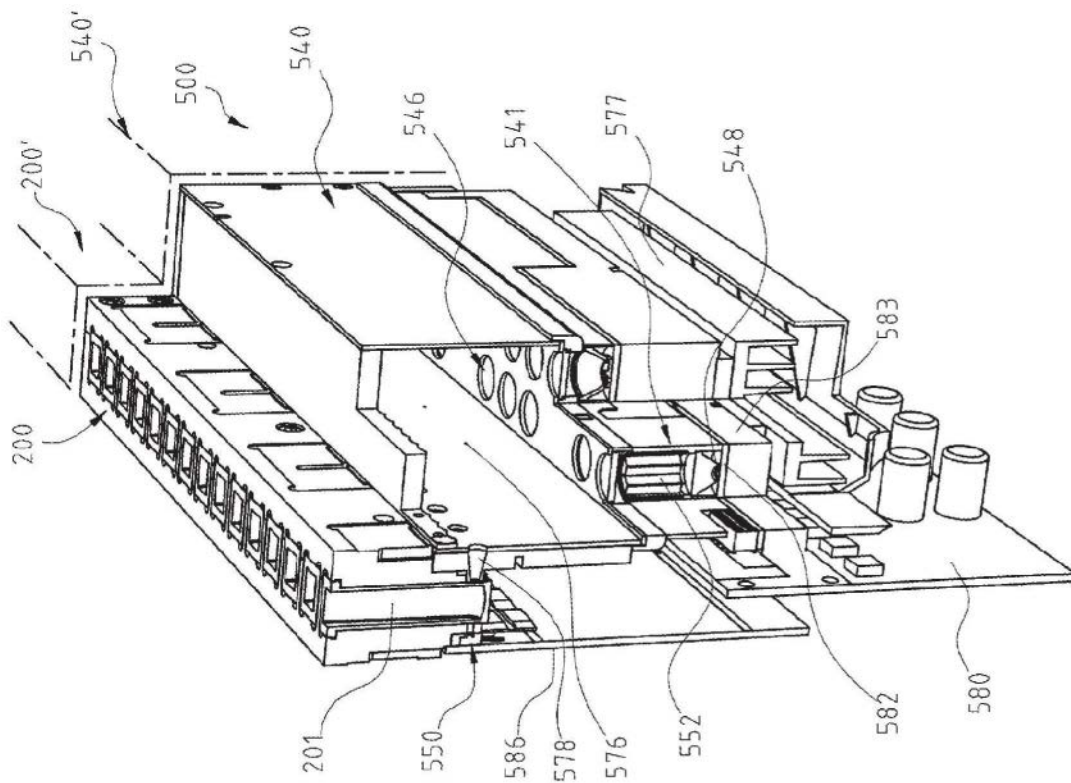


图11b

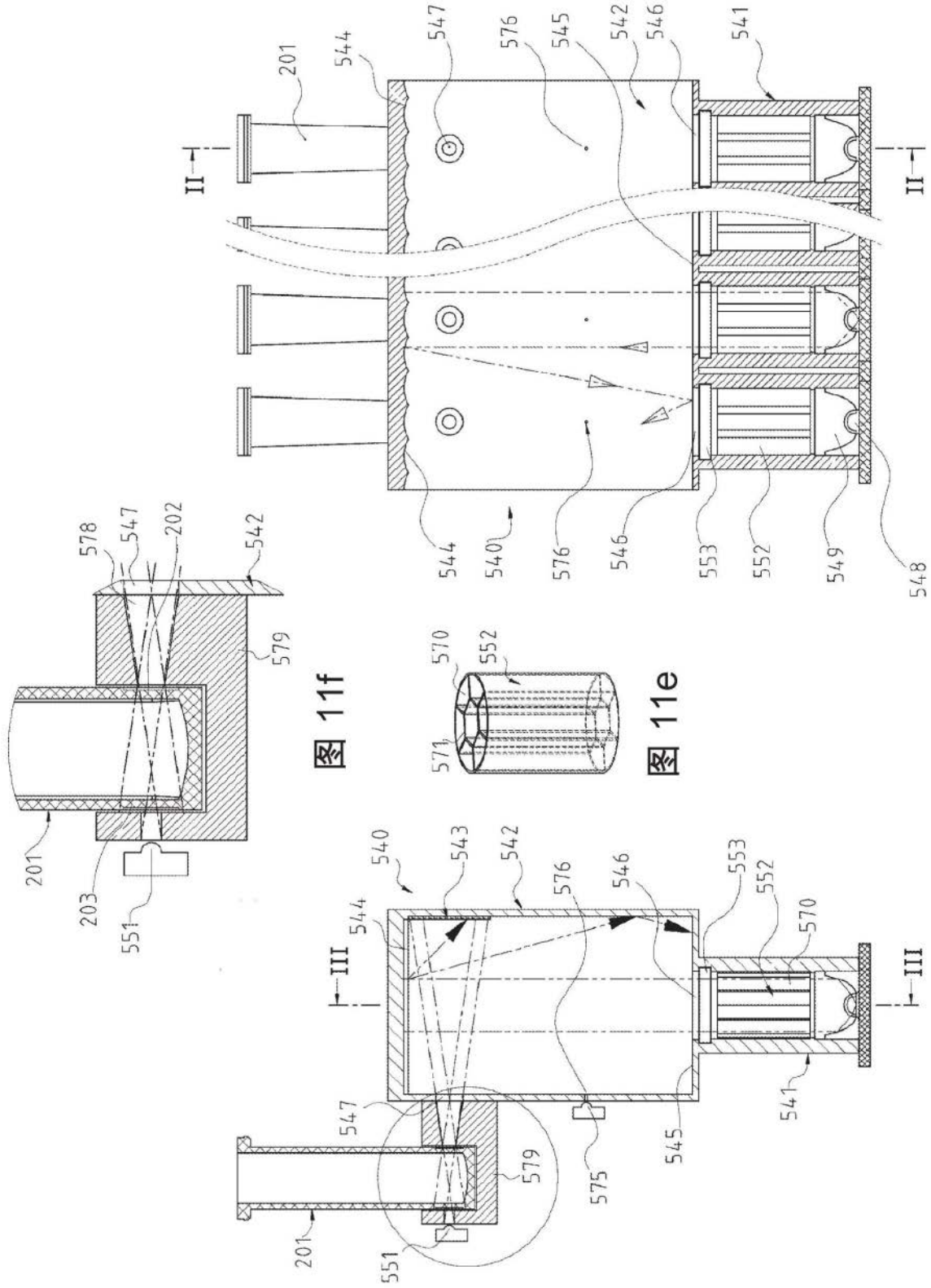


图 11d

图 11c

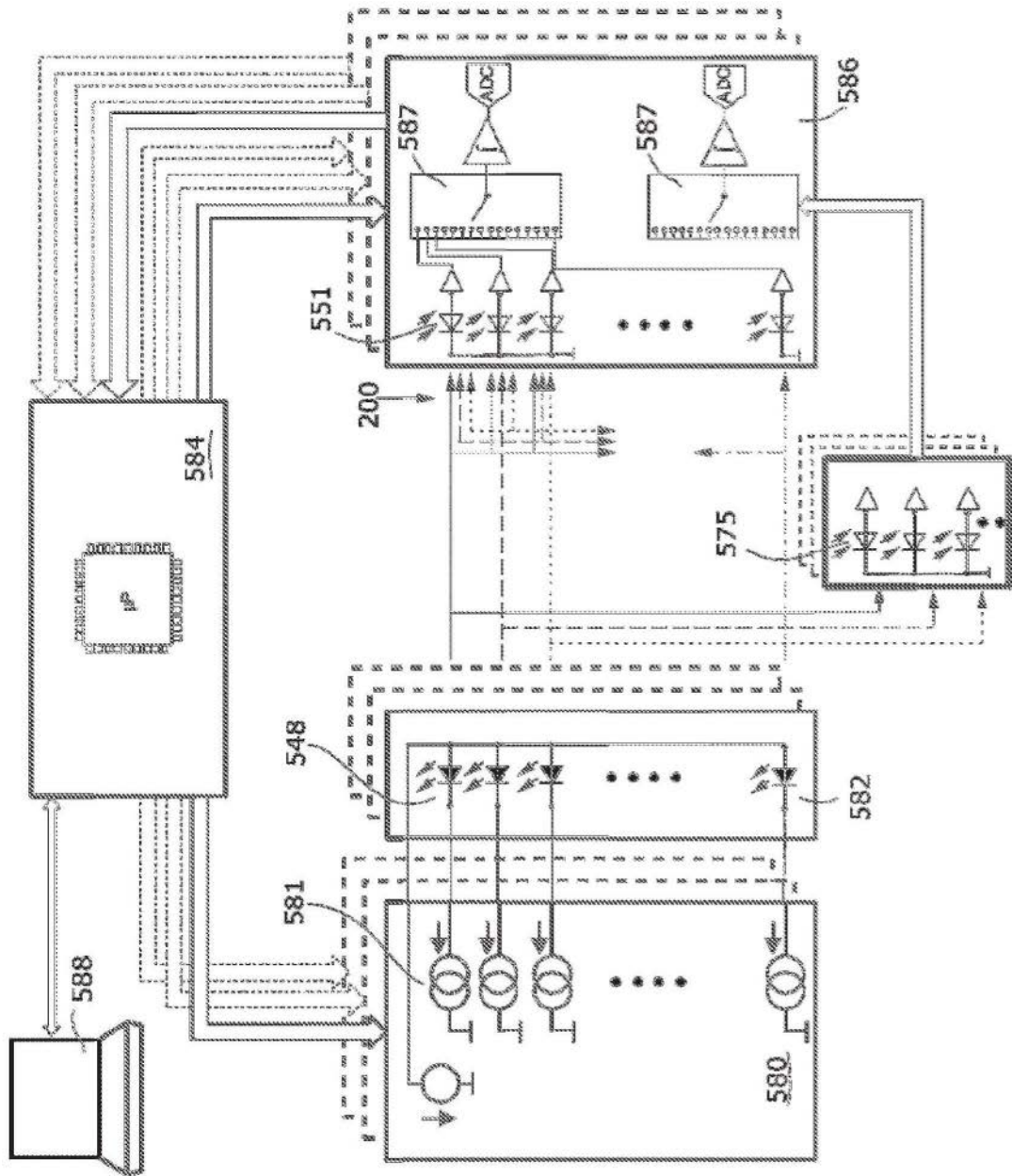


图12a

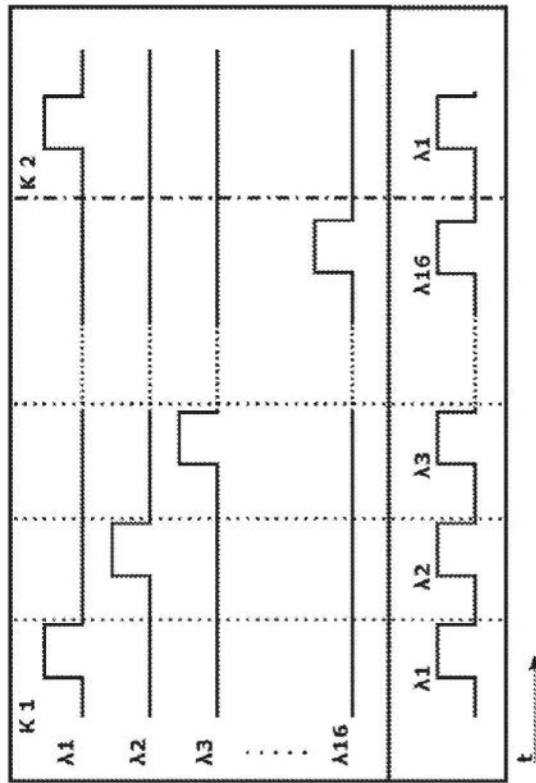


图12b

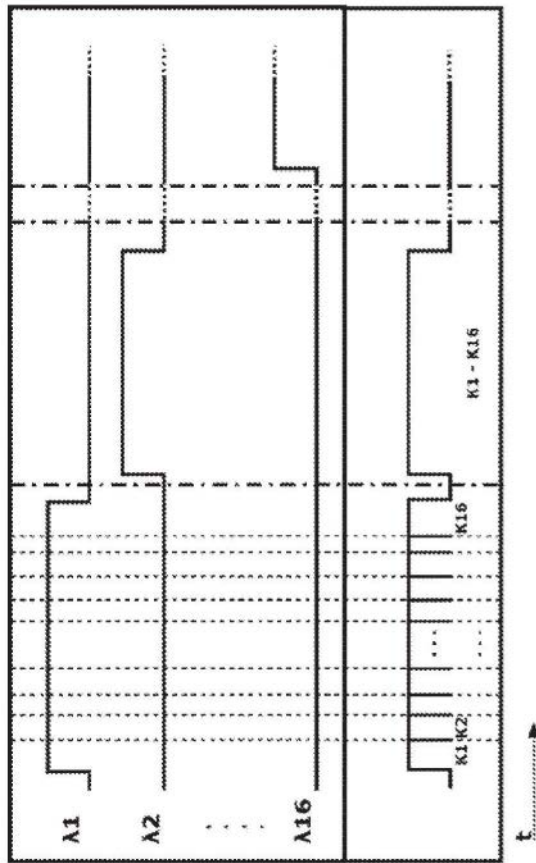


图12c

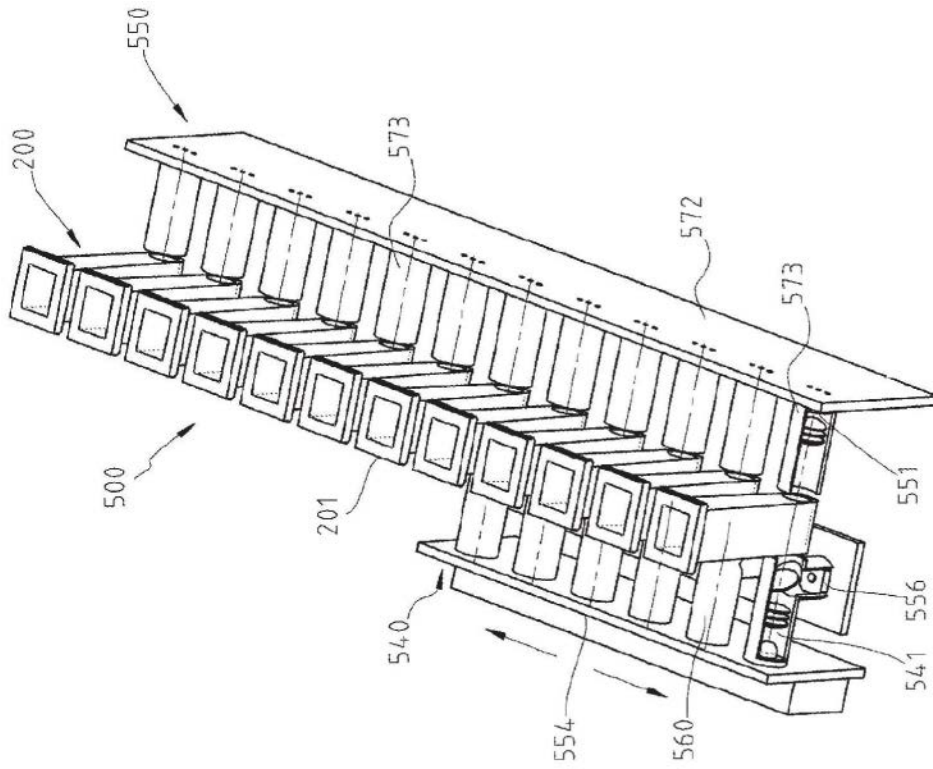


图13a

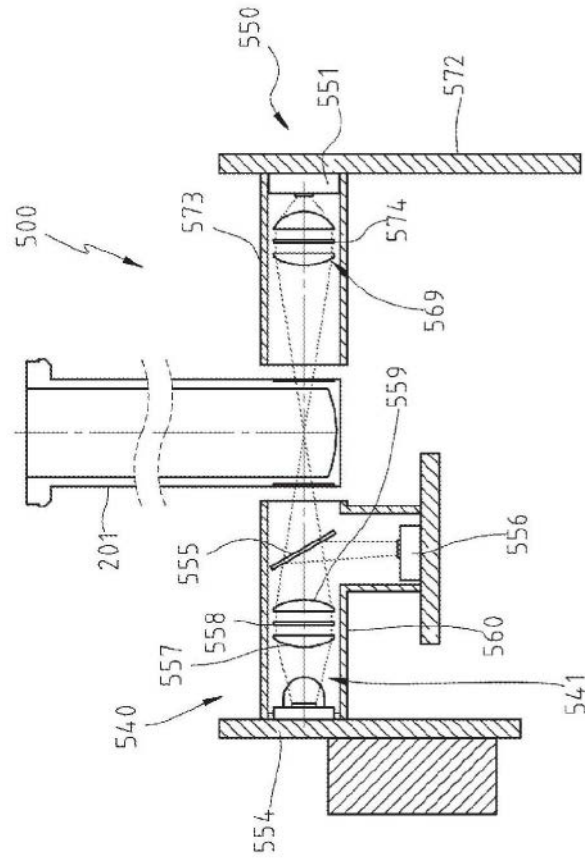


图13b

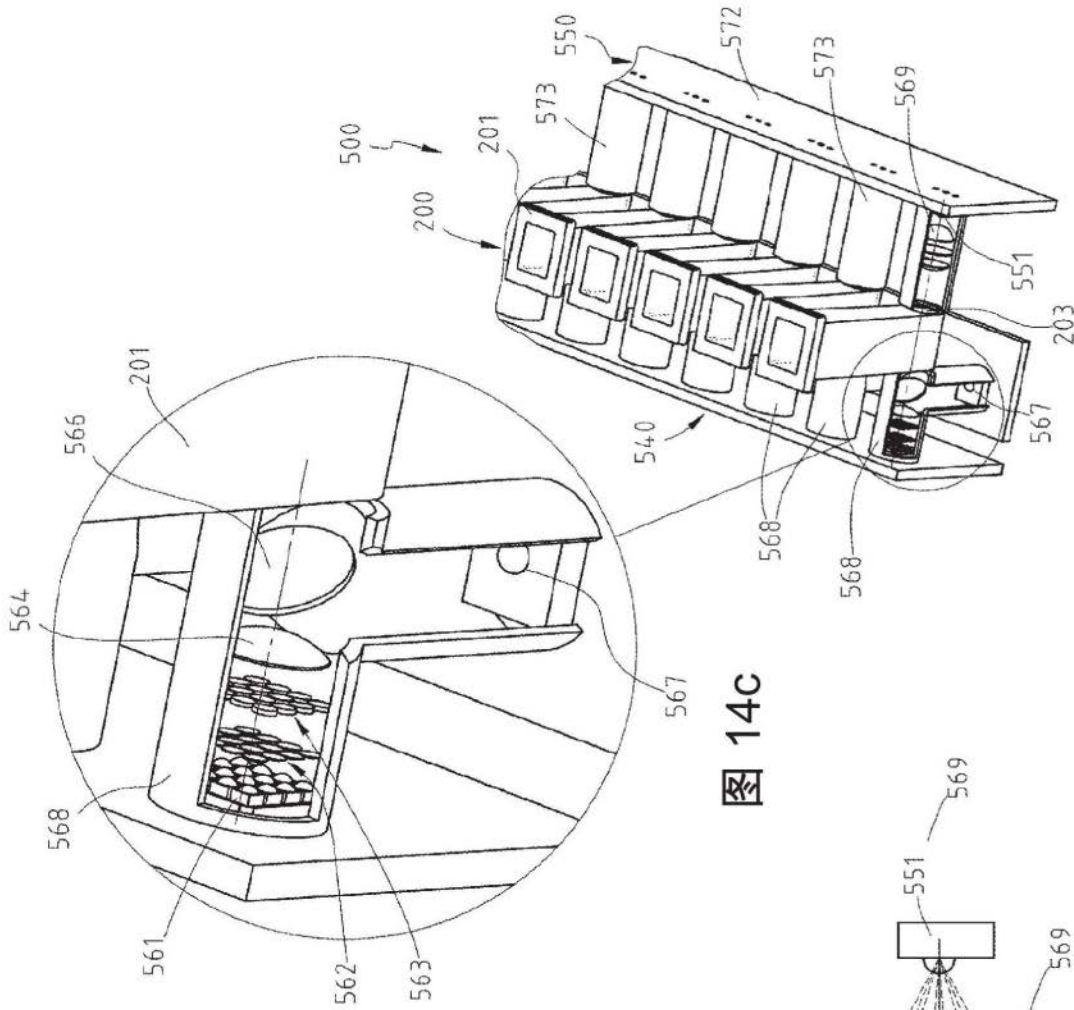


图 14a

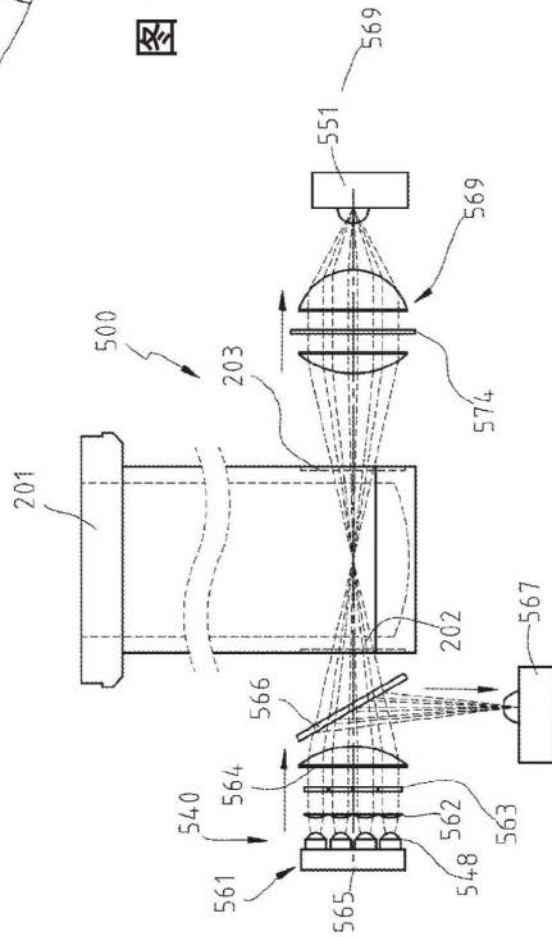


图 14b

图 14c

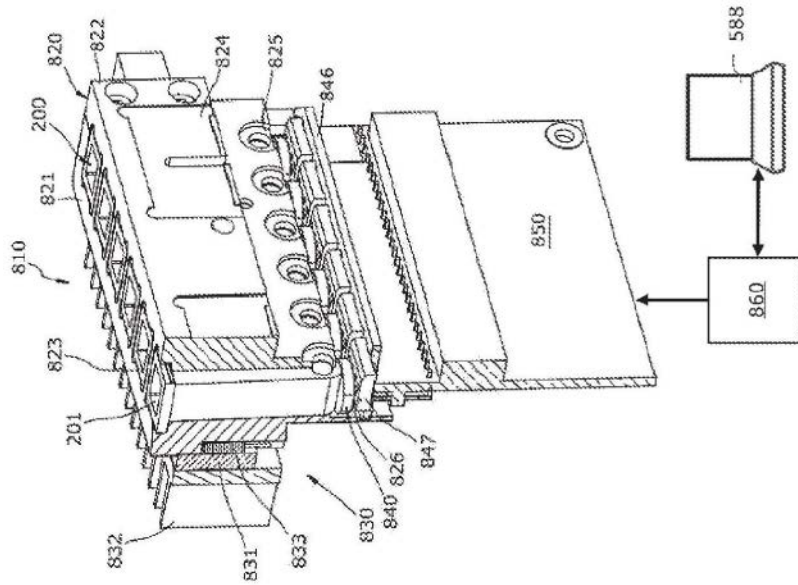


图15a

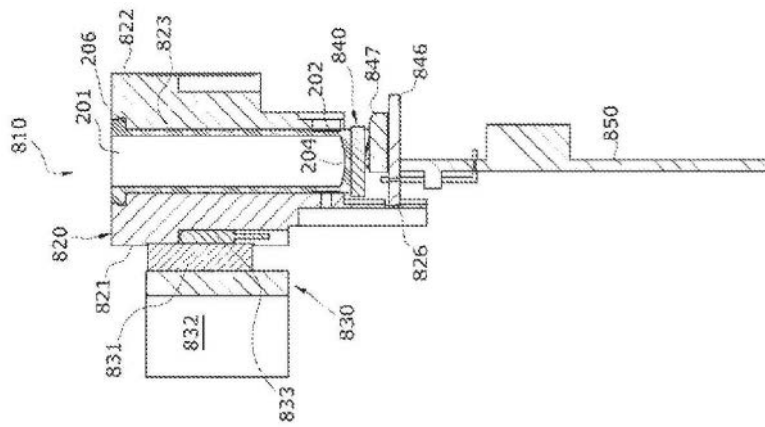


图15b

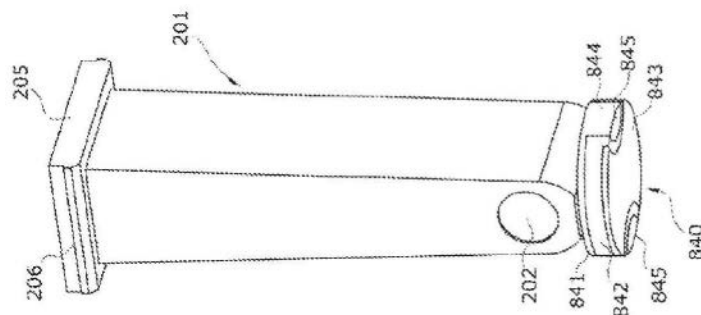


图15c

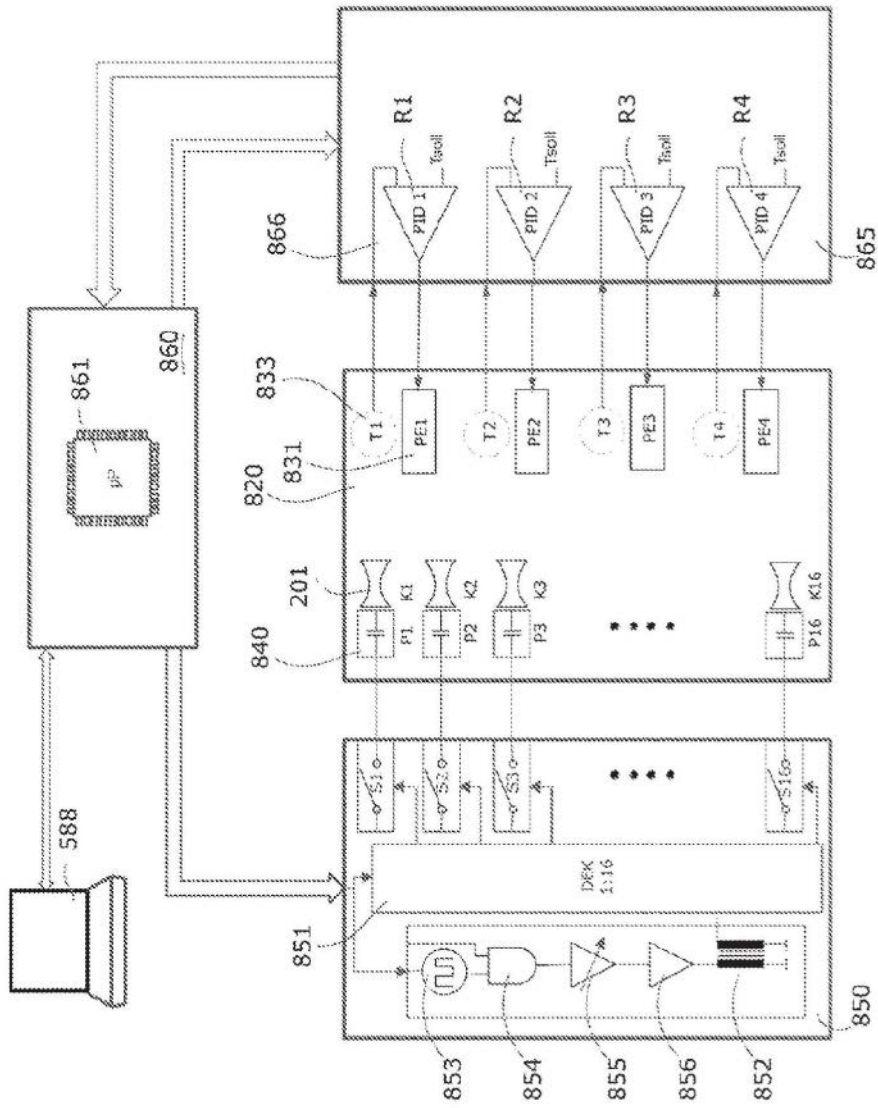


图16



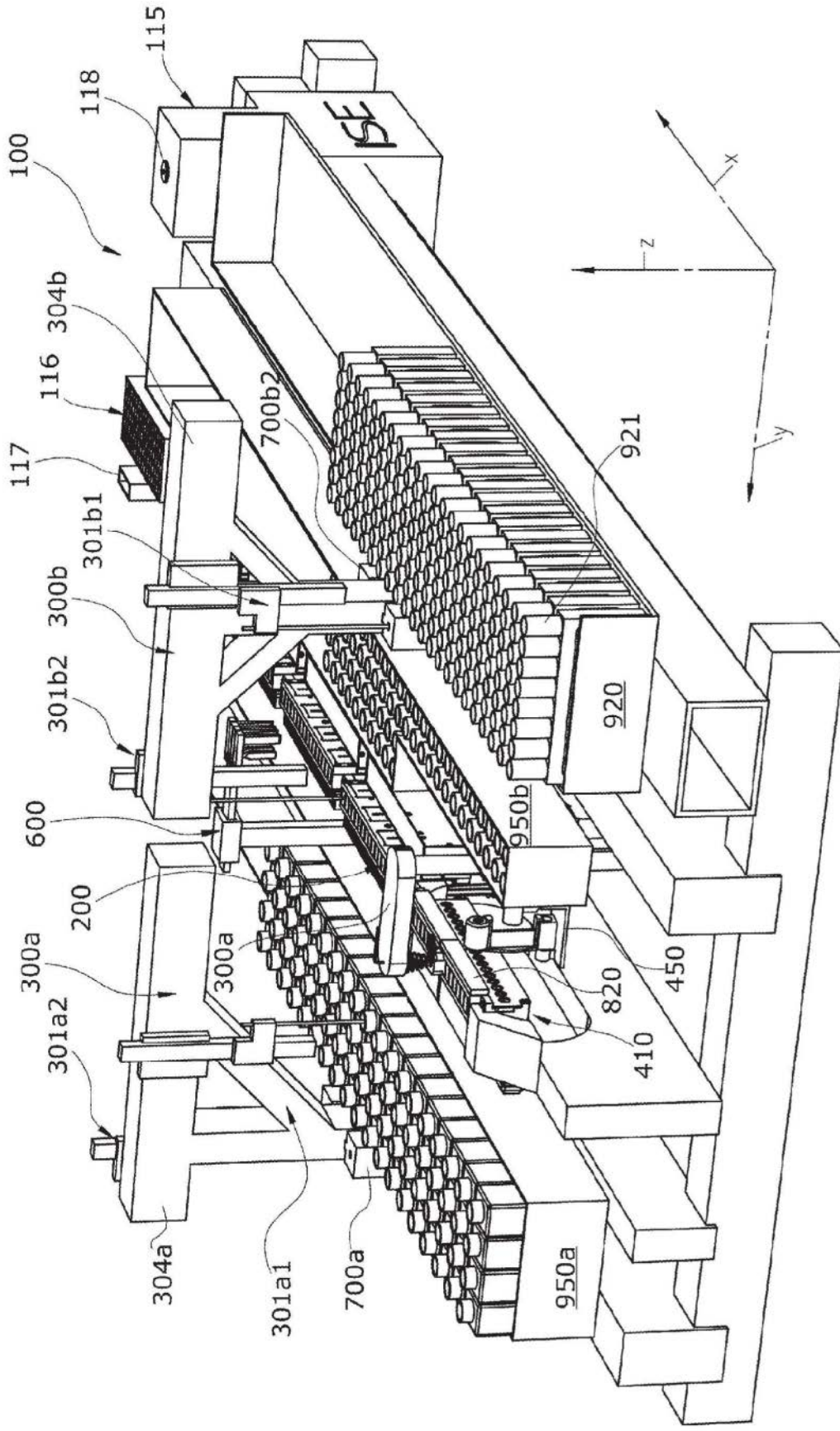


图18a



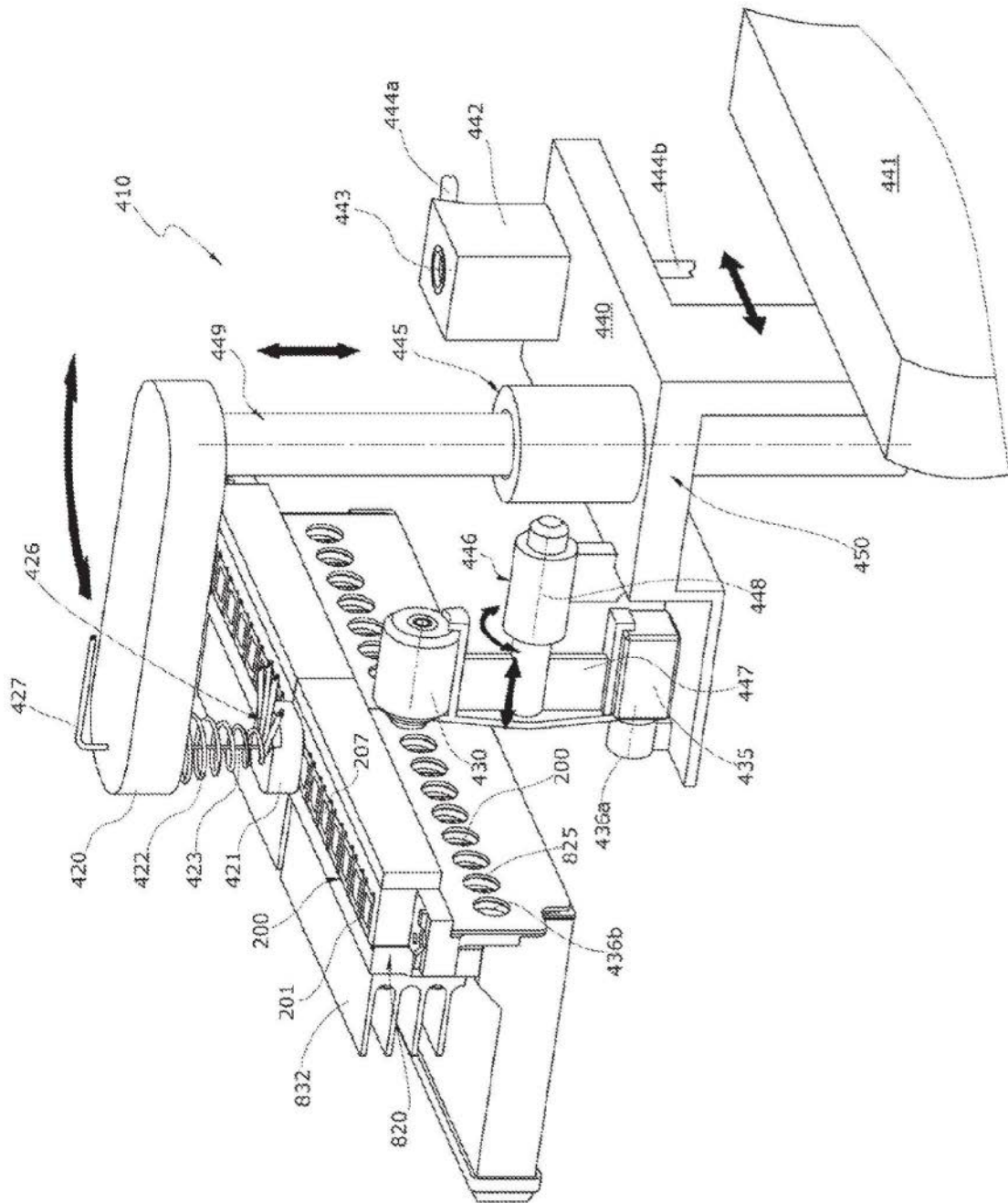


图19a

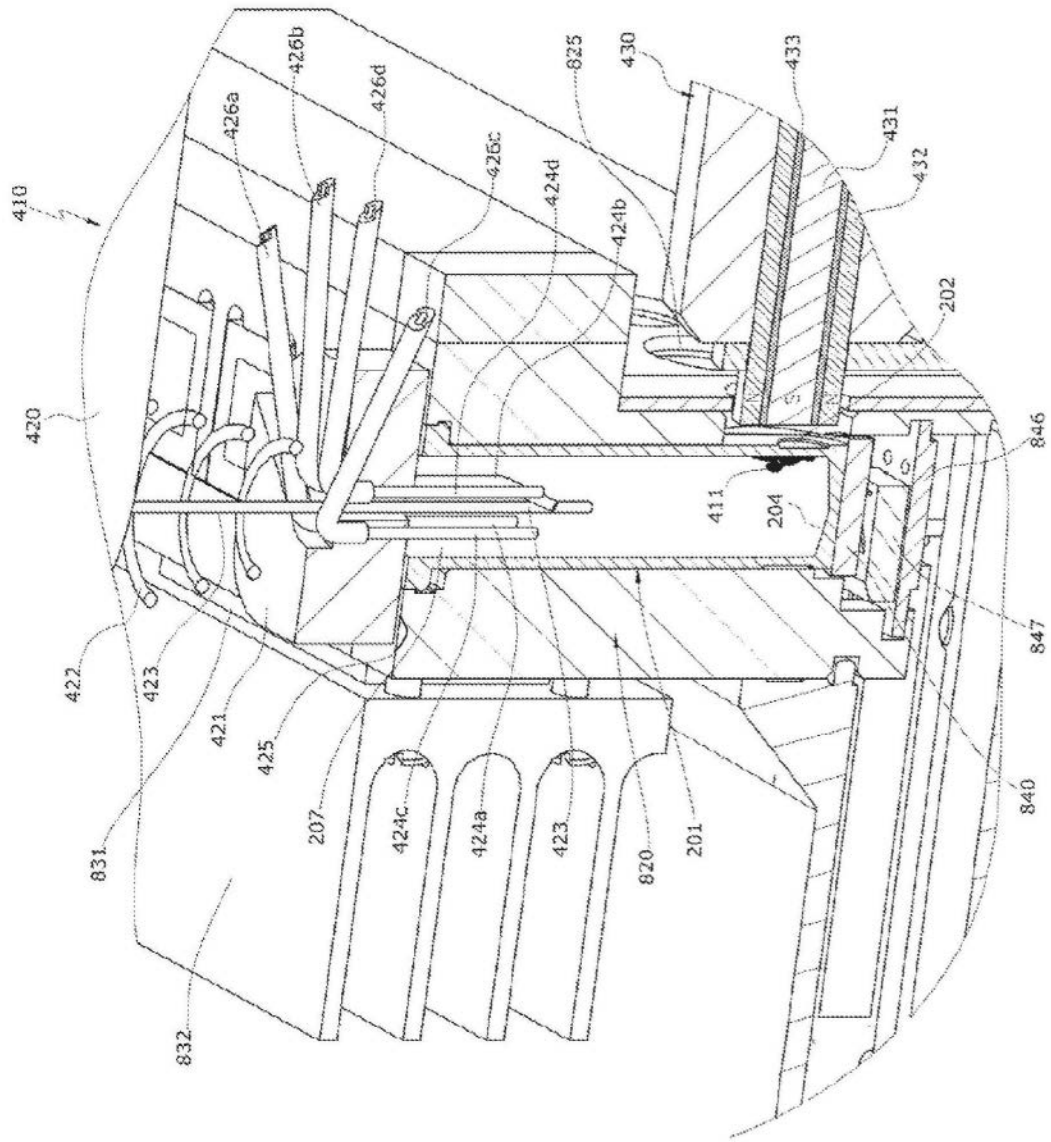


图19b

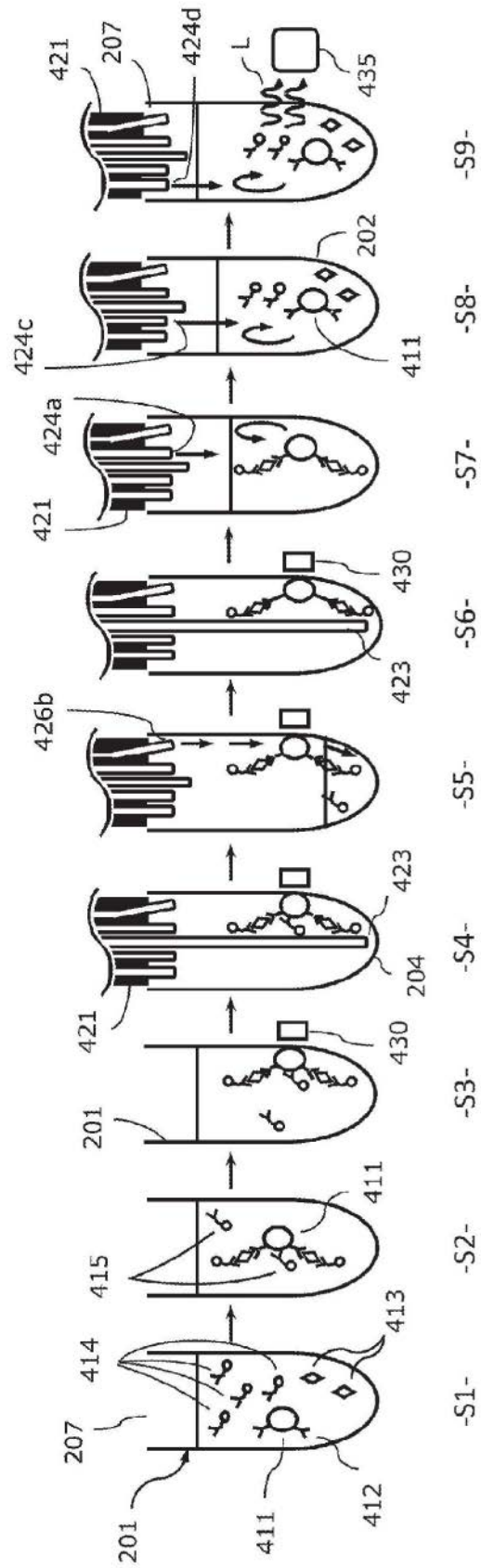


图20



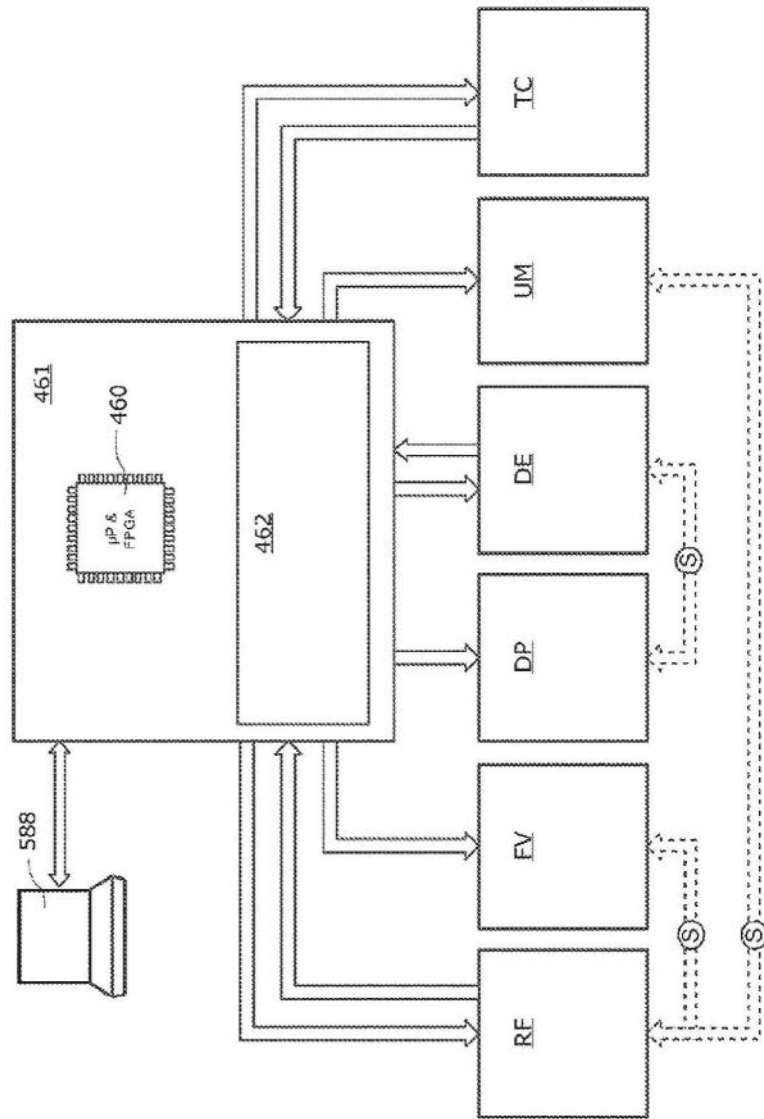


图22