

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 855**

51 Int. Cl.:

G01N 35/10 (2006.01)

G01F 23/292 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2012 PCT/EP2012/004528**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13060483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2012 E 12794858 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021 EP 2771699**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para el control del volumen y de la composición al menos de una muestra**

30 Prioridad:

28.10.2011 DE 102011117310

28.10.2011 DE 102011117323

26.10.2012 WO PCT/EP2012/004491

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

27.10.2021

73 Titular/es:

AENEAS GMBH & CO. KG (100.0%)

Mikroforum Ring 2

55234 Wendelsheim, DE

72 Inventor/es:

SCHIMON, HANS-PETER;

BLECKEN, JENS y

WULF, MARKUS

74 Agente/Representante:

BUENO FERRÁN , Ana María

ES 2 870 855 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

Procedimiento y dispositivo para el control del volumen y de la composición al menos de una muestra

5 La invención se refiere a un procedimiento y un dispositivo para el control del volumen y/o de la composición al menos de una muestra, en particular fluida, donde en al menos una pipeta, entre al menos una muestra y al menos un fluido adyacente a la al menos una muestra se configura al menos una superficie límite y en al menos una segunda pipeta, entre al menos una segunda muestra, en particular fluida, y al menos un segundo fluido adyacente a la al menos una segunda muestra se configura al menos una segunda superficie límite. La invención se refiere además al uso de una
10 cámara con una marcación en el campo visual de la cámara para llevar a cabo un procedimiento de este tipo.

En el documento DE 10 2008 022 835 B3 se describe un dispositivo como analizador para examinar muestras biológicas o químicas mediante un líquido reactivo alimentado a través de una pipeta. Sobre una placa base está dispuesta horizontalmente una placa de trabajo alojada de manera giratoria para la registra de las muestras en un
15 portamuestras, por ejemplo una microplaca que presenta varios pocillos para el alojamiento de las muestras. Los pocillos se denominan también depresiones, cavidades o pocillos, ocasionalmente también gotitas. Por encima de la placa de trabajo está dispuesto un manipulador robótico que porta un brazo de soporte horizontal con un carro, en donde al carro está sujeto un sistema de agujas que puede moverse en dirección vertical. El sistema de agujas comprende varias agujas huecas como pipetas que simultáneamente se colocan de pie sobre un pocillo individual, en
20 donde una de las agujas huecas llena el pocillo con un líquido reactivo. Tras un tiempo de reacción o de incubación, la solución se aspira desde una muestra situada en el pocillo, y el líquido reactivo alimentado mediante una segunda aguja hueca, y mediante una tercera aguja hueca se provee de una solución de lavado y a continuación se succiona con la segunda aguja hueca. Con las tres agujas huecas, por lo tanto un pocillo individual se llena con líquido reactivo y solución de lavado. El analizador no contiene por sí mismo ningún elemento para la evaluación de los pocillos o
25 wells, evaluándose estos en una etapa posterior por un experto en la materia. Las muestras están señaladas con códigos de barra para el análisis posterior, presentando el analizador en su parte posterior un dispositivo para la lectura del código de barras. Las muestras, durante la reacción con el líquido reactivo, experimentan un cambio de color y/o una fluorescencia que puede analizarse y/o evaluarse mediante un fotómetro para la colorimetría

30 El documento EP 2 133 668 A1 muestra un dispositivo de pipeteo con una cámara, donde mediante una comparación del ancho (conocido) de la pipeta con la posición de la superficie límite se determina el nivel de llenado.

El documento US 2007/021929 A1 describe la determinación de la composición de una muestra en una pipeta mediante un cámara.
35

Debido a la pluralidad de soluciones a partir de una muestra y de un líquido reactivo a preparar que deben producirse en el marco de series de ensayo completas, es necesario preparar estas soluciones con una velocidad de proceso elevada en condiciones de proceso estables y empleando cantidades lo más reducidas posible de muestra y líquido reactivo. Además, la carga de los pocillos debería realizarse de la manera más sencilla posible por motivos de coste.
40 El analizador anteriormente descrito es desventajoso en cuanto a que el sistema de agujas con tres agujas como pipetas únicamente alimenta a un pocillo un líquido reactivo en la cantidad que va a pipetearse y la cantidad que va a pipetearse se ajusta a través de un accionamiento asociado a la primera aguja, que garantiza solo de manera limitada la exactitud de proceso necesaria en cuanto a la cantidad que va a ajustarse.

45 Por lo tanto, el objetivo de la invención reside en evitar las desventajas del estado de la técnica, en donde la preparación de soluciones a partir de una muestra y un fluido en cada caso, por ejemplo en forma un líquido reactivo o de dilución, debe realizarse empleando cantidades lo más reducidas posible para la muestra y el fluido en una velocidad de proceso alta.

50 El objetivo se resuelve con un procedimiento según la reivindicación 1, un uso de una cámara según la reivindicación 10 y un dispositivo según la reivindicación 11. Perfeccionamientos ventajosos de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes.

El procedimiento de acuerdo con la invención para el control de un volumen y/o de una composición al menos de una muestra, en particular fluida, comprende facilitar al menos una pipeta en la que, entre al menos una muestra y al menos un fluido adyacente a la al menos una muestra, se configura al menos una superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta en cada caso como línea divisoria que discurre esencialmente horizontal entre la al menos una muestra y el al menos un fluido, disponer al menos una marcación de una cámara en un campo visual de la cámara de modo que la al menos una marcación y al menos una primera sección de la al menos una pipeta se reproducen en una imagen registrada, en donde la al menos una pipeta está dispuesta entre una fuente de luz y la cámara, de tal manera que la cámara registra al menos un espectro de haces luminosos de la fuente de luz que han atravesado la al menos una muestra, evaluar si la al menos una marcación en la imagen registrada coincide con la posición de la al menos una línea divisoria en la al menos primera sección, comparar al menos un espectro registrado con al menos un espectro de referencia y constatar si la composición de la al menos una muestra de acuerdo con el
65 al menos un espectro registrado se corresponde con el al menos un espectro de referencia.

Una forma de realización adicional del procedimiento de acuerdo con la invención para el control del volumen y/o de la composición de la al menos una muestra comprende facilitar al menos una pipeta en la que, entre la al menos una muestra y al menos un fluido adyacente a la al menos una muestra, se configura al menos una superficie límite que fuera de la pipeta en cada caso puede percibirse ópticamente como línea divisoria que discurre esencialmente horizontal entre la al menos una muestra y el al menos un fluido. Adicionalmente el procedimiento comprende facilitar al menos una segunda pipeta, en la que entre al menos una segunda muestra, en particular fluida, y al menos un segundo fluido adyacente a la al menos una segunda muestra se configura al menos una superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la al menos una segunda pipeta, en cada caso como al menos segunda línea divisoria que discurre esencialmente horizontal entre la al menos una segunda muestra y el al menos un segundo fluido. El procedimiento comprende además disponer al menos una marcación de una cámara en un campo visual de la cámara de tal modo que la al menos una marcación, al menos una sección de la al menos una pipeta y al menos una segunda sección de la al menos segunda pipeta pueden reproducirse en una imagen registrada y evaluar si en la imagen registrada la al menos una marcación está situada a la altura de la al menos una línea divisoria en la al menos una sección y la al menos segunda línea divisoria en la al menos segunda sección. Mediante la utilización de una cámara con una marcación que está dispuesta en el campo visual de la cámara, puede determinarse exactamente la posición al menos de una de la primera línea divisoria en la primera sección y la segunda línea divisoria en la segunda sección, y con ello la posición de la primera muestra dentro de la primera pipeta y/o de la segunda muestra dentro la segunda pipeta. Dado que en una imagen registrada con la cámara, además de la marcación se reproducen una sección de la al menos una pipeta y de la al menos segunda pipeta, existe la posibilidad de que en la imagen registrada estén reproducidas la al menos una y/o la al menos segunda línea divisoria. En este caso, por ejemplo mediante una comparación de la imagen registrada, con una o varias imágenes de referencia puede evaluarse si la marcación está situada a la altura de la primera y/o segunda línea divisoria. La marcación que se presenta únicamente en el campo visual de la cámara y no necesita presentarse en un entorno que va a registrarse como imagen, además de otras variantes, puede estar configurada como marca de control que discurre esencialmente horizontal, como punto de control, mancha de control o cruz de control, que se sitúa entonces a la altura de la primera y/o segunda línea divisoria, cuando la primera y/o segunda línea divisoria está alineada con la marca de control. En una comparación de la imagen registrada con una imagen de referencia, esta comparación puede realizarse, por ejemplo, porque los grados de luminosidad de diferentes píxeles de la imagen registrada se comparan con grados de luminosidad de diferentes píxeles de la imagen de referencia que se encuentran en posiciones correspondientes en la imagen registrada y en la imagen de referencia y, en caso de coincidencia de los grados de luminosidad en un intervalo de valores predeterminado, se constata una coincidencia de los grados de luminosidad de los píxeles comparados. Esta comparación de patrones entre la imagen registrada y la imagen de referencia puede realizarse de forma automatizada a través de un PC (ordenador personal). En el caso de que la primera muestra con respecto al primer fluido y/o la segunda muestra con respecto al segundo fluido presenten un contraste elevado, y la primera y/o segunda línea divisoria estén reproducidas en la imagen registrada con alta calidad, como alternativa o adicionalmente a una comparación de esta imagen con una imagen de referencia, la evaluación puede realizarse mediante un criterio de selección predeterminado de manera fija, por ejemplo mediante un número predeterminado de píxeles adyacentes entre sí en una dirección entre la marcación y la primera y/o segunda línea divisoria.

Dado que se reproducen secciones de ambas pipetas en una imagen registrada, en donde la primera pipeta comprende la primera muestra y la segunda pipeta la segunda muestra, para el caso de que en ninguna sección registrada esté reproducida una línea divisoria visible desde fuera de las pipetas puede evaluarse si la primera muestra está presente en la primera sección y/o la segunda muestra esté presente en la segunda sección, por ejemplo mediante comparación de patrones o mediante un criterio de selección especificado. Como criterio de selección se considera un valor cromático característico para la muestra que puede detectarse por la cámara, dado que la pipeta es al menos parcialmente transparente. En caso de un resultado negativo de la evaluación de si en la imagen registrada la marcación se sitúa a la altura al menos de una de la primera y segunda líneas divisorias, puede determinarse por tanto si en la primera sección se presenta la primera muestra y/o en la segunda sección se presenta la segunda muestra.

En una reproducción de la primera línea divisoria y/o de la segunda línea divisoria junto con la marcación es posible, además, constatar con únicamente una imagen registrada si la línea divisoria al menos de una de las muestras primera y segunda se encuentra en una posición predeterminada en la dirección longitudinal al menos de una de la primera y segunda pipetas. Por ello puede determinarse un nivel de llenado de la primera muestra en la primera pipeta y/o la segunda muestra en la segunda pipeta, por lo que el volumen al menos de una de la primera y segunda muestras puede controlarse. Mediante el control de varios volúmenes de muestras diferentes, puede aumentarse la velocidad de proceso en la producción de soluciones que comprenden estas muestras. Adicionalmente, a través del registro de la imagen de la marcación y de las dos líneas divisorias, dado el caso, se establece un momento definido para el control de los volúmenes de la primera muestra y de la segunda muestra. Siempre y cuando los volúmenes especificados para la primera muestra y la segunda muestra estén controlados mediante el procedimiento de control de acuerdo con la invención, éstos están inmediatamente después disponibles para el análisis o procesamiento adicional, por ejemplo mediante un traslado de ambas muestras en pocillos contiguos de una microplaca.

De acuerdo con la invención, en el procedimiento está previsto adicionalmente que la pipeta esté dispuesta entre una fuente de luz y la cámara, de tal modo que una cámara puede registrar un espectro de haces luminosos de la fuente de luz que han atravesado la muestra. En este caso, el equipo de evaluación, que compara la marcación en la imagen

registrada con la posición de la línea divisoria, comprende medios adicionales, que comparan el espectro registrado con un espectro de referencia, y constatan si la composición de la muestra de acuerdo con el espectro registrado corresponde a la del espectro de referencia.

5 En el procedimiento de acuerdo con la invención, para el control del volumen y/o de la composición al menos de una muestra, en particular fluida, preferentemente la pipeta o las pipetas están dispuestas entre una fuente de luz y la cámara de tal manera que la cámara registra en cada caso un espectro de haces luminosos de la fuente de luz que han atravesado un menisco y/o una parte de muestra directamente por debajo del menisco de la o las muestras que están configurados en un borde de la superficie límite hacia una pared interna de la pipeta o las pipetas, el espectro o los espectros registrados se comparan con uno o varios espectros de referencia y se constata si la composición de la o las muestras de acuerdo con el espectro o los espectros registrados corresponde al espectro o los espectros de referencia. De acuerdo con la invención, por la expresión "directamente por debajo del menisco" se entiende al menos la altura de 0,5 veces, en particular de 1,0 veces, y preferentemente de 1,5 veces el menisco, y como máximo la altura de 3 veces o 4 veces, en particular de 5-, 6-, 7-, 8 veces, de manera especialmente preferente de 10 veces la altura del menisco.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, para el control del volumen y/o de la composición al menos de una muestra, en particular fluida, preferentemente mediante una comparación del espectro o de los espectros registrados con uno o varios espectros de referencia se constata si en la o las muestras existen factores hemolíticos y/o lipémicos.

Las sustancias de muestra de acuerdo con la invención son, por ejemplo, sangre, suero y/o líquido celular. Otras sustancias para la muestra que puede presentarse como muestras biológicas o químicas son posibles. En principio además pueden determinarse sustancias disueltas en la muestra o componentes no disueltos de la muestra, por ejemplo impurezas, de este modo.

Preferentemente la evaluación de la composición de la muestra se emplea para constatar si en la muestra están presentes factores hemolíticos y/o lipémicos.

En el uso de suero o plasma puede constatarse de este modo si las pruebas han sido perturbadas mediante lípidos, hemoglobina o bilirrubina. Las interferencias en cantidades elevadas (lípidos hasta 20 mg/ml, hemoglobina hasta 800 µg/ml, bilirrubina hasta 200 µg/ml) pueden perturbar la cinética de reacción y falsificar los resultados. En muestras con componentes lipémicos las falsificaciones se producen en parte porque las grasas y/o lípidos que flotan sobre la superficie de las muestras, que contienen, dado el caso componentes ricos en colesterol, en lugar del suero o del plasma se aspiran cada vez más por medio de la pipeta para la determinación de volumen. Esto puede producir entonces una falsificación de volumen de la muestra que va a determinarse y, por consiguiente, perturbar o falsificar el resultado del análisis. De acuerdo con la invención, por esos motivos, la composición de una muestra se lleva a cabo preferentemente en la superficie, dado que en la superficie se separan preferentemente las capas que contienen grasa y/o lípidos. Preferentemente, a este respecto la medición de la composición de la muestra se lleva a cabo en la zona de la línea divisoria superior de la muestra. De acuerdo con la invención, asimismo es posible llevar a cabo una medición turbidimétrica a través de la muestra. Asimismo, en el sentido de la invención es posible combinar ambos métodos de medición para la determinación de la composición de una muestra, o realizarlos sucesivamente, para alcanzar una seguridad de control elevada. En oposición a una perturbación y/o falsificación de la medición, debido a componentes de una muestra ricos en grasas, los componentes hemolíticos de una muestra, cuando estos están presentes en una muestra, perturban o influyen la medición en primera línea mediante sus colores rojos o marrones, y en segunda línea porque determinadas reacciones se inhiben mediante los componentes hemolíticos. De acuerdo con la invención, por lo tanto es conveniente llevar a cabo una determinación de la composición de una muestra antes o con el control del volumen.

De acuerdo con la invención, asimismo es posible constatar mediante uno y/o ambos métodos de medición para la determinación de una composición de una muestra una floculación de la muestra.

Mediante un control preciso del volumen y de la composición de una muestra se alcanza un grado superior de seguridad de control, lo que de nuevo permite descartar muestras de falso positivo o falso negativo de manera más fiable.

Mediante la imagen registrada se define un momento inicial para una etapa de proceso de las dos muestras posterior al control. De este modo es posible dejar fluir las dos muestras, por ejemplo, una muestra ciega o una muestra comparativa como primera muestra, y una muestra que va a analizarse como segunda muestra exactamente en condiciones simultáneas en pocillos dispuestos separados unos de otros, asociados a estas muestras. Por ejemplo, pueden evaluarse cambios de color que ocurren o fluorescencias que aparecen en diferentes momentos de este modo, en condiciones de proceso comparables sencillas, y en caso de una velocidad de proceso elevada, en función de una base de tiempo unitaria que está fijada mediante el punto de registro como sello de tiempo. Cada una de las dos pipetas puede estar graduada de modo que, al situarse la marcación a la altura de la línea divisoria respectiva, se presenta un volumen predeterminado de la primera o segunda muestra que, además de la primera o segunda superficie límite está limitado por una punta de la pipeta respectiva. Mediante la graduación de la pipeta en cada caso en una zona de la pipeta que comprende la punta de pipeta, es posible constatar con únicamente una imagen

registrada si la primera muestra y/o la segunda muestra presentan un volumen predeterminado. Siempre y cuando la resolución y la sensibilidad a la luz de la cámara sean suficientes es posible además registrar en una imagen más de dos pipetas con muestras, por secciones en un momento. La imagen registrada puede obtenerse, por ejemplo, con una cámara matricial electrónica, en particular una cámara CCD (*Charge Coupled Device*, dispositivo de carga acoplada) o CMOS (*Complementary Metal Oxid Semiconductor*, CMOS semiconductor de óxido metálico). Es posible otro dispositivo para el registro de imágenes siempre y cuando su resolución, distancia focal, apertura, definición y sensibilidad a la luz garanticen una calidad de imagen suficiente para la evaluación.

En una realización preferida, el primer fluido está configurado como burbuja de gas, en particular burbuja de aire. En la primera pipeta esta burbuja de gas se dispone entre la primera muestra y un fluido adicional adyacente a la burbuja de gas, en donde una superficie límite adicional configurada entre el fluido adicional y la burbuja de gas puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta como línea divisoria adicional que discurre esencialmente horizontal entre el fluido adicional y la burbuja de gas. Mediante la burbuja de gas se evita una mezcla no deseada de la primera muestra con el fluido adicional. De este modo, en solo una pipeta pueden alojarse y depositarse varios líquidos que van a analizarse o emplearse. Por ejemplo, tanto la primera muestra como el fluido adicional pueden ser líquidos que deben expulsarse sucesivamente en un único pocillo o en diferentes pocillos. El fluido adicional en lugar de una muestra adicional puede presentarse también como fluido de dilución o de comparación para la dilución de la muestra o para una comparación con la muestra. Se ha mostrado que en el registro de una imagen con al menos dos superficies divisorias, que pueden estar configuradas en una y/o diferentes pipetas, para una alta calidad de imagen es ventajoso cuando la imagen registrada se compone de al menos dos imágenes parciales. En este sentido, la primera imagen parcial comprende una primera sección de la primera pipeta, que incluye una primera punta de la primera pipeta y la primera línea divisoria, y una segunda sección de la segunda pipeta con una segunda punta de la segunda pipeta. En una segunda imagen parcial se reproduce una tercera sección de la primera pipeta con la línea divisoria adicional. Mediante la descomposición de la reproducción de la primera línea divisoria y de la línea divisoria adicional en la primera pipeta en la primera imagen parcial y la segunda imagen parcial queda garantizado que la burbuja de gas por así decirlo sirva "interfaz" entre la primera imagen parcial y la segunda imagen parcial, en donde ambas imágenes parciales se superponen preferentemente. Dado que en la dirección longitudinal de la pipeta, entre la primera línea divisoria y la tercera línea divisoria no está presente ninguna línea divisoria que pudiera evaluarse, la sección en la burbuja de gas entre la primera línea divisoria y la tercera línea divisoria se emplea como lado de la primera imagen parcial. Dado que en la primera imagen parcial se reproduce la primera línea divisoria y en la segunda imagen parcial se reproduce la tercera línea divisoria, en la imagen registrada compuesta en condiciones ópticas para la cámara optimizadas para la primera línea divisoria y la tercera línea divisoria puede determinarse si la primera línea divisoria y la tercera línea divisoria está situadas a la altura de la marcación (respectiva). Dado que en la imagen compuesta también se reproduce la segunda sección de la segunda pipeta, y con ella, dado el caso, la segunda línea divisoria, que discurre en la segunda pipeta, mediante solo una imagen registrada pueden controlarse los volúmenes de tres muestras en dos pipetas. En el caso de que no solo en la primera pipeta, sino también en la segunda pipeta se presente una burbuja de gas, de tal modo que la muestra en esta pipeta puede aspirarse separada de un fluido adicional, a través de únicamente una imagen registrada pueden controlarse cuatro fluidos en dos pipetas en cuanto a sus volúmenes, en donde la primera muestra y la segunda muestra se presentan en cada caso como fluido. En particular, está previsto entonces componer la imagen a partir de dos imágenes parciales registradas con la cámara por separado, en el caso de que la definición de la cámara no sea suficiente para reproducir tanto la primera línea divisoria entre la primera muestra y la burbuja de gas como la tercera línea divisoria entre burbuja de gas y tercer fluido en una calidad óptima suficiente para la evaluación en la imagen registrada.

Una línea divisoria reproducida en la primera imagen parcial y una línea divisoria adicional reproducida en la segunda imagen parcial en una pipeta o en pipetas diferentes pueden componerse ventajosamente en principio siempre para formar una imagen registrada cuando las líneas divisorias en vertical están tan distanciadas las unas de las otras que un parámetro óptico de la cámara, por ejemplo su definición, resolución o margen de campo visual de distancia focal constante ya no es suficiente para reproducir de manera evaluable ambas líneas divisorias. Por lo tanto, en una forma de realización adicional, la imagen registrada se compone de imágenes parciales registradas con la cámara, en donde en una primera imagen parcial están reproducidas una primera sección de la primera pipeta, que incluye una primera punta de la primera pipeta y la primera línea divisoria, y una segunda sección de la segunda pipeta con una segunda punta de la segunda pipeta, y en la segunda imagen parcial se reproduce una cuarta sección de la segunda pipeta con la segunda línea divisoria. De este modo, en la imagen compuesta, la segunda línea divisoria reproducida en la segunda imagen parcial en la segunda pipeta puede referirse a la punta reproducida en la primera imagen parcial de esta pipeta.

En el caso de una forma cónica presente de las pipetas, en la zona de la punta de pipeta, y una orientación paralela de los ejes longitudinales de ambas pipetas, así como en caso de puntas de ambas pipetas situadas a la misma altura, es posible además como alternativa o adicionalmente a imágenes parciales compuestas orientar las pipetas hacia el objetivo de la cámara, de modo que los extremos de líneas divisorias dirigidos hacia el objetivo, en la primera y/o segunda pipeta, presentan las mismas distancias o similares con respecto al objetivo. En este caso, no son los ejes longitudinales de las pipetas, sino los lados externos de las pipetas dirigidos al objetivo los que son esencialmente perpendiculares al eje óptico del objetivo o de la cámara, y los extremos de las líneas divisorias dirigidos al objetivo presentan distancias iguales o similares a un punto de intersección del eje óptico con el lado externo de la pipeta dirigido al objetivo en el que está dispuesta la línea divisoria respectiva. Un giro de los ejes longitudinales de las pipetas

5 hacia el eje óptico en medio ángulo de cono puede realizarse al girarse las pipetas hacia el objetivo, o el objetivo hacia las pipetas, por ejemplo a través de un motor eléctrico controlado por ordenador. Una imagen registrada compuesta por imágenes parciales y/o un giro del eje longitudinal de la pipeta hacia el eje óptico en medio ángulo de cono puede o pueden realizarse no solo durante el registro de una imagen de secciones de dos pipetas, sino ya en un registro de una imagen de una pipeta. En este punto se remite a la divulgación en la solicitud de patente alemana paralela de del solicitante de esta solicitud con el número de expediente DE 10 2011 117 310.6 y número de expediente AES 80204, interno, en la página de la descripción 9, 10, 13, 21-24 y en las figuras 5 y 6, en la que se describe o se describen una imagen registrada compuesta por imágenes parciales y/o un giro del eje longitudinal de la pipeta hacia el eje óptico en una mitad de ángulo de cono de únicamente una pipeta, y que se incluye por referencia en la presente solicitud como divulgación.

15 La primera imagen parcial y la segunda imagen parcial pueden registrarse porque al menos una de la primera y segunda pipetas se mueven con respecto al campo visual de la cámara. La primera pipeta y la segunda pipeta pueden presentarse como pipeta de doble aforo, también llamada módulo de doble pipeta, en donde las pipetas en cuanto a sus ejes longitudinales están orientadas paralelas entre sí y están abiertas secciones cónicas de las pipetas con las puntas de pipeta hacia una misma dirección. Siempre y cuando la primera pipeta pueda desplazarse con respecto a la segunda pipeta en su dirección longitudinal, las puntas de pipeta pueden alinearse con respecto al campo visual de la cámara en horizontal unas hacia otras a una altura común, lo que facilita la evaluación posterior tras la registra de la imagen. La pipeta de doble aforo puede comprender accionamientos separados para la primera pipeta y la segunda pipeta para el movimiento de un fluido en la pipeta respectiva. De este modo puede garantizarse un traslado simultáneo de los fluidos en la primera pipeta y en la segunda pipeta a uno o diferentes pocillos. En lugar de únicamente dos, pueden reunirse también más de dos pipetas, que en cuanto a sus ejes longitudinales están alineadas paralelas entre sí y en las que secciones cónicas de las pipetas están abiertas con las puntas de pipeta hacia una misma dirección y que, en cada caso, disponen de accionamientos separados para el traslado simultáneo de los fluidos contenidos en las pipetas, en una pipeta multicanal, también llamada módulo de múltiples pipetas

30 Para el caso de que, por ejemplo, la primera pipeta y la segunda pipeta estén montadas sobre un soporte común que puede moverse con respecto a la cámara, la primera pipeta y la segunda pipeta pueden desplazarse (juntas) a través del campo visual de la cámara. En esta forma de realización preferida la cámara está dispuesta de manera estacionaria, y la primera pipeta y la segunda pipeta están dispuestas por ejemplo en un manipulador robótico. Como alternativa es también posible que la primera pipeta y la segunda pipeta estén dispuestas de manera estacionaria y una cámara se mueva con respecto a las pipetas.

35 Preferentemente la primera imagen parcial se representa solapándose con respecto a la segunda imagen parcial. Esto tiene la ventaja de que puede producirse un contorno de cada pipeta en la representación de ambas imágenes parciales en superposición, por lo que las secciones de la primera pipeta representadas en la segunda imagen parcial y la segunda pipeta pueden alinearse con respecto a la punta de la primera pipeta representada en la primera imagen parcial y la punta de la segunda pipeta. La punta de la primera pipeta y la punta de la segunda pipeta pueden emplearse como puntos de referencia geométricos para la determinación de volumen de volúmenes de fluidos en las pipetas. Siempre y cuando la cámara empleada para el registro de imágenes presente una distancia focal (autofoco) que puede adaptarse automáticamente a las relaciones de imagen, mediante el registro de la primera imagen parcial y de la segunda imagen parcial puede garantizarse que la primera, segunda y tercera línea divisoria se registren con punto focal óptimo de la cámara, de modo que la primera imagen parcial y la segunda imagen parcial se reproduce en cada caso con nitidez suficiente para garantizar con suficiente precisión una evaluación sobre si las líneas divisorias está situadas a la altura de la marcación. En este punto se remite a la divulgación en la solicitud de patente alemana paralela de del solicitante de la presente solicitud con el número de expediente DE 10 2011 117 310.6 y el número de expediente interno AES 80204, en la página de la descripción 9, 13, 21-23 y en las figuras 5 y 6, en la que se describe o se describe una imagen registrada compuesta por imágenes parciales de únicamente una pipeta, y que se incluye por referencia en la presente solicitud como divulgación.

50 Tal como ya se ha expuesto anteriormente, a la imagen registrada puede asociarse un sello de tiempo que dispara una etapa de proceso siguiente a la asociación del sello de tiempo, en particular una expulsión simultánea de la primera muestra desde la primera pipeta, y de la segunda muestra desde la segunda pipeta. En el caso de una composición de la imagen registrada formada por al menos dos imágenes parciales, este sello de tiempo puede estar asociada a la imagen parcial registrada en último lugar. La etapa de proceso que sigue a la asociación del sello de tiempo puede comprender, entre otros, cambios de color de la primera muestra que van a evaluarse en diferentes momentos en un primer pocillo y de la segunda muestra en un segundo pocillo. Adicionalmente o como alternativa, siguiendo al registro de la imagen registrada, la cámara para el registro de una imagen adicional puede girarse u orientarse de tal modo que en la imagen adicional puede o pueden reproducirse uno o varios pocillos en el que o en los que están dispuestas la primera muestra y/o la segunda muestra. De este modo, la cámara puede emplearse no solo para el control del volumen de la primera y/o segunda muestra, sino adicionalmente o como alternativa para la determinación de un cambio de color de la primera y/o segunda muestra en uno o varios pocillos después de la expulsión de la primera y/o segunda muestra de la primera y/o segunda pipeta.

65 Principalmente, cada cámara puede emplearse con una marcación en el campo visual de la cámara para llevar a cabo el o los procedimientos anteriormente descritos de acuerdo con la invención. La cámara empleada debería presentar

una resolución, definición, apertura y sensibilidad a la luz suficientes para la evaluación.

Un dispositivo de acuerdo con la invención para el control de un volumen y de una composición de una muestra comprende, una primera pipeta, en la que entre una primera muestra y un primer fluido adyacente a la primera muestra está configurada una primera superficie límite, que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta como primera línea divisoria que discurre esencialmente horizontal entre la primera muestra y el primer fluido, una cámara con una marcación, que está dispuesta en un campo visual de la cámara, de tal modo que se reproducen la marcación y una primera sección de la primera pipeta, en donde la pipeta está dispuesta entre una fuente de luz y la cámara de tal manera que la cámara puede registrar un espectro de haces luminosos de la fuente de luz que han atravesado la muestra, y

un equipo de evaluación, que compara la marcación en la imagen registrada con la posición de la línea divisoria y en donde el dispositivo de evaluación comprende medios adicionales, que compara el espectro registrado con un espectro de referencia y constatan si la composición de la muestra de acuerdo con el espectro registrado corresponde a la del espectro de referencia.

Una forma de realización adicional del dispositivo de acuerdo con la invención para el control del volumen y de la composición al menos de una muestra comprende una primera pipeta, en la que entre una primera muestra y un primer fluido adyacente a la primera muestra está configurada una primera superficie límite, que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta como primera línea divisoria que discurre esencialmente horizontal entre la primera muestra y el primer fluido, una segunda pipeta, en la que entre una segunda muestra y un segundo fluido adyacente a la segunda muestra está configurada una segunda superficie límite, que puede percibirse ópticamente fuera de la segunda pipeta como segunda línea divisoria que discurre esencialmente horizontal entre la segunda muestra y el segundo fluido, una cámara con una marcación, que está dispuesta en un campo visual de la cámara de tal manera que la marcación, una primera sección de la primera pipeta y una segunda sección de la segunda pipeta pueden reproducirse en una imagen registrada, y finalmente un equipo de evaluación, con el que puede evaluarse si, en la imagen registrada, la marcación está situada a la altura al menos de una de la primera línea divisoria en la primera sección y de la segunda línea divisoria en la segunda sección. Las realizaciones sobre el procedimiento de acuerdo con la invención son aplicables para este dispositivo de manera correspondiente.

De acuerdo con la invención está previsto adicionalmente que la pipeta esté dispuesta entre una fuente de luz y la cámara de tal modo que la cámara puede registrar un espectro de haces luminosos de la fuente de luz que han atravesado la muestra. En este caso, el equipo de evaluación, que compara la marcación en la imagen registrada con la posición de la línea divisoria, comprende medios adicionales, que comparan el espectro registrado con un espectro de referencia, y constatan si la composición de la muestra de acuerdo con el espectro registrado corresponde a la del espectro de referencia.

En el dispositivo de acuerdo con la invención, para el control del volumen y de la composición al menos de una muestra la pipeta o las pipetas pueden estar dispuestas entre una fuente de luz y la cámara de tal modo que la cámara puede registrar un espectro de haces luminosos de la fuente de luz que han atravesado un menisco de la muestra o las muestras, que está configurado en un borde de la superficie límite con respecto a una pared interna de la pipeta o las pipetas, y el dispositivo de evaluación puede comprender medios adicionales que compara el espectro o los espectros registrados con uno o varios espectros de referencia y constatan si la composición de la muestra o las muestras de acuerdo con el espectro o los espectros registrados corresponde al espectro o a los espectros de referencia.

En el dispositivo de acuerdo con la invención, para el control del volumen y de la composición al menos de una muestra el dispositivo de evaluación puede comprender medios adicionales, que compara el espectro o los espectros alojados con un espectro o varios espectros de referencia y constatan si en la muestra o las muestras están presentes factores hemolíticos y/o lipémicos.

Preferentemente, en la imagen registrada la marcación entre la primera sección de la primera pipeta y la segunda sección está dispuesta la segunda pipeta. De este modo, la distancia entre la marcación y el extremo externo, dirigido a la marcación, de la primera línea divisoria reproducido dado el caso, y la distancia entre la marcación y el extremo externo, dirigido a la marcación, de la segunda línea divisoria reproducida dado el caso se minimiza. De este modo la evaluación sobre si la marcación está situada a la altura de la primera línea divisoria, puede efectuarse con la misma, o similar, precisión alta, como el control de si la marcación está situada a la altura de la segunda línea divisoria. Además, es ventajoso cuando la marcación está dispuesta en una dirección longitudinal de los ejes de simetría de ambas pipetas, y adicionalmente o como alternativa, en una dirección perpendicular a esta dirección longitudinal en el centro, o esencialmente en el centro, entre los extremos de la primera y segunda líneas divisorias dirigidas a la marcación.

La primera muestra se presenta ventajosamente como muestra para análisis, y la segunda muestra se presenta como muestra comparativa en comparación con la muestra para análisis. También es posible que la segunda muestra se presente como muestra ciega.

Finalmente en una realización preferentes está previsto que el dispositivo de acuerdo con la invención esté comprendido por un analizador para examinar muestras biológicas o químicas mediante un líquido reactivo alimentado

a través de una pipeta. Como analizador se considera, por ejemplo, el dispositivo descrito en el documento DE 10 2008 022 835 B3 o en cada caso uno de los dispositivos descritos en las solicitudes de patente alemana paralelas del solicitante de la presente solicitud con número de expediente DE 10 2011 117 311.4 y el número de expediente interno AES 80205 y el número de expediente DE 10 2011 117 320.3, y el número de expediente AES 80206 que se incluyen por referencia como divulgación en la presente solicitud.

El dispositivo de acuerdo con la invención y/o el analizador de acuerdo con la invención y/o el procedimiento de acuerdo con la invención puede o pueden utilizarse para registrar uno o varios pocillos, por ejemplo, de una microplaca en una imagen adicional y evaluar la información de imagen registrada adicional, por ejemplo de uno o varios cambios de color de una o varias muestras en uno o varios pocillos. El registro de imágenes puede realizarse de acuerdo con la invención porque la cámara después del registro de la imagen registrada se gira o se orienta alejándose de las secciones de la pipeta, por ejemplo esencialmente 90 grados, en la dirección del pocillo o de los pocillos. En una forma de realización, la cámara para la registra de la imagen de las secciones de la pipeta está dirigida verticalmente hacia las pipetas, y después de esta registra de imágenes está dirigida horizontalmente hacia uno o varios pocillos dispuestos en uno o varios por debajo de la cámara. Los dispositivos y procedimientos correspondientes para el registro de imágenes y evaluación de una imagen registrada de uno o varios pocillos, o de una o varias muestras que están alojadas en uno o varios pocillos, en los que el dispositivo de acuerdo con la invención y/o el analizador de acuerdo con la invención y/o el procedimiento de acuerdo con la invención pueden utilizarse, están descritos en las solicitudes de patente alemanas paralelas del solicitante de la presente invención con el número de expediente DE 10 2011 117 311.4 con el número de expediente interno AES 80205 y DE 10 2011 117 320.3 con el número de expediente interno AES 80206, que se incluyen en cada caso por referencia como divulgación en la presente solicitud.

A continuación, se explican ejemplos de realización adicionales, así como ventajas de la invención mediante las figuras. Para una mejor claridad en las figuras 3 a 5 se renuncia a una representación a escala/ o proporcionada. Las figuras 1 y 2 están representadas de manera proporcionada. En las figuras, siempre que no se indique otra cosa, las mismas referencias designan las mismas partes con el mismo significado. Muestran:

FIG. 1 una representación esquemática tridimensional de un módulo de doble pipeta,

FIG. 2 una representación adicional tridimensional de un módulo de doble pipeta con pipetas desfasadas entre sí en una dirección longitudinal de ambas pipetas,

FIG. 3 una disposición de acuerdo con la invención de dos pipetas que están dispuestas entre una fuente de luz y una cámara,

FIG. 4 una representación esquemática de una imagen compuesta de dos imágenes parciales de dos pipetas llenas con fluidos, y

FIG. 5 el dispositivo de acuerdo con la invención, en donde están dispuestas tres pipetas entre una fuente de luz y una cámara.

En la FIG. 1 está representado esquemáticamente un módulo de doble pipeta 10 con una primera pipeta 1 y una segunda pipeta 2, cuyas puntas presentan una distancia dx la una de la otra en una dirección X. La pipeta 1 está alojada en un primer portapipetas 5 y la pipeta 2 por un segundo portapipetas 6, en donde las portapipetas 5, 6 y las pipetas 1, 2 están alienadas paralelas entre sí en una dirección Z que corresponde a la dirección longitudinal de cada una de las dos pipetas 1, 2. El primer portapipetas 5 de la primera pipeta 1 está instalado a través de un primer elemento de sujeción 5a sobre una primera placa de sujeción 7. De manera correspondiente la segunda portapipetas 6 de la segunda pipeta 2 está instalada a través de un segundo elemento de sujeción 6a sobre una segunda placa de sujeción 8. La primera placa de sujeción 7 y la segunda placa de sujeción 8 están dispuestas conjuntamente sobre una placa de soporte 9a, en donde la primera placa de sujeción 7 para sujetar la primera pipeta 1 y la segunda placa de sujeción 8 para sujetar la segunda pipeta 2 pueden desplazarse la una hacia la otra en la dirección Z y con respecto a la placa de soporte 9. La placa de soporte 9a está instalada sobre un soporte básico 9b, que puede moverse en la dirección X y/o dirección Y. El módulo de doble pipeta representado en la figura 1 puede estar realizado como parte de un manipulador robótico. Mediante la movilidad del soporte básico 9b en la dirección X y/o Y, y la movilidad de las pipetas 1, 2 en la dirección Z las pipetas 1,2 pueden moverse tridimensionalmente en un espacio limitado de manera discrecional. Por ejemplo, el módulo de doble pipeta 10 puede estar realizado de manera móvil entre una cámara y un depósito de pipetas vacías. Un control de los movimientos de desplazamiento del módulo de doble pipeta 10 puede realizarse mediante un ordenador o PC.

El módulo de pipeta 10 está equipado con un accionamiento para el desplazamiento de un fluido dentro de la primera pipeta 1 con respecto a la primera pipeta 1, y con un accionamiento adicional para el desplazamiento de un fluido adicional dentro de la segunda pipeta 2 con respecto a la segunda pipeta 2. A través de estos accionamientos a las pipetas se alimenta 1, 2 un fluido en particular en forma líquida o se expulsa. Debido a los accionamientos separados para las pipetas 1, 2, los volúmenes de los fluidos contenidos en las pipetas 1, 2, parámetros *push-pull*, las velocidades de accionamiento etc., pueden ajustarse y controlarse y/o regularse por separado para cada una de las dos pipetas 1,2. En particular, un fluido en la primera pipeta 1, por ejemplo en forma de un líquido de muestra, y un fluido adicional

en la segunda pipeta 2, por ejemplo un líquido reactivo, pueden transferirse simultáneamente hacia pocillos (no representados) dispuestos por debajo de las pipetas en la dirección Z, en donde en la transferencia de los líquidos no se produce ningún, o casi ningún retraso, entre el traslado de la primera pipeta 1 y el traslado de la segunda pipeta 2 y el líquido de muestra no se mezcla con el líquido de control. Además, en el caso de accionamientos separados para la primera pipeta 1 y para la segunda pipeta 2 pueden darse diferentes parámetros de fluidica de los fluidos en la primera pipeta 1 y la segunda pipeta 2 para los fluidos contenidos en las pipetas y realizarse no obstante un traslado de líquido simultáneo de la primera pipeta 1 y la segunda pipeta 2.

En la FIG. 2 está representado un módulo de doble pipeta 10 adicional con pipetas 1, 2 desplazadas la una respecto a la otra en la dirección Z. Una primera punta de pipeta 1a de la primera pipeta 1 se ha desplazado en la dirección Z hacia una segunda punta de pipeta 2a de la segunda pipeta 2 el valor /cantidad dz. El desplazamiento se alcanza porque la primera placa de sujeción 7 está realizada como carro y está fijada a una correa 7a que puede desplazarse en la dirección Z con respecto a la placa base 9a. Para ello, en un extremo superior e inferior de la placa de soporte 9a en la dirección Z se instalan poleas de transmisión 7b, en donde una o las dos poleas de transmisión 7b se accionan por un motor, por ejemplo un motor eléctrico. De manera correspondiente, la segunda pipeta 2 puede desplazarse a través de una correa 8a que puede desplazarse con respecto a la placa base 9a en la que la segunda placa de sujeción 8 está fijada con el segundo portapipetas 6, en la dirección Z a través de poleas de transmisión 8b. Los módulos de doble pipeta representados en las FIG. 1 y 2 permiten un posicionamiento exacto y asequible de las pipetas 1, 2, con un espacio constructivo mínimo y con la posibilidad de automatización. En caso necesario los módulos de doble pipeta 10 representados en las FIG. 1 y 2 pueden ampliarse con otras pipetas (no representadas) y elementos correspondientes para su posicionamiento. Así, el módulo de doble pipeta 10 puede presentar, por ejemplo, cinco o diez pipetas, en donde está presente un número correspondientes de portapipetas, elementos de sujeción y placas de sujeción por cada módulo de pipeta que están dispuestos en una placa de soporte 9a común. En el caso de más de dos pipetas por cada módulo, en lugar de un módulo de doble pipeta debería hablarse de un módulo de múltiples pipetas.

En la FIG. 3 está representada una disposición de acuerdo con la invención de una primera pipeta 1 y una segunda pipeta 2 en perspectiva que están dispuestas entre una fuente de luz 40 y una cámara 30 con un objetivo 31 en dirección Y. La primera pipeta 1 comprende una primera sección con una primera punta 1a, y la segunda pipeta 2 comprende una segunda sección con una segunda punta 2a. Las pipetas 1,2 están alineadas en la dirección Z paralelas entre sí, en donde la primera punta 1a de la primera pipeta 1 y la segunda punta 2a de la segunda pipeta 2 están situadas en la dirección Z a la misma altura o semejante. En la dirección X, que en la figura 3 corresponde a una dirección hacia el interior del plano de hoja las puntas 1a, 2a de las pipetas 1, 2 están dispuestas a una distancia dx entre sí. La dirección Y corresponde al eje óptico de la cámara 30 y, en particular, al objetivo 31 de la cámara 30. Se utilizan varias fuentes de luz 40a a 40e puntuales o casi puntuales como fuente de luz 40. Como fuentes de luz se consideran por ejemplo fuentes de luz led, de descarga de gas, de láser y/o lámparas halógenas convencionales. En lugar de varias fuentes de luz puntuales o casi puntuales también utilizarse un radiador superficial, de modo que queda garantizado que a través de una sección deseada de las pipetas 1, 2 en la dirección Z está presente una luminosidad de entorno suficiente para el registro de imágenes. En la primera pipeta 1 se ha aspirado una primera muestra 11, que llega hacia la punta 1a de la primera muestra 1, en donde la primera muestra 11 a través de un primer fluido 15 en forma de una burbuja de gas que puede estar diseñada en particular como burbuja de aire, está separada de un segundo fluido 13. De manera similar, en la segunda pipeta 2 una segunda muestra 22 mediante un segundo fluido 25, que como el primer fluido 15 puede presentarse en forma de una burbuja de gas, en particular burbuja de aire, está separada de un fluido adicional 23. En la FIG. 3, la primera muestra 11 y la segunda muestra 22 se presentan como sangre y/o suero y/o líquido celular. Otras sustancias para las que la primera muestra y la segunda muestra, que pueden presentarse en cada caso como muestras biológicas o químicas son posibles. La primera muestra y la segunda muestra, que se presentan como fluidos, configuran en cada caso con respecto al primer fluido 15 y al segundo fluido 25 en la pipeta 1 y en la pipeta 2 meniscos como superficies divisorias abovedadas. Estas, cuando la primera muestra 11 se presenta como líquido limitan con el primer fluido 15 presente como gas. Dado que el tercer fluido 13 asimismo se presenta en forma líquida y con respecto a la burbuja de gas del primer fluido 15 configura una superficie límite, la primera muestra 11 está separada del tercer fluido 13 mediante la burbuja de gas del primer fluido, de modo que no tiene lugar una mezcla entre la primera muestra 11 y el tercer fluido 13. De manera correspondiente, la segunda muestra 22 mediante la burbuja de gas del segundo fluido 25 está separada del fluido adicional 23, de modo que queda descartada una mezcla entre la segunda muestra 22 y el fluido adicional 23. La primera pipeta 1 presenta una forma cónica con la punta 1a y un extremo 1b abierto hacia la dirección opuesta a la dirección Z. De manera correspondiente, la segunda pipeta 2 con la punta 2a presenta un extremo 2b abierto hacia la dirección opuesta a la dirección Z.

En la FIG. 4 se representa una imagen registrada 38 de la cámara 30 de la primera pipeta 1 y la segunda pipeta 2, en donde en la dirección opuesta a la dirección Z, la primera pipeta 1 está unida con el primera portapipetas 5 y la segunda pipeta 2 con el segundo portapipetas 6. La pipeta 1 puede desplazarse en una dirección Z1, y la segunda pipeta 2 en una -dirección Z2, de modo que la primera pipeta 1 puede trasladarse con respecto a la segunda pipeta 2 y ambas pipetas pueden trasladarse en la dirección Z o en la dirección opuesta a la dirección Z. La primera pipeta 1 comprende la muestra 11, que con respecto al primer fluido 15 en forma de una burbuja de gas configura una superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta 1 como línea divisoria 11a esencialmente horizontal. La línea divisoria 11a, debido a un menisco cóncavo en la dirección opuesta a la dirección Z, está abombada en un borde de la primera

pipeta 1, de modo que se presenta ventajosamente una misma altura con respecto a una marcación 33 de la cámara 30 en el campo visual de la cámara 30 en la dirección Z cuando la marcación 33 en forma de una marca de control en la dirección Z está situada a la misma altura que una primera línea 34 del lado inferior del menisco (representado en líneas discontinuas). En la primera pipeta 1 se ha aspirado además el tercer fluido 13, que configura una tercera superficie límite 13a con respecto al primer fluido 15 que se presenta como burbuja de gas, que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta como línea divisoria 13a esencialmente horizontal. Dado que el tercer fluido 13 se presenta en forma líquida, y el primer fluido se presenta en forma gaseosa, el tercer fluido configura con respecto al primer fluido un menisco convexo, de modo que con respecto a una marcación 36 adicional que se presenta como la marcación 33 como marca de control, se consulta una segunda línea 37 del lado superior del menisco convexo para constatar si la tercera línea divisoria 13a del tercer fluido 13 está situada a la altura de la marcación 36 adicional. En la pipeta 2, como segundo fluido se ha aspirado el fluido 22, que con respecto al segundo fluido 25 configura una superficie límite que aparece fuera de la segunda pipeta 2 como línea divisoria 22a orientada esencialmente en horizontal. Como se representa en la figura. 4, en una imagen 38 registrada compuesta por las imágenes parciales 32, 35, se reproducen tanto la marcación 33 como la primera línea divisoria 11a, la segunda línea divisoria 22a y la tercera línea divisoria 13a. Mediante una evaluación sobre si en la imagen registrada 38 la marcación 33 está situada a la altura al menos de una de las líneas divisorias primera a tercera 11a, 13a, 22a, los volúmenes de la primera muestra 11, de la segunda muestra 22 y del primer fluido 15 pueden controlarse. Esto es especialmente sencillo para el caso de que la primera muestra 11 llegue hasta la primera punta 1a de la primera pipeta 1, y la segunda muestra 22 llegue hasta la segunda punta 2a de la segunda pipeta 2. En este caso una distancia de la marcación 33 constatada por la imagen registrada en la dirección Z hacia la primera punta 1a de la primera pipeta 1 y/o hacia la segunda punta 2a de la segunda pipeta 2 puede emplearse para determinar los volúmenes de la primera muestra 11 y/o de la segunda muestra 22 y/o del primer fluido. En este sentido, las puntas 1a, 2a de la primera pipeta 1 y la segunda pipeta 2 se emplean como puntos de referencia para averiguar una distancia absoluta de la primera punta 1a de la primera pipeta 1 con respecto a la primera línea divisoria 11a y con respecto a la tercera línea divisoria 13a, y la segunda pipeta 2 con respecto a la segunda línea divisoria 22a cuando se presenta una imagen registrada. Cuando la primera pipeta 1 y/o la segunda pipeta 2 están graduadas de tal modo que, cuando la marcación 33 se sitúa a la altura de la primera línea divisoria 11a y/o de la segunda línea divisoria 22a, se presenta un volumen predeterminado de la primera muestra 11 y/o de la segunda muestra 22, es posible constatar con únicamente una imagen registrada 38 si se presenta un volumen predeterminado de la primera muestra 11 y/o de la segunda muestra 22. Si no se reproduce ninguna línea divisoria en la imagen registrada 38, pueden emplearse secciones 1c, 1d, 2c, 2d registradas para evaluar si en la primera pipeta 1 se ha aspirado la primera muestra 11 y/o en la segunda pipeta 2 se ha aspirado la segunda muestra 22.

En la orientación de la dirección longitudinal de la primera pipeta 1 en la dirección Z y orientación del eje óptico del objetivo 31 de la cámara 30 en la dirección Y, la línea divisoria 11a que puede percibirse por la cámara presenta una distancia mayor con respecto al objetivo 31 que la tercera línea divisoria 13a que puede percibirse por la cámara 30 debido a la forma cónica de la primera pipeta 1. En una definición, por ejemplo, insuficiente de la cámara 30 una de la primera 11a, segunda 22a y tercera 13a líneas divisorias, la tercera línea divisoria 13a o incluso dos de estas líneas divisorias pueden estar representadas en la imagen registrada poco nítidas con respecto a una de las líneas divisorias. En una representación poco nítida de la primera línea divisoria 11a y/o de la tercera línea divisoria 13a puede dificultarse la evaluación de si la marcación 33 se sitúa a la altura de la primera línea divisoria 11a y/o de la tercera línea divisoria 13a, o puede llegar a ser imposible incluso.

Una calidad de imagen elevada de la imagen registrada 28 puede alcanzarse cuando, en lugar de una imagen registrada se registran dos imágenes parciales 32, 35 de las que se compone la imagen registrada 38. En una primera imagen parcial 32 se reproduce una primera sección 1c de la primera pipeta 1 que incluye la punta 1a de la primera pipeta 1 y la primera línea divisoria 11a. Junto a la sección 1c la primera imagen parcial 32 en la dirección X comprende una sección 2c adicional de la segunda pipeta 2 con la segunda punta 2a de la segunda pipeta 2. En la segunda imagen parcial 35 se reproduce una tercera sección 1d de la primera pipeta 1 con la tercera línea divisoria 13a. Adicionalmente la segunda imagen parcial en la forma de realización representada en la figura 4 comprende una sección 2d de la segunda pipeta con la segunda línea divisoria 22a. Al alinear la primera punta 1a de la pipeta 1 y la segunda punta 2a de la pipeta 2 en la dirección X, es decir, a la misma altura en la dirección Z, para la división de la imagen registrada 38, en la primera imagen parcial 32 y la segunda imagen parcial 35 puede colocarse un eje X-X a través de la sección de la primera pipeta, que puede detectarse por la cámara, que se ha llenado con el primer fluido 15. A través del eje X-X la primera pipeta 1 se divide en una sección 1d superior con la tercera línea divisoria 13a y en una sección 1c inferior en la dirección Z con la primera línea divisoria 11a. Con el registro de la primera imagen parcial 32 puede garantizarse, por consiguiente, que la primera línea divisoria 11a esté situada en el punto focal de la cámara 30 y/o en el rango de definición de la cámara 30 de tal modo que puede efectuarse con un proceso estable una evaluación de si la primera línea divisoria 11a está situada a la altura de la marcación 33, en función de una calidad de imagen suficientemente alta. De manera correspondiente queda garantizado que en la segunda imagen parcial 35 la tercera línea divisoria 13a está situada en el punto focal de la cámara 30, o al menos en su rango de definición, de tal modo que puede efectuarse con alta estabilidad de proceso una evaluación sobre si la tercera línea divisoria 13a se sitúa a la altura de la marcación 36 en función de una calidad de reproducción suficiente. Como se representa en la figura 4 puede garantizarse también que, en el caso de una segunda imagen parcial 35, la segunda línea divisoria 22a se sitúa en el punto focal de la cámara 30, o al menos en su rango de definición para una calidad de imagen suficiente para la evaluación.

La primera imagen parcial 32 puede solaparse con la segunda imagen parcial 35 según la composición de ambas imágenes 32, 35. En este sentido, un lado inferior 35a de la segunda imagen parcial 35 está dispuesto en la dirección Z por debajo un lado superior 32a de la primera imagen parcial 32 en la dirección opuesta a la dirección Z. Por lo tanto, en la segunda imagen parcial 35, como en la primera imagen parcial 32, se reproduce la primera línea divisoria 11a. En función del contorno superpuesto de la primera pipeta 1 mediante la superposición de la primera imagen parcial 32 y de la segunda imagen parcial 35 puede alinearse la segunda imagen parcial 35 en cuanto a la primera punta 1a de la primera pipeta 1. La segunda imagen parcial 35 se emplea además para orientar, mediante el contorno de la segunda pipeta 2, la segunda imagen parcial 35 en la segunda punta 2a de la segunda pipeta 2. En el caso de pipetas graduadas, de la distancia de la primera línea divisoria 11a, de la segunda línea divisoria 22a y/o de la tercera línea divisoria 13a hacia la punta 1a y/o hacia la punta 2a puede deducirse el volumen de la primera muestra 11 de la segunda muestra 22 y del primer fluido 13. A la imagen registrada 38 puede asociarse un sello de tiempo, por ejemplo, el momento del registro de la segunda imagen parcial 35. Mediante este sello de tiempo puede reproducirse una etapa de proceso que sigue al registro de la segunda imagen. Por ejemplo, casi simultáneamente la primera muestra 11 y el tercer fluido 13 en un pocillo y la segunda muestra 22 en un pocillo adicional (no representado) pueden expulsarse de las pipetas 1, 2, por ejemplo mediante el módulo de doble pipeta 10.

En la figura 5 se representa el dispositivo de acuerdo con la invención en forma de tres pipetas 1, 2, 3 que están dispuestas entre la fuente de luz 40 y la cámara 30 con el objetivo 31. En lugar de varias fuentes de luz 40a a 40e puntuales o casi puntuales en la figura 3, en la figura 5 se utiliza una lámpara superficial 41 como fuente de luz 40. La primera pipeta comprende la primera muestra 11, el primer fluido 15 y el tercer fluido 13, como en las figuras 3 y 4. La segunda pipeta 2 comprende la muestra 22, en donde esta muestra no llega hasta la punta de la segunda pipeta 2. En la forma de realización mostrada en la figura 5, en la imagen registrada 38 se representa adicionalmente una tercera pipeta 3 con la primera muestra 11, el segundo fluido 25 dispuesto por encima, y el fluido adicional 23 dispuesto por encima en la dirección opuesta a la dirección Z. Con una iluminación suficiente mediante la lámpara superficial 41 y suficiente resolución de la cámara 30 puede controlarse de este modo el volumen de varios fluidos 11, 13, 15, 13, 22, 23, 25 en una o varias pipetas. La imagen 38 registrada por la cámara 30 en la que las pipetas 1, 2, 3 están representadas por secciones, se alimenta a un ordenador que sirve como equipo de evaluación 130 que representa en el monitor 140 las informaciones visuales contenidas en la imagen 38. El equipo de evaluación 130 puede controlarse a través de un teclado 142 y/o un ratón 144. Junto a la representación de las pipetas 1, 2, 3, el dispositivo de evaluación efectúa también una evaluación en el sentido de si en la imagen 38 registrada la marcación 33 está situada a la altura al menos de una de la primera 11a y segunda 22a y tercera 13a líneas divisorias. Esta información puede representarse en forma de tabla, como información binaria para el procesamiento posterior en un aparato evaluador adicional conectado al equipo de evaluación 130, o gráficamente en forma de una función 39 o relación. Con un software o un programa informático 148 adecuado, que puede ejecutarse en el equipo de evaluación 130, que puede estar almacenado, por ejemplo, en un CD o DVD 146 como soporte de datos se evalúa si en la imagen 38 registrada la marcación 33 está situada a la altura al menos de una de la primera 11a o segunda 22a línea divisoria. Esta evaluación puede realizarse, por ejemplo, mediante comparación de las distribuciones de luminosidad de la imagen registrada 38 con distribuciones de luminosidad correspondientes de imágenes de referencia. El producto de programa informático 148 para el equipo de evaluación 130 del dispositivo 150 para el control de volúmenes al menos de dos muestras sirve por tanto, como el soporte de datos 146 con el producto de programa informático 148 almacenado en el mismo, para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para el control de un volumen y una composición al menos de una muestra (11), en particular fluida, que comprende las etapas de:
- 5 – facilitar al menos una pipeta (1), en la que entre al menos una muestra (11) y al menos un fluido (15) adyacente a la muestra (11) se configura al menos una superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta (1) en cada caso como línea divisoria (11a) que discurre esencialmente horizontal entre la al menos una muestra (11) y el al menos un fluido (15),
 - 10 – disponer al menos una marcación (33) de una cámara (30) en un campo visual en la cámara (30), de tal modo que la marcación (33) y al menos una primera sección (1c, 1d) de la al menos una pipeta (1) se reproducen en una imagen (38) registrada, en donde la al menos una pipeta (1) está dispuesta entre una fuente de luz (20, 20a-20e) y la cámara (30), de tal modo que al menos la cámara (30) registra un espectro (13) de haces luminosos (22-24) de la fuente de luz (20, 20a-20e) que han atravesado la muestra (11),
 - 15 – evaluar si la marcación (33) en la imagen registrada (38) coincide con la posición de la al menos una línea divisoria (11a) en la al menos primera sección (1c, 1d),
 - comparar el al menos un espectro (13) registrado con al menos un espectro de referencia, y
 - constatar si la composición de la al menos una muestra (11) de acuerdo con el al menos un espectro (13) registrado corresponde a la del al menos un espectro de referencia.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas adicionales:
- 25 – facilitar al menos una segunda pipeta (2), en la que entre al menos una segunda muestra (22) en particular fluida, y al menos un segundo fluido (25) adyacente a la al menos una segunda muestra (22) se configura al menos una segunda superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la al menos segunda pipeta (2) en cada caso como al menos segunda línea divisoria (22a) que discurre esencialmente horizontal entre la al menos segunda muestra (22) y el al menos un segundo fluido (25),
 - disponer al menos una marcación (33) de una cámara (30) en un campo visual de la cámara (30) de tal modo que la al menos una marcación (33), al menos una sección (1c, 1d) de la al menos una pipeta (1), y al menos una segunda sección (2c, 2d) de la al menos segunda pipeta (2) se reproducen en una imagen (38) registrada, en donde las pipetas (1, 2) están dispuestas entre una fuente de luz (20, 20a-20e) y la cámara (30) de tal manera que al menos la cámara (10) registra un espectro (13) de haces luminosos (22-24) de la fuente de luz (20, 20a-20e) que han atravesado las muestras (11, 22),
 - 30 – evaluar si la al menos una marcación (33) en la imagen (38) registrada coincide con la posición al menos de una de la al menos una línea divisoria (11a) en la al menos primera sección (1c, 1d) y la al menos segunda línea divisoria (22a) en la al menos segunda sección (2c, 2d),
 - comparar los espectros (13) registrados en cada caso con espectros de referencia, y
 - constatar si la composición de las muestras (11, 22) de acuerdo con los espectros (13) registrados corresponde a la de los espectros de referencia.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque mediante una comparación de al menos un espectro (13) registrado con al menos un espectro de referencia se constata si en al menos una muestra (11, 22) están presentes factores hemolíticos y/o lipémicos.
4. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque
- 45 – la pipeta o las pipetas (1, 2) están dispuestas entre una fuente de luz (20, 20a-20e) y la cámara (10) de tal manera que la cámara (10) registra en cada caso un espectro (13) de haces luminosos (22-24) de la fuente de luz (20, 20a-20e) que han atravesado al menos un menisco de la muestra o muestras (11,22) que está configurado en al menos un borde de la superficie límite con respecto a una pared interna de la pipeta o las pipetas (1,2),
 - 50 – el al menos un espectro (13) registrado se compara con al menos un espectro de referencia, y
 - se constata si la composición de la al menos una muestra (11, 22) de acuerdo con el al menos un espectro (13) registrado corresponde a la del al menos un espectro de referencia.
5. Procedimiento según la reivindicación 2, donde
- 55 – el primer fluido (15) se configura como burbuja de gas, en particular burbuja de aire,
 - en al menos una pipeta (1), en particular en al menos dos pipetas (1, 2) la burbuja de gas se dispone entre una muestra (11) y un fluido (13) adicional adyacente a la burbuja de gas, donde una superficie límite adicional configurada entre el fluido (13) adicional y la burbuja de gas puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta (1) como línea divisoria (13a) adicional que discurre esencialmente horizontal entre el fluido (13) adicional y la burbuja de gas, y
 - 60 – la imagen (38) registrada se compone de imágenes parciales (32, 35) registradas con la cámara (30), donde
 - 65 – en una primera imagen parcial (32) están reproducidas una primera sección (1c) de la primera pipeta (1), que

- incluye una primera punta (1a) de la primera pipeta (1) y la primera línea divisoria (11a), y una segunda sección (2c) de la segunda pipeta (2) con una segunda punta (2a) de la segunda pipeta (2), y
- en la segunda imagen parcial (35) se reproduce una tercera sección (1d, 2d) de la al menos una pipeta (1) con la línea divisoria (13a) adicional,
- 5 – y ambas imágenes parciales preferentemente se superponen.
6. Procedimiento según la reivindicación 2, donde
- la imagen (38) registrada se compone de imágenes parciales (32, 35) registradas con la cámara (30), en donde
 - en una primera imagen parcial (32) una primera sección (1c) de la primera pipeta (1), que incluye una primera punta (1a) de la primera pipeta (1) y la primera línea divisoria (11a), y se reproduce una segunda sección (2c) de la segunda pipeta (2) con una segunda punta (2a) de la segunda pipeta (2), y
 - en la segunda imagen parcial (35) se reproduce una cuarta sección (2d) de la segunda pipeta (1) con la segunda línea divisoria (22a).
- 10
- 15
7. Procedimiento según la reivindicación 2 a 6, donde la cámara (30) se dispone de manera estacionaria y la primera pipeta (1) y la segunda pipeta (2) se desplazan a través del campo visual de la cámara (30).
- 20
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 7, donde la primera imagen parcial (32) y la segunda imagen parcial (35) se representan solapándose.
- 25
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, donde a la imagen (38) registrada se asocia un sello de tiempo que dispara una etapa de proceso siguiente a la asociación del sello de tiempo, en particular una expulsión simultánea de la primera muestra (11) de la primera pipeta (1), y la segunda muestra (22) de la segunda pipeta (2).
- 30
10. Uso de una cámara (30) con una marcación (33) en el campo visual de la cámara (30) para llevar a cabo un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35
11. Dispositivo (150) para el control del volumen y una composición al menos de una muestra (11), que comprende
- una primera pipeta (1), en la que entre una primera muestra (11) y un primer fluido (15) adyacente a la primera muestra (11) está configurada una primera superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la pipeta (1) como primera línea divisoria (11a) que discurre esencialmente horizontal entre la primera muestra (11) y el primer fluido (15),
 - una cámara (30) con una marcación (33), que está dispuesta en un campo visual de la cámara (30), de tal manera que se reproducen la marcación (33) y una primera sección (1c, 1d) de la primera pipeta (1), en donde la pipeta (1) está dispuesta entre una fuente de luz (20, 20a-20e) y la cámara (10), de tal manera que la cámara (10) puede registrar un espectro (13) de haces luminosos (22-24) de la fuente de luz (20, 20a-20e) que han atravesado la muestra (11), y
 - un equipo de evaluación (130), que compara la marcación (33) en la imagen registrada con la posición de la línea divisoria (11a) y, en donde el dispositivo de evaluación (130) comprende medios adicionales, que compara el espectro (13) registrado con un espectro de referencia, y constatan si la composición de la muestra (11) de acuerdo con el espectro (13) registrado corresponde al espectro de referencia.
- 40
- 45
12. Dispositivo según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente
- una segunda pipeta (2), en la que entre una segunda muestra (22) y un segundo fluido (25) adyacente a la segunda muestra (22) está configurada una segunda superficie límite que puede percibirse ópticamente fuera de la segunda pipeta (2) como segunda línea divisoria (22a) que discurre esencialmente horizontal entre la segunda muestra (22) y el segundo fluido (25),
 - una cámara (30) con una marcación (33) que está dispuesta en un campo visual de la cámara (30) de tal manera que se reproducen la marcación (33), una primera sección (1c, 1d) de la primera pipeta (1) y una segunda sección (2c, 2d) de la segunda pipeta (2) en una imagen (38) registrada, en donde las pipetas (1, 2) están dispuestas entre una fuente de luz (20, 20a-20e) y la cámara (30) de tal manera que la cámara (30) puede registrar un espectro (13) de haces luminosos (22-24) de la fuente de luz (20, 20a-20e) que han atravesado las muestras (11, 22), y
 - un equipo de evaluación (130), que compara la marcación (33) en la imagen (38) registrada con la posición al menos de una de la primera línea divisoria (11a) en la primera sección (1c, 1d) y la segunda línea divisoria (22a) en la segunda sección (2c, 2d), y en donde el dispositivo de evaluación (130) comprende medios adicionales, que comparan los espectros (13) registrados con espectros de referencia, y constatan si la composición de las muestras (11, 22) de acuerdo con los espectros (13) registrados corresponde a los espectros de referencia.
- 50
- 55
- 60
- 65

- 5 13. Dispositivo (150) según la reivindicación 11 o 12, donde la pipeta o las pipetas (11, 22) están dispuestas entre una fuente de luz (20, 20a-20e) y la cámara (30) de tal modo que la cámara (30) puede registrar un espectro (13) de haces luminosos (22-24) de la fuente de luz (20, 20a-20e) que han atravesado un menisco de la muestra o de las muestras (11, 22) que está configurado en un borde de la superficie límite con respecto a la pared interna de la pipeta o las pipetas (1, 2), y el dispositivo de evaluación (130) comprende medios adicionales que comparan el espectro o los espectros (13) registrados con uno o varios espectros de referencia, y constatan si la composición de la muestra o de las muestras (11, 22) de acuerdo con el espectro o los espectros registrados (13) corresponde al espectro o los espectros de referencia.
- 10 14. Dispositivo (150) según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dispositivo de evaluación (130) comprende medios adicionales que comparan el espectro o los espectros (13) registrados con un espectro p varios espectros de referencia, y constatan si en la muestra o las muestras (11, 22) están presentes factores hemolíticos y/o lipémicos.
- 15 15. Analizador para examinar muestras biológicas o químicas (11, 22) mediante un líquido reactivo alimentado a través de una pipeta con un dispositivo (150) según una de las reivindicaciones 11 a 14.

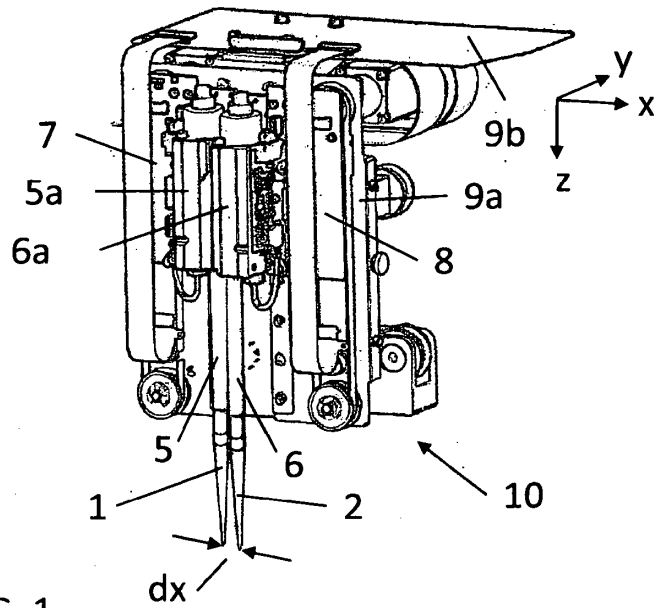


FIG. 1

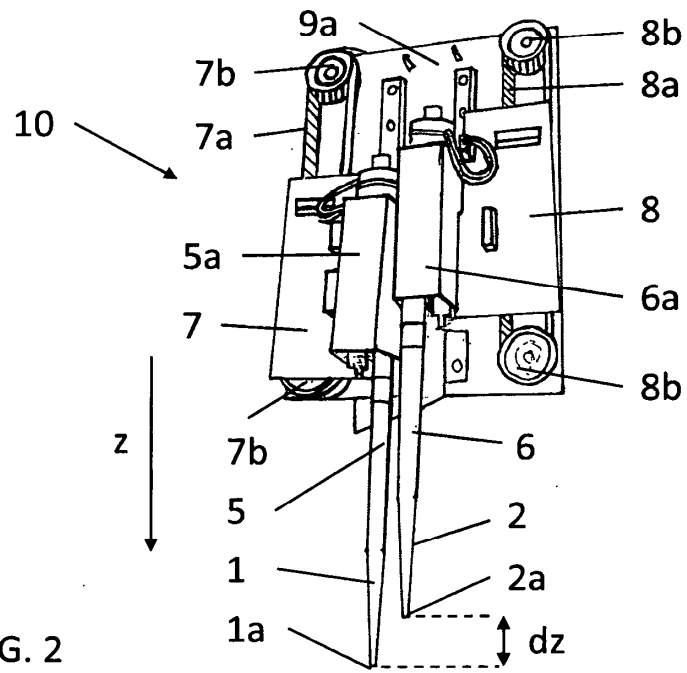


FIG. 2

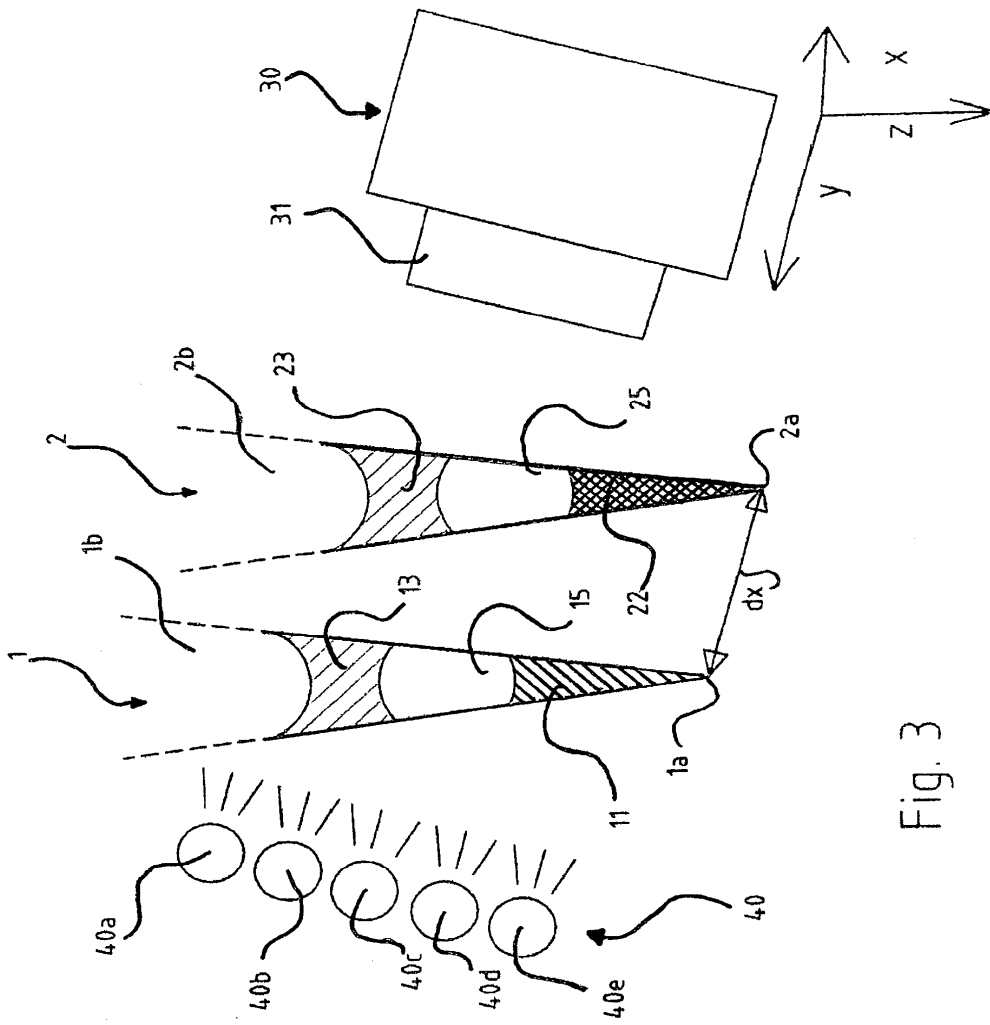


Fig. 3

Fig. 4

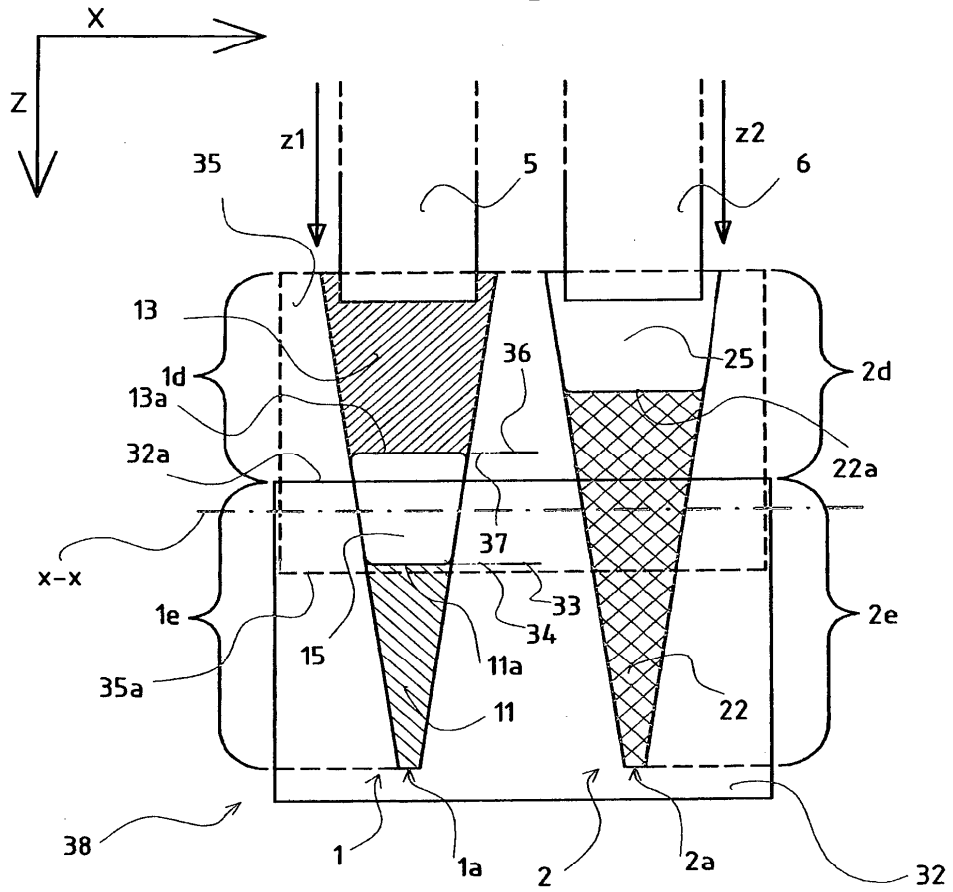


Fig. 5

