



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 328 423**

(51) Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

G02B 7/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **97112321 .1**

(96) Fecha de presentación : **18.07.1997**

(97) Número de publicación de la solicitud: **0822404**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.1998**

(54) Título: **Sistema óptico para un instrumento de hematología analítica.**

(30) Prioridad: **30.07.1996 US 692933**
30.07.1996 US 692931
30.07.1996 US 688559
30.07.1996 US 692934
30.07.1996 US 692930

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.11.2009

(73) Titular/es: **Siemens Healthcare Diagnostics Inc.**
511 Benedict Avenue
Tarrytown, New York 10591, US

(72) Inventor/es: **Gontin, Richard A.;**
Miers, David R. y
Spangenberg, Peter E.

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 328 423 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

Sistema óptico para un instrumento de hematología analítica.

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con mejoras en instrumentos analíticos para llevar a cabo análisis en muestras de prueba, en particular para instrumentos que llevan a cabo una serie de pruebas utilizando diferentes reactivos y alícuotas de una muestra particular. Tales instrumentos incluyen, por ejemplo, y sin limitación, analizadores de
10 inmunoensayos, analizadores de hematología clínica, citómetros de flujo y analizadores de química.

Antecedentes de la invención

Los instrumentos analíticos son bien conocidos. Han sido usados comercialmente por muchos años en diferentes
15 modalidades y para llevar a cabo diferentes análisis de prueba por diversos métodos.

En general, estos instrumentos proporcionan la recepción de una muestra a la vez, y más preferiblemente una serie de muestras, dividiendo cada muestra en una pluralidad de alícuotas, y llevando a cabo una o más pruebas combinando cada alícuota con uno o más reactivos. Las mezclas de reacción así formadas son analizadas entonces de una manera usual. Por ejemplo, un colorímetro o una medición similar puede ser hecha en una mezcla de reacción. Una o más otras
20 mezclas de reacción pueden ser suspendidas en una bandeja y pasadas a través de una celda de flujo, sustancialmente una partícula a la vez, e iluminadas en la celda de flujo de manera tal que las interacciones ópticas puedan ser detectadas. Estas interacciones pueden incluir dispersión y absorción de la luz incidente o una respuesta fluorescente a la luz incidente. Las interacciones detectadas pueden ser evaluadas cualitativamente y/o cuantitativamente para caracterizar la alícuota de la muestra bajo examen. Los resultados de las interacciones sobre todas las reacciones llevadas a cabo sobre la muestra pueden ser evaluadas para caracterizar la muestra.

Estos instrumentos típicamente incluyen numerosas líneas hidráulicas, cámaras de muestra, válvulas y sistemas de control para seleccionar las muestras y reactivos que van a ser combinados para formar las mezclas de reacción, y para llevar a cabo las interacciones para recolectar los datos. El resultado es una máquina complicada, sofisticada que
30 requiere tiempos precisos y controles de flujo para procesar las muestras en volúmenes mayores. Uno de los problemas con estos instrumentos es que, debido a su complejidad, pueden requerir servicio, calibración y mantenimiento frecuente. También están sujetos a ruptura, lo cual frecuentemente requiere una visita de servicio de campo. Los instrumentos que están fuera de servicio hasta que se reparan pueden traducirse en pérdidas significativas de negocio, particularmente en el caso de laboratorios que llevan a cabo un gran número de análisis de prueba.

Es por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar un instrumento analítico que tiene construcción y operación de componentes mejorada, lo que se traduce en menores partes, menores llamadas de servicio, y una durabilidad y confiabilidad mejoradas, en comparación con los instrumentos conocidos.

Es otro objetivo proveer un instrumento analítico mejorado que está compuesto de subcomponentes y módulos que son aplicables a un amplio rango de tipos de analizadores.

Resumen de la invención

En términos amplios, la presente invención está dirigida a un dispositivo iluminador óptico para un instrumento analítico, tal como un instrumento de hematología clínica o un citómetro de flujo, y el método de alinear los componentes del dispositivo iluminador. El dispositivo iluminador incluye una pluralidad de componentes ópticos, tales como una fuente de haces, preferiblemente una fuente de láser, por ejemplo un diodo de láser, opcionalmente un filtro
50 espaciador, y una mascarilla que tiene una abertura para la conformación del haz, otra mascarilla o apertura para la conformación del haz y un lente de enfoque. Los componentes ópticos están montados en o hacia una carcasa la cual está a su vez montada sobre un mecanismo de alineación.

Los componentes ópticos son montados de una manera tal que algunos de ellos están en posiciones predeterminadas y fijas, mientras que otros son móviles en una o más dimensiones, obteniéndose por lo tanto una carcasa del dispositivo iluminador que contiene una salida de haz apropiadamente alineada y enfocada. La salida de haz enfocado se usa por lo tanto para penetrar en la celda de flujo, y más particularmente a la corriente de partículas que pasan a través de la celda de flujo que se van a analizar.

El mecanismo de alineación es móvil con cuatro grados de libertad, en cuanto que el haz enfocado puede ser trasladado vertical y horizontalmente y el haz puede ser inclinado hacia arriba y hacia abajo y hacia la derecha y a la izquierda con respecto a un eje z. Como resultado, el haz enfocado, y más particularmente un punto focal, puede ser movido en tres dimensiones de manera que se pueda posicionar en una localización particular. El mecanismo de alineación está limitado por un rango de movimiento, el cual es una función de las dimensiones físicas de los
65 componentes, y que está preferiblemente rodeado por un área cilíndrica sólida.

Como resultado de esta construcción, los componentes ópticos del dispositivo iluminador pueden ser alineados y enfocados y el haz enfocado producido por dispositivo iluminador puede ser orientado en la dirección deseada.

Después del alineamiento, el mecanismo de alineamiento puede ser asegurado, por ejemplo, mediante tornillos (denominados aquí como “tornillos de aseguramiento” aunque pueden ser diferentes estructuras de aseguramiento).

Breve descripción de los dibujos

Características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de los dibujos y de la siguiente descripción detallada de la invención, en los cuales caracteres de referencia similares se refieren a elementos similares, y en los cuales:

La Figura 1 es un diagrama esquemático de un banco óptico láser y de detectores para su uso en una realización preferida de un canal de análisis de glóbulos rojos y blancos en un dispositivo de acuerdo con la presente invención;

La Figura 2 es un diagrama del dispositivo iluminador de la Figura 1 de acuerdo con una primera realización;

La Figura 2A es un diagrama esquemático de un dispositivo iluminador de la Figura 1 de acuerdo con la segunda realización;

La Figura 2B es una vista seccional lateral parcial del sistema de tornillos de aseguramiento del dispositivo de la Figura 2A;

La Figura 2C es una vista seccional superior del dispositivo de abertura del filtro espaciador de la Figura 2A;

Las Figuras 2D y 2E son una vista del extremo y una vista lateral del dispositivo de enfoque del filtro espaciador de la Figura 2A;

La Figura 2F es una vista frontal de una abertura de localización para su uso en el dispositivo de la Figura 2A;

La Figura 2G es una vista del extremo frontal del dispositivo de lente de enfoque de la Figura 2A;

La Figura 2H es una vista seccional frontal del sistema de orientación para el dispositivo iluminador de la Figura 2A;

La Figura 2I es una vista lateral del sistema de orientación de la Figura 2H;

La Figura 2J es una vista esquemática del mecanismo de ajuste lateral de la Figura 2H;

La Figura 3 es una vista superior de un diagrama específico del sistema detector de la Figura 1;

La Figura 4 es una vista del plano frontal del tope oscuro de la Figura 3;

La Figura 5 es una vista del plano frontal del espejo divisor de la Figura 3;

Las Figuras 6 y 7 son respectivamente vistas frontal y lateral de un prisma de dos facetas para su uso en una realización alternativa del sistema detector de Figura 1;

Las Figuras 8 y 9 son respectivamente una vista plana frontal de un tope oscuro y un prisma de tres facetas para su uso en una realización alternativa del sistema detector de la Figura 1;

La Figura 11A es un diagrama de bloques esquemático de la arquitectura electrónica de una realización preferida de la presente invención;

La Figura 13 es un diagrama esquemático de bloques de la conexión de entrada y salida del tablero de adquisición de datos de la Figura 11A;

La Figura 14 es un diagrama esquemático del circuito de bloques del tablero de adquisición de datos de la Figura 13;

La Figura 16 es un diagrama esquemático funcional de una porción del tablero de adquisición de datos de la Figura 14.

Descripción detallada de los dibujos

Las muestras de sangre para análisis en el instrumento citómetro de flujo de la presente invención son aspiradas por vacío hacia una puerta de entrada de muestra de un circuito de flujo unificado (UFC). En el dispositivo UFC, la muestra de sangre es separada en una o más alícuotas predeterminadas mediante una válvula de división, las alícuotas diferentes son luego mezcladas con uno o más reactivos en las diferentes cámaras de reacción, para preparar las alícuotas para los diferentes análisis. Las mezclas que han reaccionado son analizadas luego en uno o más bancos ópticos 117RBC/BASO/RETIC, o en el colorímetro 121 HGB. Como será discutido en más detalle más adelante, estos

análisis se llevan a cabo independientemente bajo el control de un Sistema Controlador 105, el cual es preferiblemente a su vez controlado por un operador que utiliza una estación de trabajo de un ordenador 103. Como resultado, más de una mezcla que ha reaccionado puede ser formada a partir de las diferentes alícuotas de la misma muestra de sangre y ser examinada en la misma celda de flujo 110 para obtener datos de dispersión y absorción a partir de la misma muestra de sangre bajo diferentes reacciones en diferentes tiempos.

Óptica láser y sistema de detección

El instrumento de la presente invención incluye un sistema óptico láser para su uso en los métodos RBC, BASO y RETIC. Un esquema del sistema óptico láser se muestra en la Figura 1. El sistema óptico 100 comprende una celda de flujo 110 que tiene un canal a través del cual una delgada corriente de partículas suspendidas, tales como células de sangre, se hace pasar para su análisis, un dispositivo iluminador 130 (no mostrado en detalle en la Figura 1) para suministrar un haz de láser filtrado, colimado y conformado B a la celda de flujo 110, y un sistema detector 164 para medir la luz en respuesta al hecho de que el haz B sea dispersado y absorbido por las células.

La celda de flujo 110 presenta células suspendidas u otras partículas esencialmente una a la vez en una corriente posicionada para el acceso óptico mediante el dispositivo iluminador 130 y el sistema detector 164. La suspensión de células es introducida a través de una boquilla en el centro de una corriente de flujo laminar de una porción de líquido. La velocidad de flujo de la porción de líquido es controlada para que sea mayor que la velocidad de la suspensión celular introducida. Esto hace que el área transversal de la corriente en suspensión se estreche a medida que se acelera la velocidad de la porción de líquido, como es bien conocido. La sección transversal de la corriente de suspensión de células es estrechada adicionalmente haciendo pasar la porción de líquido que contiene la suspensión celular a través de un área transversal gradualmente reducida. En el punto 119 donde el haz de láser B hace impacto (esto es, intercepta para iluminar o disgregar) la corriente de suspensión celular, el diámetro de la corriente está en el orden del diámetro de una célula, de manera que dos células no pueden atravesar fácilmente lado a lado en la corriente.

Por lo menos una región donde el haz de láser B impacta sobre la corriente de suspensión celular, la celda de flujo 110 es construida de un material ópticamente transmisor, preferiblemente vidrio. La porción de líquido debe ser ópticamente transmisora también, con el fin de permitir que el haz del láser B viaje desde el dispositivo iluminador 130 hacia y a través de la suspensión celular con intensidad adecuada para permitir que la luz láser dispersa y no dispersa sea detectada.

El dispositivo iluminador 130 de la presente invención se muestra en la Figura 1 y, en una realización, en una sección transversal parcial en la Figura 2. Se nota que algunos de los componentes usados para posicionar ciertos componentes en una dirección perpendicular al plano de visión de la Figura 2 están ilustrados en una posición que se ha hecho rotar 90° a partir de su orientación real, para claridad de la representación. El iluminador proporciona una imagen de láser filtrado espacialmente que está enfocado sobre la corriente de células. El tamaño de la imagen en una dirección paralela a la corriente de suspensión de células es del orden del diámetro de una célula, de manera que dos células no pueden pasar fácilmente dentro de la imagen concurrentemente.

Con referencia a la realización mostrada en la Figura 2, el dispositivo iluminador 130 está construido de una forma modular que permite un alineamiento preciso y permanente de cada componente óptico tal como es instalado durante el ensamblaje. El dispositivo 130 comprende una carcasa iluminadora 170, y primero, segundo, tercero, cuarto y quinto portadores de componentes iluminadores ópticos 171, 172, 173, 174, 175 montados como una unidad dentro de la carcasa del iluminador. La carcasa de iluminador 170 está montada dentro de un anillo de montaje del iluminador 176B, el cual es montado de manera ajustable a un banco óptico 101.

Una fuente de haz láser 131 está montada en una placa de montaje para fuente de láser 131A. En una realización preferida, la fuente de haz láser es un dispositivo de láser semiconductor, más preferiblemente, un diodo de láser, tal como un diodo de láser InGaAlP de 10 mw, 670 nm tal como el modelo No TOLD-9225 (S) manufacturado por Toshiba. Como se ilustra en la Figura 2, el diodo de láser 131 está montado en un espacio central 133 en la placa de montaje 131A, y es retenido en la placa mediante un conector de retrofijación 131B. Los cables 131G pasan desde el diodo 131 a través del conector de retrofijación 131B y son conectados utilizando un conector 131C al tablero del circuito impreso que maneja el diodo del láser 149 (véase Figura 15 y la discusión relacionada sobre el circuito que maneja el diodo de láser). El tablero de circuito impreso 149 está atornillado a la parte posterior de la placa de montaje de la fuente de láser 131A mediante la montura 131D.

La placa de montaje de la fuente de láser 131A está montada sobre una superficie de montaje de placa 131E del primer portador de iluminador 171, utilizando tornillos de aseguramiento 131F, solamente uno de los cuales se muestra. Un espacio 141 alrededor de la periferia de la placa de montaje 131A está provisto de manera que la posición de la placa 131A pueda ser ajustada deslizando la placa sobre la superficie de montaje 131E antes de apretar los tornillos 131F.

Para proveer adicionalmente el ajuste, se proveen unos agujeros que tienen espacio libre extra en la placa 131A para los tornillos de aseguramiento 131F. Un ajustador micrométrico removible 147B tal como un tornillo micrométrico Daedal Cat # SPDR 1137, es provisto para ajustar con precisión la localización de la placa 131A antes de apretar los tornillos 131F. Una nuez 143 con rosca externa gruesa es atornillada primero en el agujero roscado provisto

ES 2 328 423 T3

en el primer portador 171. Un tornillo micrométrico roscado finamente 147 es preinstalado en la nuez. Un pasador de resortes 147A y la nuez 145 están montadas en el agujero roscado opuesto al tornillo micrométrico. El tornillo micrométrico 147 y el pasador 144 entran en contacto con la periferia externa de la placa de montaje de láser 131A. La posición de la placa sobre la cara 131E puede ser ajustada finamente girando el tornillo micrométrico 147 contra la fuerza del pasador de resorte 147A, lo cual elimina el retroceso. Después de que la placa 131A está posicionada correctamente sobre la superficie de montaje 131E del portador 171, los tornillos 131F son apretados para asegurar la placa en su lugar. Un tornillo micrométrico y un pasador similares (no mostrados) son orientados 90° con respecto al tornillo micrométrico 147 para ajustar en esa dirección. Esto permite un posicionamiento x-y (también llamado un descentramiento) del componente con respecto a un eje "z" el cual es (o eventualmente se alinea para ser) el camino del haz óptico. El tornillo micrométrico 147 y la nuez 143, y el pasador de resorte 147A y la nuez 145, son retirados después de apretar los tornillos 131F. Estos componentes pueden entonces ser reutilizados para ensamblar otro dispositivo iluminador.

Un lente colimador esférico 158 para colimar el haz divergente por naturaleza emitido por diodo láser 131 es colocado en el camino del haz cerca del diodo de láser. El lente colimador 158 es montado en un espacio interior en un cilindro de montaje 151 utilizando una nuez de retención 159. El cilindro de montaje 151 es colocado en un agujero central 159C del primer portador 171. El cilindro de montaje 151 encaja cercanamente dentro del agujero central 159C de manera que no se requiere un posicionamiento adicional del lente colimador 158 en la dirección radial. Una herramienta de enfoque 157A es colocada en otro espacio provisto en el portador 171 de manera que un pasador de enganche excéntrico 157 encaje en un surco en la periferia del cilindro de montaje 151. La posición axial (esto es, en la dirección z) del cilindro de montaje 151 en el espacio central 159C puede ser ajustada mediante la rotación de la herramienta de enfoque 157A en el agujero, haciendo que el pasador de enganche 157 gire de manera excéntrica en el surco. Después de que el lente de colimación 158 es posicionado apropiadamente, se hace girar un tornillo de aseguramiento 159B para comprimir una empaquetadura 159A contra el cilindro de montaje 151, asegurándolo en su lugar en el agujero 159C. Después de apretar el tornillo 159B, la herramienta de enfoque 157A puede ser retirada y reutilizada en el ensamblaje de otro dispositivo iluminador.

Opcionalmente, se usa un filtro espaciador 130 para remover las frecuencias espaciales no deseadas del haz ahora colimado, produciendo un haz con una distribución de intensidad Gaussiana. El filtro espaciador comprende un lente objetivo 185, un lente colimador 190 y una placa de abertura de filtro 195 interpuesta entre el objetivo y los lentes colimadores. El lente objetivo 185 está montado en un espacio en un cilindro de montaje 186. El cilindro de montaje 186 es posicionado y asegurado en el espacio central 159C del primer portador 171 de la misma forma que el cilindro de montaje 151, utilizando una herramienta de enfoque 187 y un tornillo de aseguramiento 188.

El segundo portador 172 está montado con el primer portador 171 utilizando tuercas (no mostradas). Un hombro piloto 178 se utiliza para alinear el primero y segundo portadores. El lente colimador 190 está montado en un espacio en un cilindro de montaje 191, el cual está alineado y asegurado en el espacio central 177 del segundo portador 172 de la misma forma que el cilindro de montaje 151, utilizando una herramienta de enfoque 192 y un tornillo de aseguramiento 193.

La placa de apertura de filtro espacial 195 es preferiblemente un disco delgado de metal que tiene un recubrimiento no reflectivo y una abertura central de precisión, en este ejemplo un rectángulo que es aproximadamente 14 Tm por 32 Tm. La placa de apertura 195 está unida a una placa de montaje 196 utilizando un adhesivo, preferiblemente un epoxi. La placa de montaje 196 está montada sobre el primer portador 171 utilizando tornillos 197 (sólo se muestra 1). La placa de montaje 196 está alineada en la dirección x-y en la misma forma que la placa de montaje de láser 131A, utilizando dos pares de ajustadores micrométricos removibles 199 y pasadores de resorte 198 (sólo se muestra un par), los cuales están montados en ejes ortogonales en el segundo portador 177 y que pueden ser removidos después de apretar los tornillos 197.

La imagen de láser es entonces enmascarada por una placa de apertura de conformación de haz 201A, preferiblemente formada a partir de una lamina delgada de metal que tiene una superficie no reflectiva y una abertura, en este caso un rectángulo que es aproximadamente 446 Tm por 120 Tm. La placa de apertura 201A está preferiblemente unida al tercer portador 173 utilizando un adhesivo, tal como epoxi. El tercer portador 173 está montado sobre el segundo portador 171 utilizando tornillos 211A (sólo se muestra uno). El tercer portador 173 está alineado de la misma forma que la placa de montaje de láser 131A, usando dos pares de ajustadores micrométricos 205 removibles y pasadores de resorte 204 (de nuevo, sólo se muestra un par), los cuales están montados en el segundo portador 172, y los cuales pueden ser removidos después de apretar los tornillos 211A. Un cuarto portador 174 es alineado al tercer portador 173 utilizando un diámetro piloto 210, y asegurado con tuercas al tercer portador utilizando tuercas 211. De manera preferible, los componentes del filtro espacial están alineados en la dirección x-y en una condición fuera de foco. Esto proporciona una dimensión de láser más grande que hace más fácil alinear los componentes que en el caso donde el filtro espacial es enfocado (ajustado en la dirección z) y por lo tanto proveería un haz dimensional más pequeño.

Un muestreador de haz 222 está montado en un agujero angulado 225 del quinto portador 175. El quinto portador está montado sobre el cuarto portador 174 utilizando tornillos 215 (solamente se muestra uno). El quinto portador 175 está alineado de la misma forma que la placa de montaje de láser 131A, utilizando dos pares de tornillos micrométricos removibles 216 y pasadores de resorte 217, los cuales están montados ortogonalmente en el quinto portador 175 (sólo se muestra un par), y los cuales pueden ser removidos después de apretar los tornillos 215 para reutilizarlos.

ES 2 328 423 T3

El muestreador de haz 222 funciona para reflejar una porción del haz de láser para obtener un haz de referencia para monitorizar su intensidad para su uso mediante un circuito diferencial en el análisis de células sanguíneas como se describe más abajo. El muestreador de haz 222 tiene una superficie parcialmente reflectora 223 para reflejar una porción del haz sobre un detector de referencia 224, tal como un fotodiodo. En una realización útil de la invención, se refleja el 20% del haz. El detector de referencia está montado sobre un tablero preamplificador del detector de referencia 227, el cual está conectado al quinto portador 175 a través de monturas 226. El detector de referencia 224 mide las fluctuaciones aleatorias en la fuerza del haz inherentes a la fuente del láser 131. Esta información es muestreada mediante el tablero preamplificador detector de referencia 227 y se utiliza para compensar las mediciones de la absorción de haz hechas por el sistema detector 164.

Al muestrear el haz después de que ha sido filtrado mediante el filtro espacial 130 y conformado por la placa de apertura 201A de conformación de haz, solamente aquellas fluctuaciones de potencia aleatorias que afecten el haz tal como es proyectado en la celda de flujo 110 son medidas. Las fluctuaciones que afectan solamente esas porciones del haz que son filtradas o enmascaradas por las placas de apertura 195, 201A son, por lo tanto, ignoradas por el circuito diferencial. Esto resulta en una compensación más precisa de la medición de la absorción.

La porción remanente del haz es transmitida a través del muestreador de haz 222, y es desviada axialmente de manera ligera por la refracción. El haz pasa hacia un lente iluminador 220, el cual está montado en un agujero central en el quinto portador 175. La imagen del haz de láser es entonces enfocada por el lente iluminador 220 sobre la corriente de células en suspensión. Una tercera abertura de conformación de haz 220 se interpone entre el lente 220 y el muestreador de haz 222, para conformar el haz de láser que entra al lente de 220.

Un flexionador 230 construido de una lamina de metal tal como un acero para resorte está montado entre el tercero y cuarto portadores 173, 174 y está conectado a la carcasa del iluminador 170. El flexionador, junto con el ajustador micrométrico 231 y el pasador de resorte 232, provee un ajuste angular del dispositivo portador 171-175 con respecto a la carcasa. Al girar el ajustador micrométrico 231 fijamente se ajusta el ángulo del dispositivo portador 171-175 a medida que el flexionador 230 sufre de flexión. Después de que los tornillos 233 son apretados para asegurar el dispositivo portador en su lugar en la carcasa, el ajustador micrométrico 231 y el pasador 232 pueden ser retirados y reutilizados para ensamblar otro iluminador.

La carcasa de iluminador 170 está montada sobre el anillo de montaje iluminador 176B sobre una cara anular 237. La posición de la carcasa de iluminación sobre la cara anular del anillo de montaje del iluminador se ajusta utilizando el ajustador micrométrico 237 y el pasador 236. La posición es asegurada mediante tornillos 235 (se muestra uno), después de lo cual el ajustador micrométrico y el pasador pueden ser retirados y reutilizados.

Para manufacturar el dispositivo iluminador 130, los componentes ópticos son alineados y ensamblados preferiblemente en el orden y manera descritos más arriba. Los ajustadores micrométricos (y los pasadores de resorte opuestos) y las herramientas de enfoque facilitan el posicionamiento preciso de cada componente antes de que sea asegurado en su lugar. Después de asegurarlas en su lugar, las herramientas de ajuste micrométrico (y los pasadores) son retiradas de las estructuras ensambladas. También debería entenderse que pueden ser ajustados diversos micrómetros, de tal manera que todos los componentes ópticos estén orientados apropiadamente y luego asegurados en su lugar mediante los tornillos de montaje, después de lo cual los micrómetros son retirados.

Los ajustadores micrométricos, los pasadores de resorte y las herramientas de enfoque excéntricas son estandarizados óptimamente a través del iluminador, reduciéndose por tanto el número de partes que deben ser compradas y mantenidas en inventario para su uso en el proceso de manufactura. Puesto que estas partes son reutilizadas en la fábrica, pueden utilizarse herramientas de precisión extremadamente altas y aún el coste de los materiales del iluminador producidos es sustancialmente reducido. Además, esta técnica de manufactura produce un costo reducido de tal manera que un iluminador instalado en una máquina que requiere servicio puede ser remplazado más eficientemente con un dispositivo prealineado desde la fábrica y el dispositivo que requiere servicio puede ser regresado a la fábrica para servicio. Debería entenderse que el término fábrica tal como se usa aquí abarca tanto la manufactura original y una localización donde se pueden realinear dispositivos fuera de alineamiento, por ejemplo, un establecimiento de servicio, una furgoneta de reparaciones y similares. También debería entenderse que dispositivos de ajuste diferentes a las herramientas de enfoque excéntrico pueden ser utilizados para mover los componentes los cuales necesitan ser enfocados en la dirección z en el camino del haz, y que el término herramientas de enfoque está concebido de manera que incluya tales dispositivos dentro de su definición. También debería entenderse que los términos "ajustadores micrométricos", "pasadores de resortes" y "herramientas de enfoque" tal como se usan aquí incluyen los diversos elementos "barras, nueces, conexiones roscadas, etc". que también pueden ser retirables, para asegurarlos de manera removible en los componentes para ajustar los componentes del iluminador.

Una estructura y método alternativo de alineación del dispositivo iluminador se muestra con referencia a las Figuras 2A a 2J. En esta realización alternativa, el dispositivo iluminador 130 incluye un subdispositivo de diodos de láser 3010, un dispositivo de carcasa 3020 y un dispositivo del lente de enfoque 3050. El dispositivo de carcasa 3020 también recibe un primer subdispositivo 3030 que contiene la abertura de filtro espacial 195 y un segundo subdispositivo que contiene la abertura de conformación de haz 201A. Con referencia a la Figura 2A el diodo de láser 131 está montado sobre un tablero de circuito 149 y está montado a la carcasa 3010 en un miembro espaciador 3011 en una relación fija. El lente de colimación 158 también está montado en la carcasa 3010 en un anillo de retención 3012 espaciado con precisión desde el diodo de láser 131 mediante una distancia y orientación predeterminadas de manera que produzca

ES 2 328 423 T3

un haz de láser B colimado. El diodo de láser 131 y el lente 158 son entonces preenfocados utilizando un dispositivo de tornillos convencional y forma un subdispositivo integrado.

La carcasa 3010 incluye un anillo 3022 que tiene un segmento esférico para entrar en contacto con una abertura de contracicrie de la carcasa 3020. Esta superficie esférica es medida a partir de un radio R14, que se origina aproximadamente desde el diodo de láser 131 como se ilustra en la Figura 2A. El radio preciso no es significativo en cuanto que hay esencialmente un punto (más específicamente elíptico) de contacto con el contracicrie opuesto (preferiblemente cónico o frustrocónico) como superficie de la carcasa 3020. El dispositivo de diodo de láser 3010 es acoplado entonces a la carcasa 3020 mediante un conjunto de dos tornillos diferenciales ortogonales 3024 los cuales se utilizan para ajustar la salida de eje de láser del lente 158. Los tornillos diferenciales 3024, de los cuales uno se muestra en la Figura 2A tiene dos roscas de tornillo concéntricas con puntales 3024A y 3024B que son diferentes uno de otro. Al hacer rotar el tornillo diferencial 3024C se produce un ajuste fino del eje del haz, cuya gradualidad de ajuste iguala la diferencia entre los dos puntales roscados 3024A y 3024B. Al hacer rotar el tornillo pareja 3024D que engancha con el puntal roscado 3024A del tornillo diferencial 3024 se produce un ajuste grueso del eje del haz con una granularidad igual al puntal roscado 3024A. Así, la inclinación de la superficie esférica 3022 es ajustada con respecto al eje de la carcasa 3020. Esta es una estructura convencional y usa una cabeza de tornillo 3024D para el ajuste grueso y una cabeza hexagonal 3024C para el ajuste fino. Los dos tornillos diferenciales ortogonales 3024 son usados entonces para orientar el dispositivo de diodo de láser 3010 para tener un eje óptico común con los componentes ópticos del dispositivo iluminador 130. Una vez que el eje del diodo de láser ha sido ajustado apropiadamente, un conjunto de tornillos entre la carcasa 3020 y la carcasa del dispositivo de diodo de láser 3010 como se muestra en la Figura 2B, y el área de carcasa 3028 es llenado con epóxido, por ejemplo, epóxido marca 3M EC2216, para definir el eje del diodo de láser. Se inserta una empaquetadura 3026 alrededor del conjunto de tornillos 3025 en el área 3028 para formar un sello y mantener el conjunto de tornillos sumergido en el epoxi. Cada tornillo diferencial 3024 opera contra una fuerza de tensión ejercida por un apilamiento de empaquetaduras Belleville 3026 entre un tornillo 3027 y una carcasa 3020, lo cual sirve para mantener una contrafuerza sobre el tornillo diferencial 3024 para mantener la superficie esférica 3022 en un punto de contacto con la carcasa 3020.

Con referencia a la carcasa 3020, incluye una vía de paso cilíndrica o agujero a través de su interior, y tiene un hombro 3029 contra el cual el lente colector 190 del filtro espacial es impulsado. El lente 190 es montado con seguridad y mantenido en su lugar mediante una empaquetadura de resorte 3021, la cual puede ser una empaquetadura Belleville o una variación de la misma. El lente 190 es montado en la carcasa en una orientación fija, para la cual típicamente no hay ajuste. El lente objetivo 185 del filtro espacial y la abertura 195 del filtro espacial están insertados dentro de la carcasa 3020. La abertura 195 es insertada en un subdispositivo 3030, el cual está preferiblemente provisto de una sección transversal rectangular y se inserta en una abertura cilíndrica 3039 que atraviesa la carcasa 3020 e intercepta el eje de haz. Con referencia a la Figura 2C, una visión superior del subdispositivo 3030 para la abertura 195 insertada en la carcasa 3020, se ve que las esquinas del dispositivo de abertura 3030 son impulsadas contra la pared cilíndrica de la carcasa 3020 mediante un pasador de resorte de bola 3031, el cual fuerza la abertura 195 contra el agujero contra la cual es insertado. El par de pasadores de resorte de bola 3032 sirven para asentar cinéticamente el subdispositivo 3030 en el agujero perforado con precisión en la carcasa 3020.

La abertura 195 es por lo tanto una estructura removible que ventajosamente permite la inserción de una abertura localizadora 3038, lo cual es una herramienta que se usa temporalmente para propósitos de alineación del haz del diodo láser utilizando los tornillos diferenciales 3024 como se discutió previamente y luego se retiran. Con respecto a la Figura 2F la abertura del localizador 3038 se ilustra como una cruz que tiene una dimensión que permite localizar el centro preciso. La abertura 195 tiene un agujero pequeño de tal manera que es difícil ver la luz que pasa a través del agujero, aún cuando se mantenga frente a una luz brillante. El uso de la abertura de localizador 3038 permite ajustar la orientación del haz para atravesar una pierna de la cruz de manera que el haz pase a través de la misma y pueda ser detectado corriente abajo de la abertura 3038. Esto es ilustrado con una línea vertical 3038X en la Figura 2F. Una vez que el haz está centrado en una de las piernas, puede ser trasladado al centro de la cruz, correspondiendo con el centro de la abertura 195, tal como se ilustra con la línea punteada 3038Y. De esta manera, el haz del diodo de láser puede ser ajustado en dos dimensiones y el centro de la abertura 3038 puede ser localizado. Se cree que esto es más fácil que simplemente tratar de desenfoque el haz de láser y localizar el centro enfocando progresivamente el haz de láser y ajustando la inclinación para mantener el haz pasando a través de la abertura 195. Debe anotarse, sin embargo, que esta técnica de desenfoque también puede ser utilizada en lugar de insertar una abertura localizadora separada 3038.

El lente objetivo 185 del filtro espacial está montado sobre un cilindro 3060, el cual está adaptado para moverse a lo largo del eje del haz para enfocar el haz de láser sobre la abertura 195. Con referencia al cilindro 3060 éste está maquinado con un primer radio R1 que da una estructura cilíndrica en general de la cual una porción está maquinada en un segundo y más grande radio R2, descentrado del radio R1. El resultado es un arco 3062 que provee al cilindro 3060 con dos contactos de línea o rieles que están enganchados contra el agujero de la carcasa 3020 mediante un mecanismo excéntrico. El mecanismo excéntrico, descrito más abajo, mueve el cilindro 3060 a lo largo de los rieles y por lo tanto el eje del haz para enfocar el lente colector 185 del filtro espacial. En este aspecto, el lente colector 185 está montado sobre el cilindro 3060 en una relación fija. El cilindro 3060 está provisto con un soporte cinemático en los dos contactos de línea que permite trasladarse a lo largo del eje del haz sin desviarse en o alrededor de un plano ortogonal del eje del haz.

ES 2 328 423 T3

La traslación es obtenida mediante una excéntrica 3064 que es ajustada con un tornillo 3066 que hace rotar un pasador 3067 alrededor de un eje en la excéntrica 3064. Con referencia a las Figuras 2D y 2E, el pasador 3067 está enganchado en una hendidura 3068, de tal manera que el pasador 3067 rota alrededor del eje excéntrico 3064, el pasador se moverá en la hendidura 3068 y hace que el cilindro 3060 se traslade linealmente a lo largo del eje de haz. El tornillo de ajuste 3066 está asegurado en una carcasa con una empaquetadura Belleville 3069 que impulsa la excéntrica 3064 en contacto con el cilindro 3060 y mantiene los dos rieles, indicados por las flechas 3061A y 3061B en la Figura 2D, contra el interior de la carcasa 3060. Esto proporciona una acción suave de la carcasa a medida que la excéntrica es hecha rotar y previene que el lente se desvíe, más específicamente manteniendo el lente en un plano perpendicular al eje del haz a medida que el cilindro 3060 es enfocado por movimiento de la excéntrica 3064 y el pasador 3067.

Con referencia a la Figura 2A, la abertura de conformación de haz 201A está montada de manera segura en un marco ajustable 3040 que está acoplado a la carcasa 3020 por medio de un tornillo de cabeza oval 3042. El tornillo de cabeza oval 3042 está montado contra una abertura de contracicierre en la carcasa 3020 en una manera tal que lo permite, y así el marco 30, para pivotar alrededor en un centro en tres grados de libertad. El tornillo de cabeza de domo 3042 tiene una superficie sustancialmente esférica para localizarla contra el agujero de contracicierre en la carcasa 3020. El marco o dispositivo de abertura 3040 incluye dos conjuntos de tornillos que son utilizados para controlar el pivote del dispositivo 3040 alrededor de la esfera con cabeza de domo. Cada juego de tornillos hace que el dispositivo 3040 pivotee alrededor de un pequeño arco de manera que la abertura 201A puede ser centrada sobre el eje del haz. Un pasador retenedor 3045 se utiliza para evitar que el dispositivo 3040 rote. El pasador engancha un surco 3044 que permite que el dispositivo 3040 se mueva, pero no le permite rotar.

El dispositivo muestreador de haz 222 está localizado en una montura 3080 asegurada a la carcasa 3020, de tal manera que refleja una porción y refracta el resto del haz de láser. Como resultado, el haz de láser que pasa a través del muestreador 222 es separado con respecto a la salida de haz mediante el diodo de láser como se indica en la Figura 2A.

Un fotodiodo de referencia 227 está localizado por encima del muestreador de haz 222 en la montura 3084 asegurando la carcasa 3020. Estos elementos 222 y 227 permanecen fijos en su lugar.

Con respecto al lente de enfoque 220, está montado en un dispositivo 3050 que se utiliza para enfocar el haz de láser sobre una celda de flujo 110 (mostrada en la Figura 2A con la marca FC).

Con respecto a la Figura 2C una vista lateral del dispositivo 3050 que retiene los lentes 220 indica que hay dos excéntricas y un pasador fijo que se utilizan para localizar los lentes al 220 en el camino del haz refractado. El lente 220 es montado de manera segura a una placa 3052 la cual es posicionada de manera ajustable sobre el dispositivo 3050. El dispositivo 3050 es a su vez conectado a la carcasa 3020 por ejemplo, atornillándolos juntos. La placa 3052 tiene un pasador 3054 que está fijo en la carcasa 3050 y se desliza dentro de un surco 3055 en la placa 3052. La primera excéntrica 3056 hace que la placa 3052 rote alrededor del pasador y así oriente el lente sobre el eje del haz en una posición hacia arriba y hacia abajo con respecto al eje del haz. La segunda excéntrica 3058 se utiliza para trasladar el lente 220 a la izquierda y derecha del eje del haz y la placa 3052 rota alrededor del pasador 3054. Una vez que el lente 220 es centrado en las dos direcciones, la placa 3052 es localizada abajo hacia el dispositivo 3050 mediante tres tornillos de aseguramiento y empaquetaduras Belleville (no mostradas). Se nota que el foco provisto por el lente 220 no es particularmente crítico para el dispositivo iluminador 130, en tanto que la celda de flujo puede ser desviada en un rango de tolerancia que es adecuado para iluminar las partículas bajo examen.

Con respecto a las Figuras 2H y 2I, el dispositivo iluminador 130 está montado sobre un dispositivo que se utiliza para orientar la salida del haz de láser de los lentes 220 sobre la celda de flujo. El dispositivo incluye una base 3100 y dos bucles de giro 3102 que proveen control cinemático sobre el ajuste del dispositivo iluminador 130, y por lo tanto del eje del haz de láser. Cada bucle de giro tiene esencialmente la misma estructura de la cual solamente uno se muestra en las Figuras 2H y 2I. Cada bucle de giro 3112 tiene una porción roscada hacia la izquierda 3103 y una porción roscada hacia la derecha 3104. Respectivamente montadas sobre cada una de las roscas hay una bola 3113 y 3115 y superficies rugosas 3112 y 3114 las cuales son separadas mediante un resorte 3108. Cada una de las superficies 3112 y 3114 son puestas respectivamente en su lugar contra las bolas 3113 y 3115. El resorte 3109 está montado entre una hendidura 3120 y una bola 3113 para mantener el bucle de giro 3102 enganchado contra un tornillo de cabeza de domo 3122. Así, cuando el bucle de giro 3102 se hace rotar en el sentido de las manecillas del reloj las bolas 3113 y 3115 se mueven hacia afuera con respecto al centro de la carcasa 3020, lo cual hace bajar el dispositivo iluminador e inclinar el eje del haz de láser. Una rotación en contra de las manecillas del reloj operará la elevación de la porción del cilindro sobre el bucle de giro e inclinará el eje del haz de láser hacia el otro camino.

Los resortes 3124 y 3125 se utilizan para mantener la carcasa 3020 en contacto con las superficies rugosas 3112 y 3114 respectivamente. Los resortes 3124 y 3125 no tienen una tensión crítica, sino que solamente evitan que la carcasa caiga. Las superficies rugosas 3112 y 3114 son cilíndricas, y tienen una curvatura que es tangencial al barril de la carcasa del iluminador 3020 y por lo tanto proveen un punto de contacto (más exactamente un contacto elíptico). Así, con dos bucles de giro 3112, el dispositivo iluminador puede ser inclinado hacia arriba o hacia abajo mediante el ajuste apropiado de los bucles de giro respectivos, y el dispositivo iluminador puede ser trasladado verticalmente (mientras que mantiene el ángulo de inclinación constante), por acción simultánea de los dos bucles de giro en la

ES 2 328 423 T3

misma dirección. La traslación del dispositivo iluminador 130 en las direcciones x y y se obtienen mediante el ajuste del tornillo de cabeza de domo 3122 para desviar el bucle de giro 3102 y sus piezas rugosas como una unidad. El ajuste separado de los bucles de giro mediante los tornillos de cabeza de domos respectivos operará para desviar el dispositivo iluminador hacia la izquierda y la derecha. Así, el cilindro de la carcasa 3020 puede ser movido en dos dimensiones con cuatro grados de libertad cinemáticamente. Además, el dispositivo anterior puede ser provisto con una traslación en el eje z (esto es, a lo largo del eje del haz) para enfoque, el cual se obtiene mediante un tornillo de cabeza oval separado 3130 que está montado en una hendidura 3120 y se asienta contra un tope fijo 3134 sobre la base del dispositivo 3100. De la misma forma, otra placa 3200 (mostrada en segundo plano en la Figura 21) puede ser interpuesta entre la base 3100 y los bucles de giro y se utiliza para proveer una traslación en el eje y (esto es, desviar el dispositivo iluminador y el eje del haz lado a lado) de los bucles de giro utilizando un tornillo de cabeza oval 3230 en una hendidura 3232. Se usan una o más guías o rieles apropiados (dos se muestran en la Figura 2J) para mantener una traslación lineal precisa, tal como es conocido por los de experiencia normal en la técnica. Alternativamente, la base 3100 podría ser montada sobre la placa 3200 con los ajustes apropiados entre los tornillos de cabeza oval, las hendiduras y las localizaciones de los miembros de detención. Con respecto a la Figura 2J, puede interponerse un resorte 3230A entre la hendidura 3150B y el tornillo de cabeza oval 3130 para mantener el dispositivo de hendidura 3120 en contacto con el tornillo de cabeza oval 3130. Puede usarse una tuerca de aseguramiento 3130A para asegurar el dispositivo una vez que el foco (o la desviación) ha sido alcanzado.

La fuerza ejercida por los resortes 3109 y 3108 es apenas suficiente para superar la fricción. El uso de bolas 3113 y 3115 es preferido para facilitar la tolerancia en la maquinación de las partes. En este aspecto, las bolas pueden pivotar alrededor de sus centros hasta cierto grado, sin involucrar ningún cambio en la posición de las superficies rugosas 3112 y 3114.

En este dispositivo alternativo, se obtiene un alineamiento exacto y preciso del componente óptico para el dispositivo de iluminación 130, con un mínimo número de partes, facilidad de manufactura y relativamente bajo coste aun comparado con la realización descrita en relación con la Figura 2.

Como se muestra en la Figura 1, después de salir del dispositivo iluminador 130, el haz de láser B es dirigido sobre la corriente de células en suspensión en el punto 119 en la celda de flujo 110. Preferiblemente, la celda de flujo 110 está inclinada en un ángulo 118 con respecto al plano normal del eje del haz de láser B de 30-50, preferiblemente 40 (no mostrado en la Figura 1). El eje de inclinación es paralelo al eje longitudinal de la abertura de conformación del haz y perpendicular tanto al eje óptico como al eje de la celda de flujo.

Después de salir de la celda de flujo 110, el haz disperso entra en el sistema detector 164. El sistema detector 164, mostrado en un corte en la Figura 3, comprende un lente de dos elementos, de alta abertura numérica (NA) 301, un divisor de haces 310, un detector de absorción 315 con un lente de imagen correspondiente 316, un sistema de detención oscuro 320, un espejo divisor 330 y detectores de dispersión 345, 346 con un lente de imagen correspondiente 347. Cada uno de los elementos está montado en el espacio cilíndrico de la carcasa 305 en una posición predeterminada y fija.

El sistema de lentes de alto NA 301 recoge y colima la luz dispersa de la celda de flujo, formando un patrón circular de rayos paralelos para segregación mediante el divisor de haces 310 y el retenedor oscuro 320. Es importante que este sistema de lentes tenga una alta apertura numérica con el fin de recolectar el haz disperso a través de un máximo ángulo sólido incluido subextendido alrededor de la celda de flujo 110. Ha sido encontrado por los inventores, sin embargo, que alguna aberración esférica en el patrón de la luz recolectada formada por el lente es permisible sin ninguna degradación significativa de la medición de la absorción y la dispersión. Por esta razón, se puede utilizar un lente de alto NA de 2 elementos de coste más bajo en el sistema detector de la invención. El lente de alto NA 301 comprende un primer elemento 302 y un segundo elemento 303, y está montado en el espacio de la carcasa del detector 305. El lente 302 se mantiene en su lugar mediante un retenedor de resorte 302A, que se apoya contra un miembro espaciador 302B el cual separa el lente 302 y el lente 303 por una distancia fija. El retenedor de resorte 302A puede ser una forma de una empaquetadura Belleville hecha, por ejemplo, de nailon.

Después de salir del segundo elemento 303 del lente de alto NA 301, la luz colimada golpea el divisor de haces 310 el cual está montado en una orientación angular fija al eje de haz en un miembro espaciador 310A. Una porción de la luz es reflejada por el divisor de haces 310 y pasa a través de un lente de imagen de detector de absorción 316 montado en la base 305. El lente de imagen 316 enfoca la luz sobre un detector de absorción 315. En una realización actualmente preferida del detector, 50% de la luz del lente de alto NA es reflejada por el divisor de haces 310 para su uso en el canal de absorción. El divisor de haces 310 también tiene una arista 0.50, la cual es el ángulo medido entre la superficie óptica frontal del divisor 310 y el plano óptico posterior del divisor 310 para reducir la interferencia generada desde los haces reflejados. Alternativamente, el lente 316 puede estar montado en un miembro espaciador 310 en una posición fija con respecto al divisor de haces 310 para proveer una disposición alineada.

El detector de absorción 315 es preferiblemente un diodo fotosensible montado sobre un tablero de circuito detector 352, el cual se describe en más detalle más adelante.

El detector de absorción realmente mide la luz no absorbida de la celda de flujo que es recogida por el lente de alto NA. Esta medición es afectada por fluctuaciones aleatorias en la potencia del láser del diodo del láser 131 (Figura 1). Las fluctuaciones son medidas por el detector de referencia 224 y son convertidas en una señal eléctrica oscilante

ES 2 328 423 T3

en el tablero de preamplificación del diodo de referencia 227, y son sustraídas de la señal del detector de absorción mediante un circuito de diferencia en el tablero DATAC 115 (Figura 11A). Al eliminar el efecto de las fluctuaciones de potencia aleatorias de enlace, se obtiene una medición más limpia de la absorción. Además, debido a que solamente la porción enmascarada del haz utilizado en la medición de la absorción es muestreada por el muestreador de haces 222, el circuito de diferencia sustrae solamente esas fluctuaciones aleatorias en el haz de láser que son probablemente las que afectan la medición de la absorción. Resulta entonces una compensación más exacta de la medición.

La porción restante de la luz recolectada por el lente 303 de alto NA es transmitida a través del divisor de haces 310 para su uso en la medición de la dispersión de alto y bajo ángulo. Puesto que la luz ha sido colimada, la porción externa del patrón circular comprende luz que fue dispersada con un ángulo mayor en la celda de flujo. La porción interna del patrón es luz dispersa en un ángulo bajo. Estas dos porciones de la luz dispersa son segregadas por el detenedor oscuro 320, el cual se muestra en la vista plana en la Figura 4. El detenedor oscuro está construido preferiblemente de una placa metálica delgada que tiene un recubrimiento opaco, no reflector. El detenedor oscuro es preferiblemente montado en el espacio de la carcasa 305 contra un hombro a un ángulo I (Figura 3) de aproximadamente $7\frac{1}{2}^{\circ}$ (7.410°) perpendicular al camino del haz, con el fin de reducir la interferencia de las reflexiones fantasma que regresan hacia el sistema óptico y para minimizar las aberraciones del sistema óptico. Pueden usarse otros ángulos, por ejemplo un ángulo entre 50 y 100. En una realización, puede proveerse un ajuste de tornillo para seleccionar el ángulo del detenedor oscuro 320 con respecto al hombro. El detenedor oscuro 320 se mantiene en posición mediante miembros espaciadores 310A y 320A y la empaquetadura de retención 302A.

El recubrimiento opaco del retenedor oscuro 320 tiene una pluralidad de aberturas conformadas con precisión que permiten que la luz pase de acuerdo con su distancia desde el centro del patrón de luz. Una primera abertura 321 permite una dispersión de alto ángulo, la cual es típicamente luz dispersa entre 50 y 150 en la celda de flujo, para que pase. En una realización preferida, la primera abertura 321 es una abertura conformada según el sector limitada por un radio interno de 3.94 mm y un radio externo de 11.57 mm, y se extiende a través de un arco de ligeramente menos de 1800. En la mitad restante de la detención oscura 320, segunda y tercera aberturas 322, 323 permiten una dispersión de ángulo bajo, la cual es típicamente dispersa entre 20 y 30, para pasar. En una realización preferida, la segunda y tercera aberturas 322, 323 son aberturas conformadas según el sector limitadas por un radio interno de 1.58 mm y un radio externo de 2.37 mm, y cada una se extiende a través de un arco de ligeramente más de 900. El detenedor oscuro permite entonces que solamente la dispersión de alto ángulo pase en una mitad del patrón de luz, y la dispersión de ángulo bajo pase en la otra mitad.

Para facilidad de alineación, el centro del detenedor oscuro 320 puede tener un agujero para permitir que una porción del haz de láser pase a través del mismo e impacte el espejo divisor reflectivo 320 para alineación. Una vez alineado, el agujero es ocluido durante el uso mediante una barra insertada entre el detenedor oscuro y el lente colector la cual bloquea la porción de haz que pasa a través del agujero de alineamiento, pero no bloquea las aberturas conformadas.

Debe entenderse que las aberturas no radiales en el detenedor oscuro pueden ser usadas para detectar las interacciones ópticas de dispersión diferentes (y opcionalmente de absorción). De la misma forma, podría usarse un haz de láser no circular para impactar sobre la corriente de partículas en la celda de flujo 110. En tal caso, podría ser deseable mapear empíricamente las interacciones del rango de dispersión deseadas (y de absorción) usando tales aberturas no radiales y/o haces no circulares, a la vista de los patrones conocidos de dispersión y de absorción para, por ejemplo, haces de láser circulares y aberturas seccionadas anulares radiales con detenedores de haces (esto es, la configuración convencional para los citómetros de flujo), de manera que las señales detectadas puedan ser interpretadas apropiadamente para identificar y enumerar correctamente las partículas bajo examen.

El patrón de luz, tal como es enmascarado por el detenedor oscuro 320, es transmitido a un espejo divisor 330 montando en una carcasa 330A la cual es a su vez asegurada (por ejemplo, mediante tuercas) a la base 305. El espejo divisor comprende dos planos ópticos 331, 332, dispuestos respectivamente por encima y por debajo del eje óptico como se muestra en la Figura 5. Las superficies de los planos 331, 332 están orientadas en diferentes planos que tienen un eje común y un ángulo de inclinación 334 entre los planos, como se puede ver mejor en la Figura 3. En una realización preferida, el ángulo 334 (Figura 3) entre las superficies 331, 332 es $5\frac{1}{2}^{\circ}$. El espejo divisor 330 está montado en la base 305 de manera que el borde 333 (véase Figura 5) de las superficies yace entre la porción de dispersión de ángulo alto del patrón de luz y la porción de ángulo bajo del patrón de luz. Esto es, la luz que pasa a través de la primera abertura 321 del detenedor oscuro 320 golpea la superficie 331, mientras que la luz que pasa a través de la segunda y tercera aberturas 322, 323 del detenedor oscuro golpean una superficie 332 de un elemento divisor de haces 330 (véase Figura 5). Las porciones de dispersión de alto y bajo ángulo del patrón de luz son reflejadas por lo tanto en direcciones divergentes por el espejo divisor 330. Una realización útil utiliza el espejo de dispersión de ángulo alto 331 por encima del eje óptico en un ángulo de 40.750° con respecto al eje, y el espejo 332 de dispersión de ángulo bajo por debajo del eje óptico en un ángulo de 46.250° con respecto al eje del haz.

En una realización alternativa, puede usarse un prisma con facetas en lugar del espejo divisor para separar las porciones de dispersión de alto y bajo ángulo del patrón de luz. Las Figuras 6 y 7 muestran un prisma angulado de dos facetas 360 que comprende una primera y segunda secciones 361, 363 que tienen una primera y segunda facetas 362, 364, respectivamente. El prisma con facetas 360 está montado sobre el dispositivo detector de manera que el patrón de luz es transmitido a través del prisma en la dirección de la flecha A. La porción de dispersión de ángulo alto del haz desde el detenedor oscuro 320 impacta la primera sección 361 del prisma, y la porción de ángulo bajo impacta la

ES 2 328 423 T3

segunda sección 363. Puesto que las facetas 362, 364 han rotado ángulos de las facetas, las porciones de dispersión de ángulo alto y bajo del patrón de luz son refractadas con ángulos diferentes.

El detenedor oscuro y el espejo o prisma de la invención podrían ser configurados para una resolución adicional del patrón de luz dispersa en tres, cuatro o más rangos de ángulo de dispersión. Por ejemplo, el detenedor oscuro 370 y el prisma 374 mostrados en las Figuras 8 y 9 respectivamente, están configurados para separar los patrones en tres porciones. El detenedor oscuro 370 tiene tres aberturas 371, 372, 373 localizadas en tres rangos de radio desde el centro del patrón de luz. El prisma con facetas 374 tiene tres secciones correspondientes 375, 376, 377 para refractar las porciones de haz resultantes sobre tres detectores (no mostrados).

Regresando a la Figura 3, las porciones dispersas de ángulo alto y ángulo bajo del patrón de luz pasan a través de un lente de imagen detector de dispersión sencillo 347. EL patrón es enfocado como dos imágenes, cada una sobre un detector de dispersión de ángulo alto 345 y un detector de dispersión de ángulo bajo 346. Las dos porciones del patrón de luz están separadas suficientemente por el espejo divisor 330 para formar dos imágenes lado a lado sobre los dos detectores lado a lado 345, 346. Esta disposición elimina un lente de imagen, divisor de haces y un detenedor oscuro adicionales los cuales de otra manera serían requeridos para separar las porciones dispersas de alto y bajo ángulo del patrón de luz. El lente 347 también está montado preferiblemente en la carcasa 330A. La estructura del dispositivo detector 164, utilizando el espacio maquinado con precisión en la carcasa 305 y los miembros espaciadores proporciona así un dispositivo detector posicionado con exactitud y a bajo costo.

El detector de absorción 315 y los detectores de dispersión de alto y bajo ángulo 345, 346 están montados sobre un tablero de circuito detector común 352. El uso de un tablero de circuito impreso común reduce los costos reduciendo el recuento de partes y simplificando el ensamblaje. Además, la alineación de los tres detectores, los cuales han sido hechos separadamente previamente, puede hacerse en una operación simple ajustando la posición del tablero común 352. Las posiciones relativas de los tres detectores sobre el tablero de circuito impreso común pueden ser mantenidas con suficiente exactitud para uno con respecto al otro utilizando técnicas de ensamblaje de tableros estándar PC.

Electrónica-Una vista General

La Figura 11A es un diagrama de bloque simplificado que ilustra la arquitectura electrónica 101 de una realización de la invención. En la Figura 11A, una estación de trabajo 113 está conectada a un controlador del instrumento analítico 105 y también puede estar conectada a diversos otros periféricos tales como una impresora o módem (no mostrados). La estación de trabajo 103 puede también ser conectada a controladores y estaciones de trabajo de instrumentos adicionales. Se contempla que la estación de trabajo 103 comprende un ordenador personal compatible IBM o equivalente (un sistema operativo marca WINDOWS 95 o WINDOWS NT (marcas registradas de Microsoft)) y tiene una unidad procesadora central por lo menos tan poderosa como un microprocesador tipo 486 y una memoria adecuada, un monitor a color y un teclado y ratón para uso por un operador. La estación de trabajo 103 está conectada preferiblemente a un Controlador de Instrumento Analítico 105 a través de una Ethernet 106.

EL Controlador de Instrumento Analítico 105 comprende una CPU 386 y una memoria 107 conectada a la Ethernet 106, a una memoria instantánea externa 109, a un dispositivo lector de identificación manual 104, el cual puede ser un lector de código de barras a través de un puerto RS232 176, a un puerto de analizador/muestreador RS232 110, a un bus de Red de Control de Área (CANBUS) con interfaz 112, y a un tablero de interfaz de adquisición de datos (DATAC IB) 114. El DATAC IB 114 está conectado a un tablero de adquisición de datos ("DATAC") 115 el cual procesa las señales generadas por el dispositivo óptico de la peroxidasa (Perox) 116 y el ensamblaje óptico RBC 117. Se suministra alimentación a la estación de trabajo 103, al controlador de instrumentos analíticos 105 y al DATAC 115 a partir de un circuito de suministro de corriente 200. El mezclador CANBUS 120 provee las conexiones de cable para el controlador de instrumento analítico 115 a los varios nodos, lo cual está explicado más adelante. Con referencia a las Figuras 11B y 11C, puede verse que el CANBUS conecta el Controlador de Instrumento Analítico 105 a una pluralidad de nodos. En particular, en la Figura 11B, el CANBUS está conectado al nodo de hemoglobina (nodo HGB) 122, el nodo indicador de conmutación 124 y el nodo de conmutación y presión 126. El nodo HGB 122 es parte del colorímetro HGB 121 y está conectado a una fuente de alimentación HGB y a un tablero de circuito preamplificador 123. El nodo indicador de conmutación 124 está conectado a un panel de control 125 y al dispositivo de despliegue de luz y conmutación 127. El nodo de presión y conmutación 126 está conectado al ensamblaje de enjuague universal 129, el ensamblaje de recipiente de residuos 128 y el ensamblaje 130A neumático/compresor. Se suministra corriente al mezclador CANBUS 120, y al colorímetro HGB 121, al nodo indicador de conmutación 124 y al dispositivo neumático/compresor 130A mediante el circuito de fuente de alimentación 200 de la Figura 11E.

Con referencia a la Figura 11C, el CANBUS está conectado a los nodos impulsores del motor 132, 134, 136 y 138, los cuales están conectados a la bomba de muestra RBC Óptica 133, a la bomba de porción RBC Óptica 135, a la bomba de muestra PEROX 137 y a la bomba de porción PEROX 139 respectivamente. El CANBUS también está conectado al nodo paralelo 140, el cual está conectado al dispositivo de válvula de aspiración y selección 142, al dispositivo de válvula de porción 144, al dispositivo de cámara de reacción PEROX 146 y al dispositivo de cámara de reacción BASO 148. El CANBUS también está conectado a dos Nodos Impulsores de Válvulas 150, 160. El primer Nodo Impulsor de Válvula (nodo 1) 150 está conectado a través de un mezclador 151A a los diversos componentes que comprenden el Circuito Fluido Unificado (UFC) el cual se discute en diversos sitios, incluyendo la válvula de porción de muestra 152, el dispositivo de Circuito de Flujo Unificado 153, el detector de Conductividad 154, el calentador

ES 2 328 423 T3

PEROX 155 y el calentador BASO 156. El segundo Nodo Impulsor de Válvula (nodo 2) 160 está conectado a través del mezclador 161A a diversas válvulas localizadas tanto en el dispositivo de Óptica RBC 117 y el dispositivo de óptica PEROX 116. Además, el segundo Nodo Impulsor de Válvula 160 está conectado a través del mezclador 162 a una pluralidad de válvulas en el Ensamblaje de Control Neumático 163.

La Figura 11D es un diagrama de bloque simplificado de las conexiones electrónicas para un Automuestreador 818 el cual puede estar acoplado con el citómetro de flujo de la invención. Un Tablero Microcontrolador 166 está conectado al Controlador de Instrumento Analítico 105 de la Figura 11A a través de una interfase RS232 analizador/muestreador 168. Un circuito de memoria CPU y EPROM 179 está conectado a la interfaz RS232 186, y está conectado al controlador de tiempo 172A, un circuito de supervisión de potencia 174A, una interfaz lectora de código de barras 176A que conecta el Tablero Microcontrolador 166 a un lector de código de barras 178A. El Tablero Microcontrolador 166 es conectado adicionalmente a un tablero secador de diseño particularizado 180 a través de un Puerto de Expansión ISBX 182. El tablero de secado comprende el Puerto de Expansión ISBX 182 conectado a una Interfaz RS232 de Diagnóstico 183, una Interfaz del Sensor de posición del Mecanismo de gradillas 184, un impulsor del Control del Movimiento del Mezclador por Pasos 181, un Control del Movimiento de Alimentación en Cola con Impulsor 189 y un Impulsador y Controlador del Actuador de Aire 190A. Conectado al Tablero Secador 180 está el Mecanismo de Gradillas 192A, el Mecanismo de Movimiento y Mezclador 194, el Mecanismo de Alimentación 196A, el Mecanismo de Actuador de Aire 198A y un Puerto de Diagnóstico del Muestreador 199A. Se suministra alimentación al Automuestreador 818 mediante el circuito de suministro de potencia 200 de la Figura 11E.

La Figura 11E es una realización de un circuito de fuente de alimentación 200 adecuado para su uso con el aparato de la invención. El circuito de alimentación de potencia 200 utiliza ventajosamente fuentes de alimentación de línea lo que evita el uso de fuentes de alimentación conmutadas. Las fuentes de alimentación de línea son menos costosas que las fuentes conmutadas, y genera menos ruido en el sistema. EL ruido de la fuente de alimentación puede ser mantenido en un mínimo de manera que las señales generadas por resultado del análisis óptico de las muestras de sangre no sean corrompidas por dicho ruido. La energía eléctrica de corriente alterna (A/C) viene al dispositivo de filtro RFI 202, el cual incluye fusibles F1, F2 y un conmutador interruptor principal de potencia S1, y proporciona las salidas A/C 203 para uso con los componentes de la estación de trabajo 103, tales como el ordenador y el monitor. El dispositivo RFI 202 proporciona un sistema de tierra y también proporciona protección de picos de voltaje transientes, fusibles de suministro de potencia y conmutadores de programación selectores de voltaje (no mostrados). El Conmutador de Transporte Cero 204A se utiliza para encender y apagar el sistema, y una fuente de alimentación lineal AC a DC 205 proporciona 5 voltios a 3 amperios para uso de tales componentes como la lámpara HGB, el conmutador del panel frontal y otros componentes del control de presentación. El Conmutador de Transporte Cero 204A está conectado a un convertidor de AC a DC con fuentes de alimentación 206, 207 y 208. La energía se suministra directamente desde el Conmutador de Transporte Cero 204A a un transformador de aislamiento el cual es utilizado para alimentar los módulos neumáticos 126 a través de la línea J3. La fuente de alimentación 206 suministra 24 voltios DC a 12 amperios a los ventiladores, solenoides, baños de calentamiento, secadores y motores del aparato. Los ventiladores (no mostrados) para el sistema están montados por debajo de la fuente de alimentación 200 y los demás componentes que comprenden la invención, y proporcionan así enfriamiento por aire forzado al sistema completo. La fuente de alimentación 207 suministra +/- 12 voltios DC a 1.7 amperios al muestreador, calentador y componentes de comunicación. La fuente de alimentación 207 también proporciona 5 voltios DC a 12 amperios para el muestreador y los componentes de procesamiento del sistema lógico. La fuente de alimentación 208 proporciona 5 voltios DC a 6 amperios para la lámpara óptica de peroxidasa. La fuente de alimentación 208 también suministra +/- 15 voltios DC a 15 amperios para el calorímetro HGB 121, el DATAC 115, el dispositivo de iluminación del canal de referencia y el dispositivo de Óptica RBC 117. Otros componentes, no mencionados inmediatamente más arriba, también reciben potencia del circuito de alimentación de potencia 200 según sea necesario.

El Indicador de Conmutación y el Nodo de Voltaje 124 está localizado en el Nodo de Alimentación 200 y está conectado al sistema controlador 107 (mostrado en la Figura 11A de manera que incluye una CPU y dispositivos de memoria asociados). El controlador de sistema 107 monitoriza cada fuente de alimentación a través del Nodo Indicador de Conmutación 124 para asegurarse de que los niveles de voltaje están dentro de los límites de tolerancia preestablecidos. Si se detecta un problema, puede generarse una señal de alerta para la pantalla en la estación de trabajo 103 para notificar al operador. Además, los sensores de temperatura monitorizan la temperatura del aire del Módulo de Potencia 200 y la temperatura ambiente del sistema que pueden ser presentadas en la estación de trabajo 103.

Ahora que se ha presentado una visión general de la arquitectura electrónica del aparato, siguen descripciones detalladas de ciertos componentes.

B. La Estación de Trabajo

La Figura 12 es un diagrama de bloque simplificado de los dos subsistemas principales del aparato de acuerdo con la presente invención, el Subsistema Analítico 250 y el Subsistema de Estación de Trabajo 103. La Estación de Trabajo 103 comprende un PC compatible IBM 102 que tiene un monitor a color 108 y un teclado 111, el cual está conectado a una impresora 113 y al Controlador de Instrumento Analítico 105 a través de una conexión Ethernet utilizando el protocolo TC/IP. La estación de trabajo puede tener unidades de disco flexible, disco duro y CD-ROM y un ratón. El Subsistema Analítico 250 comprende el Controlador de Instrumento Analítico 105, el Automuestreador 165 y el Tablero de Adquisición de Datos 115.

ES 2 328 423 T3

La Estación de Trabajo 103 contiene software para iniciar la prueba de muestras de sangre, procesar los datos de prueba resultantes y presentar gráficamente los resultados. También puede estar acoplada con una red de comunicaciones e interacciones de trabajo. El software para habilitar los circuitos electrónicos y los dispositivos electromecánicos del submódulo 250 para analizar las muestras y generar los datos de las pruebas para ser procesados, puede ser descargado de la estación de trabajo 103.

Con respecto al submódulo analítico 250, es una colección de dispositivos y software que juntos controlan y monitorizan los instrumentos hidráulicos, el muestreador 818 y se comunican con una estación de trabajo del instrumento 103. EL controlador 105 ejecuta una rutina de software por ejemplo en un procesador Intel 386 ex. La arquitectura también incluye una Ethernet y una red de área de control (CAN) como tarjetas, un bus PC 104, un tablero DATAC 115 y el "NUCLEUS PLUS" RTOS, el cual es disponible de Accelerated Technology Inc. Un mecanismo de acoplamiento "suelto" es empleado en la arquitectura del software del submódulo analítico para proveer una mayor mantenibilidad, portabilidad y extensibilidad. Mecanismos IPC son los únicos acoplamientos entre los módulos. En general, los procesos bloquearán la espera para entradas. Esta entrada puede venir del CANBUS, del automuestreador 818, de la estación de trabajo 103, del lector de código de barras 178, 104, o de la expiración de temporizadores internos.

La estación 103 no forma parte de la presente invención. Sin embargo puede ser usada con la presente invención para proporcionar mayor flexibilidad al usuario y habilitar la utilidad del instrumento de hematología clínica descrito aquí. Por ejemplo, alguna de las funciones convencionales que puede residir en el controlador de sistema 105, por ejemplo, funciones de reinicio, y responder a las selecciones de entrada del operador sobre el panel de control de instrumentos 125 (véase Figura 11B) para utilizar una o una serie de pruebas, puede ser cargado a la estación de trabajo para minimizar la congestión computacional en el controlador analítico 105 CPU 107. Así, la estación de trabajo 103 puede ser una máquina más poderosa, tal como una CPU 486 DX 66MHz o una CPU clase Pentium. En este contexto la estación de trabajo PC 103 puede ser configurada para ejecutar un procedimiento (de arranque) que lanza todos los procesos críticos del sistema requeridos, inicializa los atributos del sistema claves, presenta los principales menús del sistema en la pantalla de la estación de trabajo (evitando así la necesidad de una pantalla dedicada al controlador del sistema 105) proporciona un cierre limpio del sistema, permite que haya capacidad para configurar la inicialización del sistema en términos de: (i) operación en línea (conectada a un instrumento) o fuera de línea (por ejemplo, operación sobre los datos en un disco); (ii) seleccionar los módulos críticos del sistema para lanzar y arrancar; y (iii) seleccionar otros módulos para lanzar en el arranque.

La estación de trabajo también lleva a cabo todo el procesamiento requerido sobre los datos digitales básicos recibidos del controlador del instrumento analítico 105 DATAC 115, y completa todos los análisis de datos requeridos, determinados por el modo analítico de la muestra, por ejemplo CBC, CBC/DIFF, etc. Así, la estación de trabajo 103 almacena, preferiblemente en forma comprimida, los datos primarios tal como fueron recibidos, emite los resultados analíticos hacia un mecanismo de almacenamiento "de resultados" (memoria, disco flexible, impresión en papel) y emite los resultados analíticos hacia una pantalla de recorrido (despliegue visual). Preferiblemente, la estación de trabajo también contiene software para el procesamiento del manejo de datos para operar sobre la post-adquisición de los datos adquiridos.

Otra función que puede llevar a cabo la estación de trabajo 103 es cómo un punto de arbitraje central y de emisión de mensajes al submódulo analítico 250. Maneja la emisión de mensajes al submódulo 25 según se requiera para otras aplicaciones/procesos y recibe de nuevo el estatus del submódulo 250. Tal estación de trabajo 103 puede conectarse al submódulo 250 mediante dos "conectores" unidireccionales uno para la emisión de mensajes de control y el otro para recepción de mensajes del estatus y de error.

Con respecto a las listas de trabajo, a las órdenes de trabajo y al control del recorrido de las pruebas de muestras, la estación de trabajo 103 puede ser responsable para asegurar que la selectividad (o más correctamente el modo analítico) y la información de encabezamiento (ID, fecha, hora, tipo de muestra, especie, etc.) son seleccionados en una base muestra a muestra según sea requerido por el usuario. Puede localizar la información requerida desde una lista de trabajo definida por el usuario (si está activa una), o una pantalla de interrupción del usuario del control de recorrido (si está activa y contiene la información requerida), o desde una definición por sistema. Así, la estación de trabajo puede recibir una notificación de que una muestra va a ser procesada y reaccionar a esto emitiendo el modo analítico requerido y la información de encabezamiento de la fuente pertinente; cuando se avanza en un modo de lectura de código de barras (a través del lector manual IDEE 104 o a través del lector de código de barras del Automuestreador), reciben los datos de los códigos de barra y actualizan la pantalla de control de recorrido de acuerdo a ello; y cuando se avanza en un modo de lista de trabajo, para emitir los datos de las muestras pertinentes tal como fueron recibidos de la base de datos de la lista de trabajo hacia el submódulo analítico 250 y para emitir esta misma información a la interfaz del usuario de control de avance.

En el inicio de una serie de pruebas tal como se inician mediante la estación de trabajo 103, la CPU 107 del sistema genera los comandos de los diversos nodos para adquirir los datos primarios de los glóbulos rojos (RBC) y las plaquetas (PLT) (colectivamente, RBC/PLT), reticulocitos (RETIC), Hemoglobina (HGB), peroxidasa (PEROX) y canales de Basófilos (BASO).

A medida que los datos de RBC/PLT y de hemoglobina son adquiridos son convertidos de forma análoga a digital y cargados en un regulador del sistema CPU 107. Los datos digitalizados primarios son revisados en cuanto a su validez, y si son válidos, transferidos a la estación de trabajo 103 para su procesamiento. Al final del período de adquisición

de datos, los datos acumulados de RBC/PLT y HGB son analizados por la estación de trabajo mediante el programa de análisis de RBC/PLT, hemoglobina para calcular los parámetros de RBC y las plaquetas PLT y los parámetros de hemoglobina HGB, y para generar los umbrales y gráficas del citograma RBC y las gráficas para el volumen RBC y los histogramas PLT.

De la misma forma, al final del período de adquisición de datos de perox, los datos perox válidos son transferidos a la estación de trabajo y analizados en la estación de trabajo por el programa de análisis de glóbulos blancos (WBC) para calcular los parámetros de WBC, y para generar los umbrales y gráficos del citograma PEROX. Los datos del canal de Basófilos transmitidos a la estación de trabajo son analizados después de los datos del canal de peroxidasa por el programa de análisis de WBC. Como en los otros dos canales, los datos de Basófilo son calculados y reportados. También se calcula y reporta el Índice de Loburalidad, y se generan los umbrales y gráficas para el citograma Baso/Loburalidad. Las muestras de reticulocitos también son analizadas automáticamente después de ser transmitidos a la estación de trabajo. A medida que los datos de los reticulocitos son adquiridos, son convertidos de la forma análoga a la digital y cargados en un regulador, y si se determinan como válidos, son transmitidos a la estación de trabajo y almacenados. Al final del período de adquisición de datos, los datos de los reticulocitos transmitidos a la estación de trabajo son analizados por el programa de análisis RETIC para generar histogramas, citogramas y umbrales, los cuales son usados para determinar el porcentaje de reticulocitos.

El monitor a color 108 utilizado por el sistema acepta datos de pantalla de la estación de trabajo 103. La impresora 113 es capaz de imprimir datos de selección y gráficas, por ejemplo, resultados de las pruebas, datos estadísticos, y gráficas (citogramas, histogramas) preferiblemente en colores múltiples.

Debe entenderse que las funciones de la estación de trabajo podrían estar integradas en el controlador del sistema 105, aunque no se cree que sea deseable dado el estado actual de la tecnología y potencia de procesamiento de datos.

Electrónica-El Tablero de Adquisición de Datos

El tablero 115 DATAC mostrado en la Figura 11A procesa las señales generadas desde las pruebas de dispersión de luz citométricas de flujo para medir el conteo de glóbulos rojos, volumen y contenido de hemoglobina, conteo de plaquetas y volumen. Como se explica brevemente más abajo, los volúmenes celulares y los contenidos de hemoglobina son determinados utilizando técnicas de dispersión de luz de alto y bajo ángulo. Las señales generadas a partir de tales pruebas son procesadas y luego pueden ser presentadas en una pantalla de monitor de la estación de trabajo 103 para su revisión por parte de un operador, o empresas en una impresora.

En particular, los datos son recogidos por el DATAC 115 para la ganancia baja de ángulo bajo, la ganancia baja de ángulo alto, y las señales de absorción para cada una de un gran número de células que comprenden el conjunto de la muestra. Un citograma de reticulocitos antes de la corrección de la pseudoabsorción se genera utilizando la dispersión de ángulo alto y los datos de absorción. Un citograma de RBC es generado usando los datos de dispersión de ángulo alto y de dispersión de ángulo bajo.

El Volumen (V) y la Concentración de Hemoglobina (HC) son calculados entonces célula a célula utilizando los datos de dispersión de ángulo bajo y de dispersión de ángulo alto. Los valores encontrados para V y HC son utilizados para calcular la pseudoabsorción para cada célula. Los nuevos datos de células son utilizados para regenerar el citograma de reticulocitos.

El umbral de reticulocitos, el umbral de coincidencias superior y el umbral de plaquetas inferior son calculados utilizando histogramas de ángulo alto y absorción. Los RBC, reticulocitos y otros son separados utilizando definiciones de software y umbral.

El sistema típicamente reporta solamente el porcentaje de reticulocitos. El recuento absoluto de reticulocitos es encontrado comparando los números de la muestra IDEE (por ejemplo, código de barras) y multiplicando el recuento de porcentaje de reticulocitos por el recuento de RBC encontrado en los resultados de autocitoquímica. Estos cálculos son llevados a cabo por la estación de trabajo 103 con base en los datos provistos por DATAC 115.

La Figura 13 es un diagrama del bloque simplificado de las conexiones de entrada y salida del DATAC 115 de la invención. En particular, el DATAC 115 recibe los datos de las pruebas sanguíneas en forma de señales análogas tanto del dispositivo de Óptica de Peroxidasa 116 como del dispositivo de Óptica RBC 117. Estas señales análogas son recibidas en la DATAC 115, donde, cuando es apropiado, son condicionados, amplificados, digitalizados y alimentados en un regulador para la recolección de datos.

La DATAC 115 está conectada al tablero de interfaz de adquisición de datos ("DATAC IB") 114 del controlador de instrumento analítico 105 a través de un cable de cinta de 50 pin. El DATAC IB 114 tiene un bus paralelo PC/104 que es compatible con la arquitectura del sistema PC/AT y es mapeado en el espacio de dirección estándar DOS I/O (OH-03FFH). Dieciséis líneas de datos bidireccionales, siete líneas de dirección y líneas I/O Read, I/O Write y Reset son provistas entre el tablero DATAC 115 y el DATAC IB 114. La rata de transferencia típica para pasar información digital de las células al Sistema CPU 107 a través del DATAC IB PC/114 como bus paralelo es 80K bytes por segundo.

El DATAC 115 lleva a cabo la amplificación de la señal, el procesamiento análogo y digital y la prueba o funciones diagnósticas. El DATAC 115 está incorporado preferiblemente en un tablero que utiliza circuitos híbridos y disposiciones de puertos programables de campo (FPGAs) lo que convierte las entradas de señales análogas en salidas digitales para un procesamiento posterior. Tales circuitos reducen el tamaño del tablero combinando funciones de circuito de control digital discretas en bloques de componentes sencillos. Además, se reducen los requerimientos de cableado, y se proporcionan bloques comprobables modulares y puertos de inyección de prueba.

La Figura 14 es un diagrama de bloque simplificado de una porción de los circuitos del DATAC 115 que se usa para procesar las señales y proporcionar salidas relativas con las pruebas sanguíneas RBC/RETIC y BASO llevadas a cabo por el aparato. Un banco óptico 117 proporciona señales de prueba sanguíneas análogas a partir del diodo de láser 131 (no mostrado en la Figura 14) en cuatro canales. Los pulsos de señal proporcionados por los cuatro canales son, respectivamente, una señal de referencia de Absorción (AR) (Canal 4), una Señal de Ángulo de Dispersión Bajo (SLA) (Canal 2), una Señal de Ángulo de Dispersión Alto (SHA) (Canal 1), y una señal de Absorción RETIC (RA) (Canal 3). Los circuitos demarcados por la línea punteada 1300 procesan las señales análogas de los cuatro canales para producir los resultados de los análisis de sangre RBC y RETIC. Las señales análogas, las cuales son señales de baja ganancia, tal como son discutidas más abajo, son introducidas en amplificadores 1302, luego en circuitos híbridos 1304, comparadores 1306 y FPGA 1308 para el procesamiento de los análisis de sangre RBC/RETIC. Los circuitos híbridos 1304 incluyen circuitos divisores análogos, circuitos de control de ganancia análogos, amplificadores de ganancia variable, amplificadores de restauración de DC y circuitos detectores de picos. El circuito de control de ganancia análogo es usado en parte para anular variaciones en energía de la fuente de iluminación del canal óptico de forma radiométrica. Debe entenderse que los híbridos 1304 pueden incluir realmente el comparador 1306 (mostrado separadamente en la Figura 14 por claridad) y llevar a cabo la conversión digital del análogo pico-detectado señalizado bajo el control del FPGA 1308 y en respuesta al generador de rampa 1312, como se describe en más detalle a continuación. El FPGA 1308 incluye un circuito secuenciador lógico, un circuito analizador de altura de pulsos y un circuito de lógica de control para calcular las variables tales como el tiempo muerto de célula y el recuento válido de células. Algunos antecedentes generales sobre las pruebas sanguíneas de glóbulos rojos (RBC) y de reticulocitos (RETIC) siguen inmediatamente más abajo.

Los reticulocitos son glóbulos rojos inmaduros que aún contienen ARN. Son frecuentemente más grandes que los glóbulos rojos maduros (RBC). En la presente invención, las muestras de reticulocitos son tratadas químicamente con un reactivo en línea en un canal RBC. El reactivo de reticulocito volumétricamente rodea todos los RBC y luego tiñe el ARN en los reticulocitos. Véase en general la patente de los Estados Unidos 5,350,695 (Colella et al.) la cual describe un reactivo adecuado y una metodología que permite la incubación el línea y que se incorpora aquí como referencia. Los reticulocitos son determinados en dos fases. La fase 1 se hace midiendo la absorción de la luz de las células y la fase dos se hace por un software que discrimina entre los RBCs y los reticulocitos.

Los RBCs y los reticulocitos que pasan a través de la celda de flujo 110 (no mostrada en la Figura 14), dispersan la luz con ángulos bajos y altos, y los reticulocitos teñidos también absorben un porcentaje de la luz. Las señales de luz dispersas son detectadas por fotodiodos sobre un tablero de circuito impreso sencillo. El porcentaje de luz absorbida, y la luz dispersa son demasiado grandes en ángulo para que la óptica los colecte (seudoabsorción) y son detectados por el fotodiodo de Absorción RETIC según se describe en diferentes lugares.

Con referencia de nuevo a la Figura 14, la amplitud de señal del canal de ganancia baja del ángulo de dispersión bajo (canal 2) debe ser mayor que 0.6 voltios para ser considerado como una célula válida. Si la señal del canal 2 de baja ganancia de ángulo bajo satisface los primeros criterios para una célula válida, es revisado de nuevo en el circuito 308 FPGA para determinar si la anchura de pulso está entre 2-80 microsegundos. Un generador de rampa 1312 proporciona una señal de rampa, como parte del proceso de conversión digital, durante 10 microsegundos para convertir simultáneamente las señales detectadas de cuatro picos. Si la anchura de pico está dentro de los límites especificados, y el primer criterio también es verdadero, entonces la señal es clasificada como una señal de células válida y las señales análogas resultantes producidas por los canales 1, 2, 3 y 4 para la misma interacción célula-haz de láser son convertidas en palabras digitales y almacenadas en reguladores FIFO 1310. Un circuito lógico de control 1314 controla la entrega de datos desde la FIFO 1310 al controlador del instrumento analítico 105 a través del DATAC IB 114 (véase la Figura 11A). El circuito 1318 de ajuste de la fuente de luz proporciona una ganancia constante para establecer el denominador del divisor análogo dentro de los híbridos 1304 de manera que cualquier cambio en la fuente de luz es experimentado de manera equivalente por el numerador y el denominador de los divisores híbridos, y por lo tanto proporciona una señal de pulso de célula normal desde los divisores. De manera más general, proporciona una definición computarizada del voltaje de control de la ganancia automático a los híbridos 1304. Es uno de los logros de la presente invención que el uso de potenciómetros y otros dispositivos que requieren ajuste manual para la calibración de la electrónica, que son usados en los instrumentos de la técnica anterior, se evite aquí.

Durante el período de prueba RBC/RETIC, un programa de ordenador lleva a cabo la corrección de coincidencia para pulir y transformar los datos del citograma en volumen RBC e histogramas de concentración de hemoglobina. Los datos de ganancia alta, de ángulo alto, son utilizados para formar un histograma de volumen de plaquetas. Los histogramas son utilizados para calcular los parámetros de tamaño celular. La proporción RBC/RETIC, junto con el tiempo muerto y los recuentos de células válidos, son utilizados para calcular el recuento de porcentaje RETIC y los índices RETIC. Después de que las señales de prueba son procesadas, un operador puede ver todos los resultados de las pruebas sanguíneas en el monitor de la estación de trabajo 103.

La Figura 14 también describe la señal de prueba de sangre BASO en cuanto a su circuito de adquisición, el cual procesa las señales de los canales 1 y 2. La separación del citograma baso-loburalidad en los distintos agrupamientos se lleva a cabo mediante un software y umbrales fijos. Los basófilos son relativamente grandes y dispersan más luz en dirección del detector de dispersión de ángulo bajo. El polimorfonuclear (PMN) se separa de las células mononucleares (MN) dispersando más luz en la dirección del detector de dispersión de ángulo alto. La proporción de PMNs y MNs es utilizada en el índice de loburalidad (LI). En particular, las señales SHA y SLA son introducidas en sus circuitos híbridos respectivos 1304, y luego en los comparadores 1306 y FPGA 1308 como se describió previamente, pero se usan en este caso para el procesamiento BASO. Los datos de los otros canales 3 y 4 no son usados en la determinación de BASO. Una señal de alimentación de FPGA 1308 a través del generador de rampa 1312 es utilizada por los comparadores 1306 para la digitalización. La amplitud de señal del SHA, la señal de ganancia de ángulo de dispersión alto (canal 1), debe ser mayor de 0.6 voltios para ser considerada como una célula válida. Si la señal de SHA del canal 1 satisface los primeros criterios para una célula válida, se revisa de nuevo en FPGA 1308 para determinar si la anchura de pulso está entre 2-80 Tsegundos. Si la anchura de pulso está dentro de los límites especificados, y la amplitud es mayor de 0.6 voltios, entonces la señal es clasificada como una señal de célula válida y las señales análogas son detectadas en cuanto a sus picos y convertidas en palabras digitales y almacenadas en los correspondientes reguladores FIFO 1310.

El circuito lógico de control 1314 controla la entrega de datos de los FIFO 1310 al controlador del instrumento analítico 105 a través de L DATAC IB 114. Los datos recogidos de los detectores de ángulo bajo y alto, son usados entonces para formar un citograma, el cual puede ser visto por un operador en la estación de trabajo 103. Preferiblemente, los circuitos de adquisición de señal BASO están sobre el mismo tablero de circuito impreso que los circuitos RBC/RETIC 1300. Sin embargo también podría usarse un tablero de circuitos separado con un conjunto paralelo de circuitos híbrido y FPGA.

Con referencia a la Figura 16, se muestra un dibujo esquemático funcional de la sección de entrada de DATAC 115 que incluye los híbridos 1304 de la Figura 14. Cada canal de entrada está provisto de un circuito de control de ganancia automático 304b el cual típicamente lleva a cabo una operación de división en la señal análoga. La magnitud de la función de división es controlada por un circuito de control de ganancia maestro 304a. Otros circuitos de control de ganancia también pueden ser usados. Los conmutadores análogos 302 son utilizados para controlar la sección y dirección de las cuatro señales de entrada de ganancia baja posibles a través de DATAC 115 para derivar las diferentes señales análogas de salida que van a ser ingresadas en los cuatro comparadores 1306, como sigue: la señal análoga RBC o BASO de dispersión de ángulo alto al comparador 306a, la señal análoga de plaquetas al comparador 306b, la señal análoga RBC o BASO de dispersión de ángulo bajo al comparador 306c, y la señal análoga RETIC al comparador 306d. Aunque no se muestre en las Figuras 14 o 16, se usa un circuito de restauración de voltaje DC para cada uno de las señales análogas acopladas a.c., preferiblemente en la entrada de los comparadores 1306.

Los circuitos de sustracción 302d son usados para derivar la señal RETIC utilizando técnicas de sustracción diferencial convencional, como es bien conocido. El conmutador análogo 302c es usado para seleccionar el paso de una de las señales de alta ganancia de ángulo bajo de la señal RETIC a través del circuito divisor correspondiente 304b.

El circuito de control generador de pruebas 301a es utilizado para operar el circuito generador de prueba 301b, el cual produce señales análogas válidas predeterminadas hacia las entradas del DATAC 115 (pasando solamente los fotodetectores), para ejecutar pruebas de diagnóstico y de detección de problemas en el equipo de procesamiento de señales y adquisición de datos. Esta inyección de señal de prueba sobre el tablero utiliza anchura de pulso, altura de pulso y señales de ciclo obligado conocidas para probar la integridad del sistema y las malfunciones del diagnóstico, así como para calibrar el instrumento automáticamente. Por ejemplo, el sistema controlador 105 o la estación de trabajo 103 pueden ser programados para llevar a cabo revisiones de mantenimiento en la electrónica a tiempos o intervalos de tiempo particulares, por ejemplo, inicio o restablecimiento, para actuar sobre el circuito control generador de prueba 301a y conmutadores análogos apropiados para verificar una operación apropiada. Preferiblemente, también puede ser activado "manualmente", por ejemplo, durante una inspección de servicio de campo o una iniciación de operador. En este aspecto, la amplitud de señal de prueba puede ser utilizada para llevar a cabo una prueba no saturada de todos los componentes análogos del sistema. Adicionalmente, la señalización de las señales de prueba permite la digitalización, recuento y presentación de pares de pulsos en un monitor. El sistema de prueba está inhabilitado durante la operación normal.

55 *Electrónica-Impulsor de Enlace y Arquitectura del Circuito de detección RBC*

Con referencia a la Figura 19, la estructura de circuitos para controlar la operación del diodo de láser 131 y detectar las salidas ópticas provistas desde el dispositivo óptico 117 de glóbulos rojos ("RBC") se ilustra. Las señales ópticas son ilustradas por líneas dobles y las conexiones eléctricas son ilustradas de manera convencional por líneas sencillas. Como se ilustra en la Figura 19, la salida del diodo de láser 131 pasa dentro y a través de un dispositivo de óptica RBC 117 y se traduce en cuatro señales que salen del banco, tal como se describe más específicamente en diversos lugares durante esta especificación. Las cuatro señales ópticas son la referencia de absorción AR, la cual se obtiene corriente arriba de la celda de flujo de muestra 110, y la SLA de dispersión de ángulo bajo, la SHA de dispersión de ángulo alto, y la absorción de reticulocitos ("RETICS") RA, que se obtiene corriente debajo de la celda de flujo 110. Cada una de estas señales ópticas es detectada separadamente por un fotodetector, representado como los fotodiodos 224, 346, 345 y 315, respectivamente. Cada fotodetector es preferiblemente un detector de diodos de pasador de luz a corriente, por ejemplo, un fotodiodo de silicio de pasador Hamamatsu Modelo 51223-01 (o 618-6081-01), o un equivalente. Cada uno de estos diodos detectores está acoplado a través de un preamplificador de ganancia baja 410, en un sistema de

ES 2 328 423 T3

configuración de amplificador activo y filtrado, invertido, y regulado por amplificadores de ganancia baja respectivos 420. La salida de cada uno de los amplificadores 420 es consecuentemente una señal electrónica de ganancia baja. Estas cuatro salidas eléctricas se pasan respectivamente a lo largo de cables relativamente largos, aproximadamente de 2 pies de longitud, y que entran al DATAC 115 para su uso en el análisis de la muestra sanguínea bajo examen.

Visto que un objetivo de la presente invención es mejorar la construcción y la facilidad de servicio, los tres diodos del detector 346, 345 y 315, junto con sus respectivos amplificadores 410 y 420, están montados sobre un tablero de circuito impreso sencillo 352 teniendo los diodos del detector dispuestos de una manera prealineada fija con respecto al eje del haz en las tres señales ópticas SLA, SHA y RA. Esto evita el problema de alinear tres tableros de circuitos separados, como se hacía en los dispositivos de la técnica anterior. También es ventajoso porque reduce el conteo de partes, simplifica la interconexión del tablero de circuitos al chasis de la máquina, permite el uso de componentes discretos múltiples más económicos integrados en paquetes de circuitos, y reduce los requerimientos de espacio, cableado y consumo de energía.

Debido a que la señal óptica de referencia de absorción ARS obtenida corriente arriba de la celda de flujo 110 y el otro extremo del dispositivo óptico RBC 117, es más conveniente localizar el detector 224 y su preamplificador 410 sobre un tablero de circuito impreso separado 227, montado directamente a la base del dispositivo de óptica. Sin embargo, como una alternativa, es posible montar el detector 224 y su amplificador 410 sobre un tablero de circuito impreso 352 y utilizar una fibra óptica o espejos (no mostrados) para conducir la señal óptica AR al detector 224. En efecto, las fibras ópticas podrían ser utilizadas para acoplar la luz desde cada una de las entradas ópticas a los fotodetectores de diodos de pasador convenientemente montados sobre un tablero de circuito impreso común.

Otra ventaja de la presente invención es la omisión de amplificadores de alta ganancia en los circuitos del detector (tableros 227 y 352) de manera tal que solamente pasan señales electrónicas de ganancia relativamente baja a lo largo de cualquier longitud de circuito significativa a los amplificadores de ganancia alta. Esta estructura evita una interferencia entrecruzada, la cual fue un problema significativo en los dispositivos de la técnica anterior, los cuales tenían señales de alta ganancia transmitidos por cables relativamente largos desde los circuitos del detector al tablero procesador de la señal. También ayuda a obtener un ancho de banda más alto para la electrónica.

Con referencia ahora a las Figuras 19 y 20, una realización preferida de los amplificadores 410 y 420 se ilustra para el circuito de detección de dispersión de ángulo bajo (canal 2). En esta realización, el amplificador 410 comprende dos amplificadores operacionales 411 y 412. El amplificador 411 es preferiblemente un amplificador operacional tipo 356 configurado como un seguidor de voltaje para el fotodiodo 346, que tiene una ganancia unitaria. El fotodiodo 346 es conectado en serie con un capacitor 417, entre la salida y la entrada no inversora del amplificador 411. El capacitor 417 es, por ejemplo, un capacitor 22Tf. Un resistor 418 está conectado entre una fuente de +15 voltios y la unión entre el detector 346 y el capacitor 417. El resistor 418 es preferiblemente 80.6 KA. El amplificador 412 es preferiblemente un amplificador operacional modelo 357 que tiene la entrada inversora conectada al ánodo del detector 346 y la entrada no inversora conectada a tierra. El amplificador 412 tiene un circuito de retroalimentación que incluye un capacitor 413 y un resistor 414 conectados en paralelo. El capacitor 413 es preferiblemente de 1.2 picrofaradios y el resistor 414 es preferiblemente 301 KA.

La salida del amplificador 412 pasa a través de una red de filtros RC (no mostrada en la Figura 19) a la entrada inversora del amplificador 420, ilustrado en la Figura 20 como el amplificador 421. El filtro RC incluye resistores 422 y 423 y capacitor 424, con valores preferiblemente de 1 KA, 1.87 KA y 10 pf, respectivamente.

El amplificador 421 es preferiblemente un amplificador operacional modelo 357 y tiene un circuito de retroalimentación que incluye un capacitor 427 en paralelo con dos resistores en serie 428 y 429. El capacitor 427 es preferiblemente de 1.2 pf, y los resistores 428 y 429 son cada uno de 20 KA. La salida del amplificador 421 pasa entonces a través de un resistor de 100 A 430, el cual proporciona la señal de salida de dispersión de ángulo bajo eléctrica, la cual pasa al DATAC 115. Esta señal de salida puede pasar a lo largo de un cable por una distancia de aproximadamente 2 pies, sin sufrir ninguna degradación significativa debida a la interferencia de otras señales en el instrumento. Cada uno de los amplificadores 411, 412 y 421 está provisto con voltajes de desviación de +- 15 voltios, los cuales también están acoplados a tierra a través de capacitores de 0.1 Tf 431 tal como se ilustra en la Figura 20.

Los circuitos para detectar la señal de ángulo de dispersión alto difieren de los circuitos detectores para ángulo de dispersión bajo solamente en que hay sólo un resistor de 20 KA en el circuito de retroalimentación del amplificador 420.

Los circuitos para detectar las señales de absorción y de referencia AR y RA son los mismos que en el circuito para el circuito de detección de dispersión de ángulo alto excepto que el suministro de +15 voltios acoplado con el seguidor de voltaje amplificador es cambiado a -15 voltios, se invierte la polaridad del fotodiodo de pasador, y la red de filtros RC entre los amplificadores 411 y 412 es remplazada con una red de resistencia variable RC de tal manera que, con referencia a la Figura 21B, el capacitor 424 es remplazado con un capacitor de 1.0 pf, un resistor 422 es remplazado con un resistor de 10 KA, y el resistor 423 es remplazado con un potenciómetro de 50 KA. La diferencia en la polaridad del suministro de voltaje tiene que ver con el hecho de la absorción del campo oscuro detectable para la dispersión de ángulo bajo y alto, mientras que los detectores de absorción y referencia detectan la absorción de campo brillante (luz). El potenciómetro de 50 KA se utiliza para proporcionar una ganancia variable al preamplificador 420 para las señales de absorción de campo brillante.

ES 2 328 423 T3

La estructura de los circuitos de detección es para proveer una salida de pulso alto correspondiente a la detección de una partícula, de tal manera que tal dispersión de ángulo bajo y alto proporciona un pulso positivo que va desde 0.5 a 1.5 voltios en forma de amplitud de pico, y una anchura de pulso de señal de, por ejemplo, 10 microsegundos (asumiendo un flujo nominal de células a través de la celda de flujos 110 a una rata de aproximadamente 2 metros por segundo). En contraste, la referencia de absorción y la absorción RETIC tienen una ganancia ajustable para producir pulsos de avance positivo de aproximadamente 1.5 voltios de amplitud de pico a una anchura de pulso nominal de 5-7 tsegundos.

Un circuito para conducir un diodo de láser 131 representado en la Figura 19 como el tablero 140 se muestra en detalle en la Figura 21. El diodo de láser 131 tiene una terminal T_1 la cual está conectada al regreso a tierra común, una terminal de salida de corriente T_2 , y una terminal de salida de corriente de conducción T_3 . El circuito conductor está conectado entre las terminales T_2 y T_3 . Un diodo de láser adecuado 131 es el Toshiba Modelo No. TOLD9225 (S).

El circuito conductor de diodo de láser incluye el amplificador operacional 441, un transistor 442, una fuente regulada de -5 voltios 443, y suministros de voltaje de referencia 445 de +2.4 voltios, y de voltaje de referencia +-15 voltios. El amplificador 441 es preferiblemente un modelo 356 de amplificador operacional que tiene en su entrada inversora la suma de tres señales: primero, una señal de la terminal T_2 del diodo de láser LD que pasa a través de un resistor 444, un resistor de 200 ohm; segundo, una señal de retroalimentación desde la salida del amplificador 441; y tercero, una señal desde un voltaje de referencia 445 que pasa a través de un potenciómetro 446. Preferiblemente el potenciómetro 446 proporciona un rango de resistencia de 300 A hasta 600 A, y el voltaje de referencia 445 es +2.4 voltios DC. La entrada no inversora del amplificador 441 está conectada a tierra.

La salida del amplificador 441 es la entrada a la base del transistor 442 que es preferiblemente un modelo de transistor 2222A. El colector del transistor 442 está acoplado a la terminal T_3 de salida de conducción de corriente del diodo de láser 131 a través de un resistor 447 10A. El voltaje V_{CM} percibido a través del resistor 440 es un voltaje que es proporcional a la corriente de conducción del diodo de láser I_L . El emisor del transistor 442 está acoplado a la entrada inversora del amplificador 441 a través de un circuito de temporización, preferiblemente una red R-C incluyendo el capacitor 448 y el resistor 449 conectados en paralelo. El circuito de temporización proporciona al amplificador un tiempo de respuesta rápido, por ejemplo, un máximo de un microsegundo. Este tiempo de respuesta corresponde a una anchura de banda mínima de por lo menos 350 Khz de manera que se reduzca la sensibilidad de los parámetros del canal RCB con respecto a la velocidad de flujo de la porción en la celda de flujo y para proveer un incremento en las capacidades de muestreo. En una realización preferida, los valores del capacitor 448 y del resistor 449 se seleccionan para que sean 100 pf y 568 A, respectivamente.

El emisor del transistor 442 también está conectado a una fuente de voltaje de conducción 443 de -5 voltios a través de un resistor 450. El resistor 450 es, por ejemplo, de 10A. Los resistores utilizados en el circuito son preferiblemente resistores bien coincidentes, técnicamente controlados con un límite de exactitud de 1%.

De acuerdo con la presente invención, la salida de potencia del diodo de láser 131 puede ser controlada fácilmente variando el potenciómetro 446 para ajustar la corriente del diodo de láser I_L . Como se anotó, la corriente del diodo I_L está monitorizada por el seguimiento que se hace al voltaje V_{CM} a través del resistor 447 en el colector del transistor 442. La corriente del diodo es controlada entonces por el transistor 442, cuya salida es retroalimentada invirtiendo la entrada del amplificador 441. Ventajosamente, puesto que el transistor 442 está en el circuito de retroalimentación del amplificador operacional 441, opera de manera independiente de las variaciones del componente del circuito conductor y es controlado por la salida del amplificador operacional.

Con respecto a los diseños de la técnica anterior conocidos, el circuito conductor del diodo de láser de la presente invención proporciona una longevidad mejorada (como se discute más abajo) y un tiempo de respuesta (ancho de banda), a saber un control más rápido sobre la operación del láser. Ventajosamente, el circuito conductor de láser 149 también utiliza un mínimo número de partes y proporciona una operación extremadamente estable en un modo lineal. Como resultado, sustancialmente no hay saturación o una operación no lineal del transistor 442. El circuito conductor también proporciona un control de balance mejorado porque opera en un modo lineal fijo, y proporciona un control del ancho de banda seleccionado el tiempo constante de los valores del resistor 449 y del capacitor 448 de la red RC en el circuito de retroalimentación. Esto resulta en un potencial de tránsito de muestras mayor.

El circuito conductor del láser de diodo 149 y el diodo de láser 131 pueden ser montados ventajosamente sobre un tablero de circuito impreso sencillo, el cual proporciona tres funciones básicas. Una es proporcionar una corriente de estado equilibrado para conducir el diodo de láser 131. Una segunda función es generar un circuito de retroalimentación dinámico para mantener el diodo de láser 131 en un modo de potencia constante. La tercera función es detectar, e indicar, el estado del límite superior de la corriente del diodo láser I_L monitorizando un voltaje V_{CM} representativo de la corriente I_L preferiblemente, se proporcionan ajustes sobre el tablero de circuito impreso 149 para definir la corriente de conducción del diodo de láser I_L ajustando el potenciómetro 446, y un potenciómetro similar (no mostrado en la Figura 21) para definir el umbral para el límite superior de la corriente de conducción I_L para su uso en la monitorización del voltaje (no mostrado en la Figura 19). Aunque un potenciómetro ajustable manualmente 446 es mostrado como un dispositivo a manera de ejemplo, podría usarse también un dispositivo de resistencia variable controlado digitalmente de manera que la resistencia pueda ser controlada por un microprocesador que ejecuta instrucciones de software ade-

ES 2 328 423 T3

cuadas. Ventajosamente, el circuito ilustrado en la Figura 21 puede ser construido utilizando componentes en montaje de superficie y un potenciómetro instalado en un lado de un tablero de circuito impreso de 1.5" x 1.5".

Considerando las Figuras 21 y 22, el circuito conductor de láser y sus fuentes de alimentación operan de una manera que protejan el diodo de láser 131 del encendido durante los transientes de corriente. De acuerdo con ello, la fuente de voltaje de conducción del diodo de láser 443 está provista con un tiempo de retraso de encendido y de arranque de, por ejemplo, 0.5 a 1.0 segundos con respecto a los demás voltajes de alimentación que alimentan el circuito conductor del diodo, esto es, las fuentes de +15, -15 y +2.4 voltios. Tal operación mejora la longevidad del diodo de láser 131.

Con referencia a la Figura 22, el voltaje de referencia 443 de -5 voltios de retraso del encendido y arranque se obtiene utilizando un circuito de conversión acoplado a las fuentes de alimentación de +15 y -15 voltios. Este circuito de conversión incluye un circuito de arranque suave 452, un circuito de filtro 453, un regulador de 5 voltios 454 y un circuito de filtro 455. La salida del circuito de filtro 455 es la fuente de alimentación 443 de -5 voltios la cual está retrasada en encendido y arranque suave. El retraso en encendido es establecido típicamente a 0.5 hasta 1.0 segundos, con respecto a las otras fuentes y voltajes de referencia DC. Pueden utilizarse otros tiempos.

El circuito de arranque suave 452 es preferiblemente un circuito que retrase la provisión de la señal de entrada en el regulador de voltaje 454. El circuito incluye dos transistores en cascada 457 y 458, cada uno un transistor modelo 2N2905, de manera tal que la fuente de alimentación de -15 voltios, cuando se conmuta hacia el circuito con el conmutador 459, opera para encender los transistores 457 y 458 con un retraso causado por la red RC del capacitor 460 en paralelo con el capacitor 461 y en serie con el resistor 462. El resistor 462 está conectado entre la base y el colector de transistor 457. El otro extremo de los capacitores 460 y 461 están conectados al retorno común a tierra. El capacitor 460 puede ser de 0.1 Tf, el capacitor 461 puede ser de 2.2 Tf (10%, calificado en 35v), y el resistor 462 puede ser de 100 KA. La red RC proporciona una constante de tiempo de 0.5 a 1 segundo y al final del cual la fuente de alimentación de -15 voltios se acopla completamente con la entrada al regulador de voltaje 454 a través del transistor 458. Cuando esto ocurre, esto es, después del retraso, el regulador de voltaje enciende y proporciona una salida de -5 voltios (443). Durante este retraso, las fuentes de alimentación de +15, -15 y +2.4 voltios pasan directamente al tablero de circuito conductor del diodo de láser 149 como se indica con la línea 451 en la Figura 19. El regulador de voltaje es preferiblemente un modelo LM320T-5 disponible de distribuidores tales como National Semiconductor que tiene conectores de cabeza externos.

El filtro 453 comprende dos capacitores 463 y 464 en paralelo entre el retorno común a tierra y la entrada del regulador de voltaje, y se utiliza para introducir filtración del ruido. El filtro 455 tiene una construcción de capacitor en paralelo 465, 466 y un resistor en paralelo 467. Los capacitores 465 y 466 proporcionan filtración de salida de ruido y una regulación mejorada del voltaje. El resistor 467 se utiliza para cargar mínimamente el regulador de voltaje 454. Los capacitores 463 y 465 son preferiblemente de 22 Tf (10%, calificado como 35w) capacitores 464 y 466 son de 0.1Tf, y el resistor 467 es de 160 A (5%, calificado como de ¼ de vatio).

Con referencia de nuevo a la Figura 22, la fuente de alimentación de +15 voltios también pasa a través de un circuito de conversión que incluye un diodo Zener de 2.4 voltios (un dispositivo modelo IN4370A) para producir una señal de referencia de +2.4. La fuente de +15 pasa a través de un filtro que incluye capacitores en paralelo 468 (22 Tf, 10%, 35w), y 469 (0.1 Tf) y un resistor 470 (510 A, 5%, ½ vatio) en paralelo con el diodo Zener 456. Un capacitor 471 (1.0 Tf, 10%, 50v) está conectado con el diodo Zener 456 y produce la señal de +2.4 voltios.

En una operación típica, la corriente de conducción del diodo de láser I_L es definida a 70 miliamperios nominal, y 80 miliamperios máximo, de manera tal que el valor es ajustable de manera continua entre 60 y 80 miliamperios. Con respecto al modelo Toshiba TOLD9225(S) del diodo de láser, el cual incluye un detector empacado internamente, la corriente monitorizada es típicamente 1.5 miliamperios, y un máximo de 3.0 miliamperios, con un mínimo de 0.5 miliamperios en una salida de 10 milivatios.

El voltaje percibido V_{CM} que representa la corriente de conducción del diodo I_L se usa ventajosamente para generar una señal de "longevidad" ("LONG.") que tiene una salida de nivel lógico, para el diodo de láser 131. En este aspecto, una señal lógica HIGH (1) es indicada cuando la corriente del diodo de láser I_L es mayor o igual que un valor de referencia preestablecido, por ejemplo, correspondiente a 80 miliamperios. Una señal lógica LOW (0) se usa para indicar la operación del diodo de láser normal.

La Figura 23 es un diagrama específico de una realización de un circuito 480 de estado de longevidad del diodo de láser, también mostrado en la Figura 1. El tablero 149 conductor del diodo de láser proporciona la línea de entrada 470 al circuito de estatus 480. El circuito de estatus 480 incluye un comparador 471, y suministros de voltaje de referencia de +15 voltios. El comparador 471 es preferiblemente un modelo LM311M, que tiene en su entrada de inversión la suma de dos señales: primera, una señal de una fuente de alimentación de -15 voltios que pasa a través de un divisor de voltaje que comprende un potenciómetro de 1KA 474 y un resistor de 1KA 475. Y segunda, una señal de la terminal TP3 del diodo de láser 131. La entrada no inversora del comparador 471 es conectada a la línea de entrada 470 del tablero del conductor del diodo de láser 149 al voltaje de entrada V_{CM} .

El comparador 471 es desviado mediante una fuente de -15 voltios conectada en paralelo con un capacitor de 0.1 Tf, y por una fuente de +15 voltios. La salida del comparador 471 es conectada a la fuente de +15 voltios a través

ES 2 328 423 T3

de un resistor de 2KA 473 y un resistor de 1KA 476. La fuente de +15 voltios también es conectada en paralelo con un capacitor de 0.1 Tf 477 y los resistores 473, 476 y un resistor de 1KA 478 y un resistor 479 de 499A. La señal de salida de la línea 481 proporciona una indicación de la cantidad de potencia que el diodo de láser está utilizando para producir la intensidad de luz requerida. En particular, los circuitos del potenciómetro en 474, 475 se ajustan para definir un nivel de umbral que es comparado por el comparador 471 con la señal de potencia del diodo láser en la línea 470. Si el nivel de umbral se excede, una señal de salida compatible TTL correspondiente a un nivel lógico 1 se genera en la línea 481 indicando que el diodo de láser 131 está usando demasiada potencia y por lo tanto puede requerir reemplazo. Si el nivel de umbral no es excedido, entonces una señal de salida compatible TTL correspondiente a un nivel lógico 0 es generada en la línea 481, significando que el diodo de láser 131 está operando normalmente.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema óptico (100) para su uso en un instrumento para medir la absorción de un haz de láser por partículas suspendidas en un fluido móvil, comprendiendo el instrumento

una fuente de haz de láser (131), preferiblemente un diodo de láser, que tiene una salida de haz de láser;

una máscara (201A) que tiene una abertura, estando posicionada la máscara en alineación óptica con el haz de láser para conformar el haz de láser;

una celda de flujo (110) que tiene un canal a través del cual pasa una delgada corriente de partículas suspendidas, estando posicionado el canal de la celda de flujo para interceptar un eje del haz de láser, mediante lo cual las partículas suspendidas absorben una porción del haz de láser y permiten que una porción no absorbida salga de la celda de flujo;

un detector (135) posicionado con respecto a dicho haz de láser para medir una intensidad de dicha porción de láser no absorbida;

un muestreador de haz (222) interpuesto entre dicha máscara (201A) y dicha celda de flujo (110) que tiene una salida correspondiente a una intensidad de haz inicial;

caracterizado porque el sistema óptico (100) comprende adicionalmente

un circuito de diferencia que tiene como entradas dicha intensidad del haz inicial y dicha intensidad del haz no absorbido, y que tiene una salida de absorción de haz correspondiente a una diferencia entre dicha intensidad de haz no absorbido y dicha intensidad de haz inicial,

y un lente de enfoque (220) para enfocar el haz de láser sobre la corriente delgada de partículas en dicha celda de flujo (110) y un sistema de lente de colimación (301) entre la celda de flujo y el detector para colectar y colimar la luz dispersa desde la celda de flujo.

2. El sistema óptico (100) de la reivindicación 1, donde dicho muestreador de haz (222) comprende un espejo muestreador de haz posicionado en un camino del haz de láser, teniendo dicho espejo una superficie parcialmente reflectiva (223) para reflejar una muestra de dicho haz en un segundo camino, un detector a (224) posicionado en dicho camino que tiene una salida correspondiente a una intensidad de dicha muestra de dicho haz.

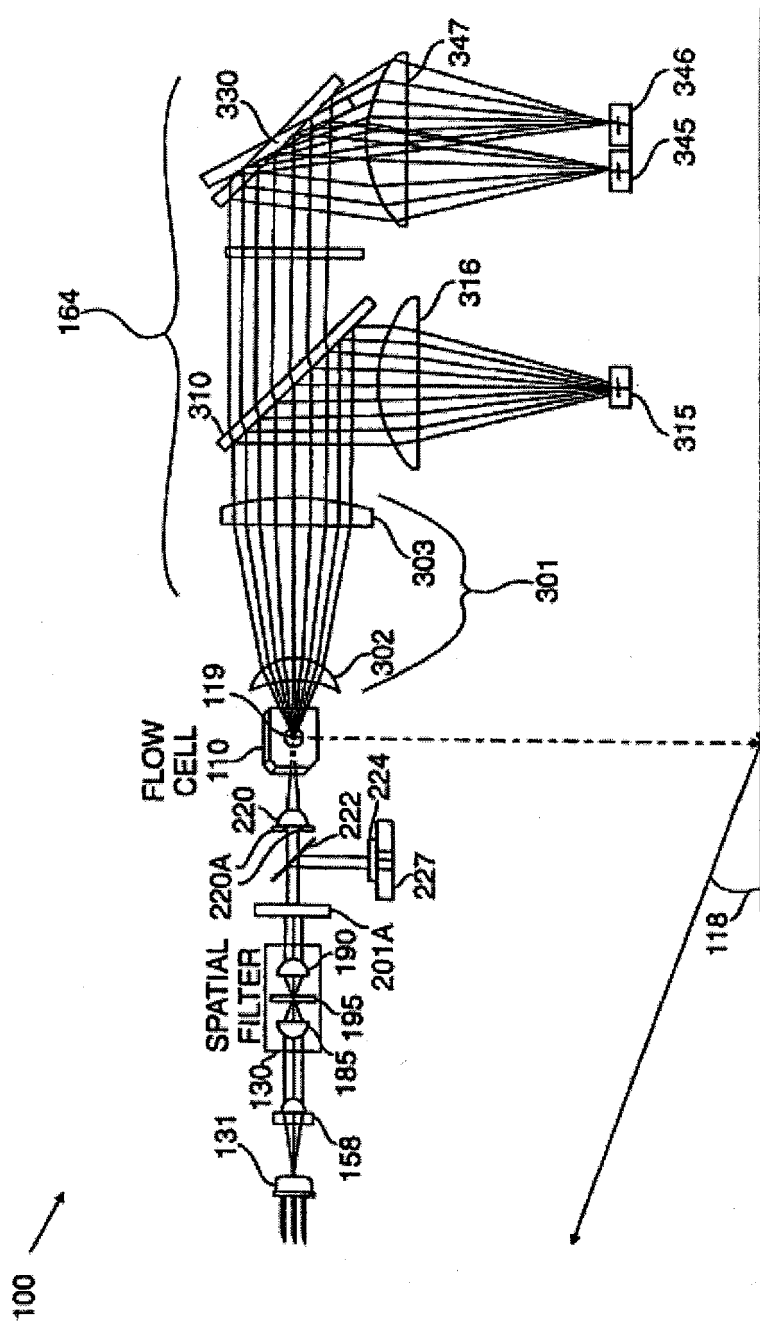


FIG. 1

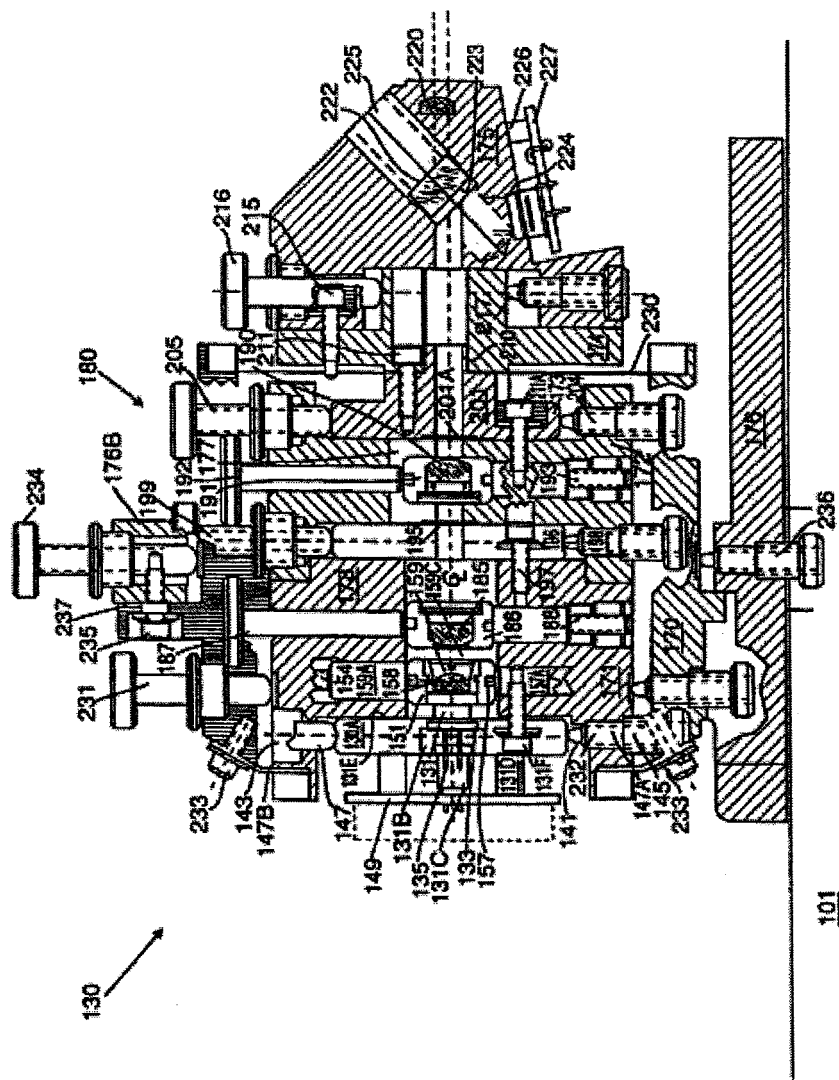


FIG. 2

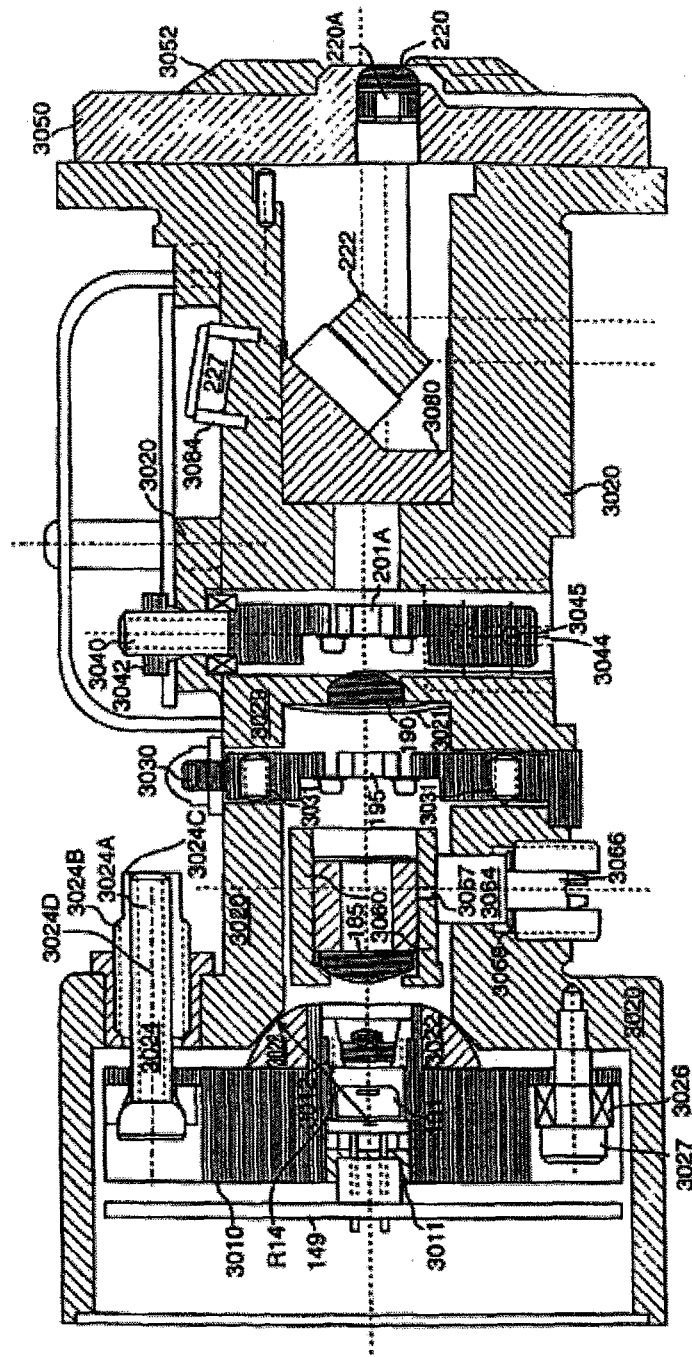


FIG. 2A

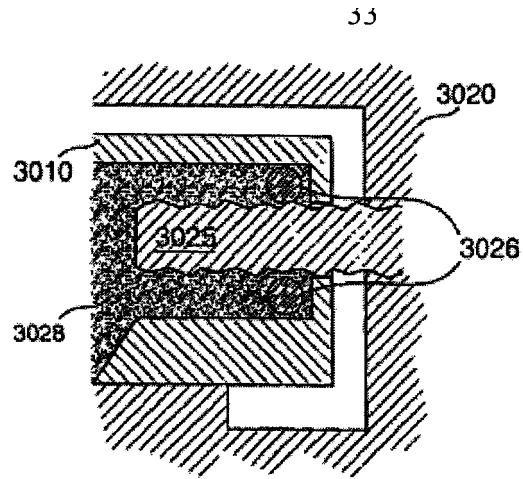


FIG. 2B

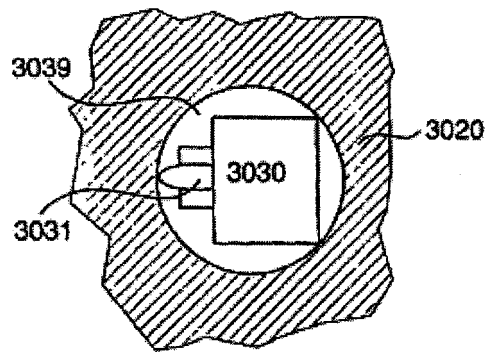


FIG. 2C

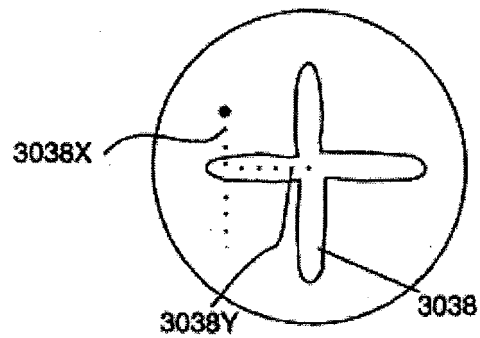


FIG. 2F

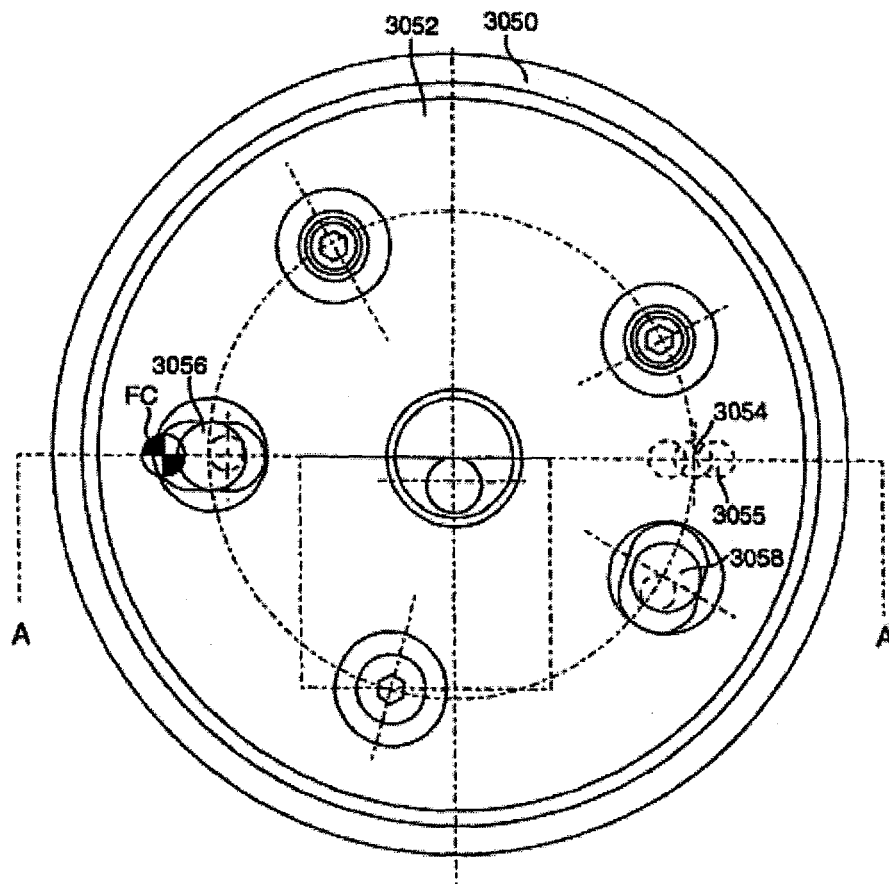


FIG. 2G

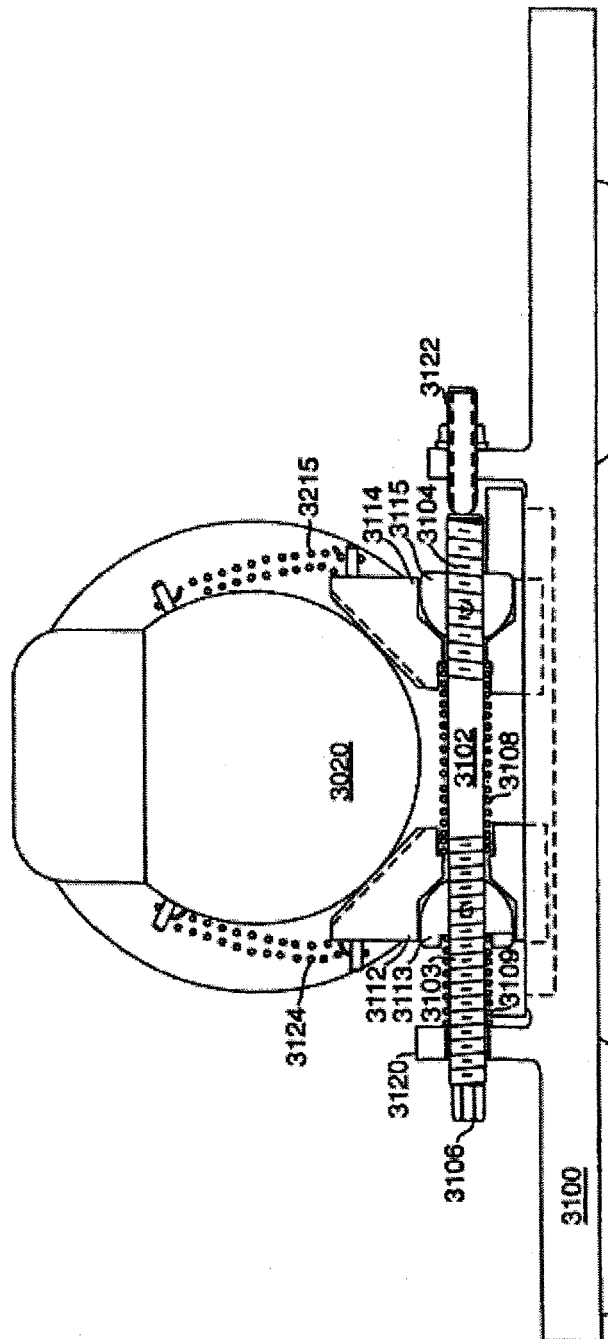


FIG. 2H

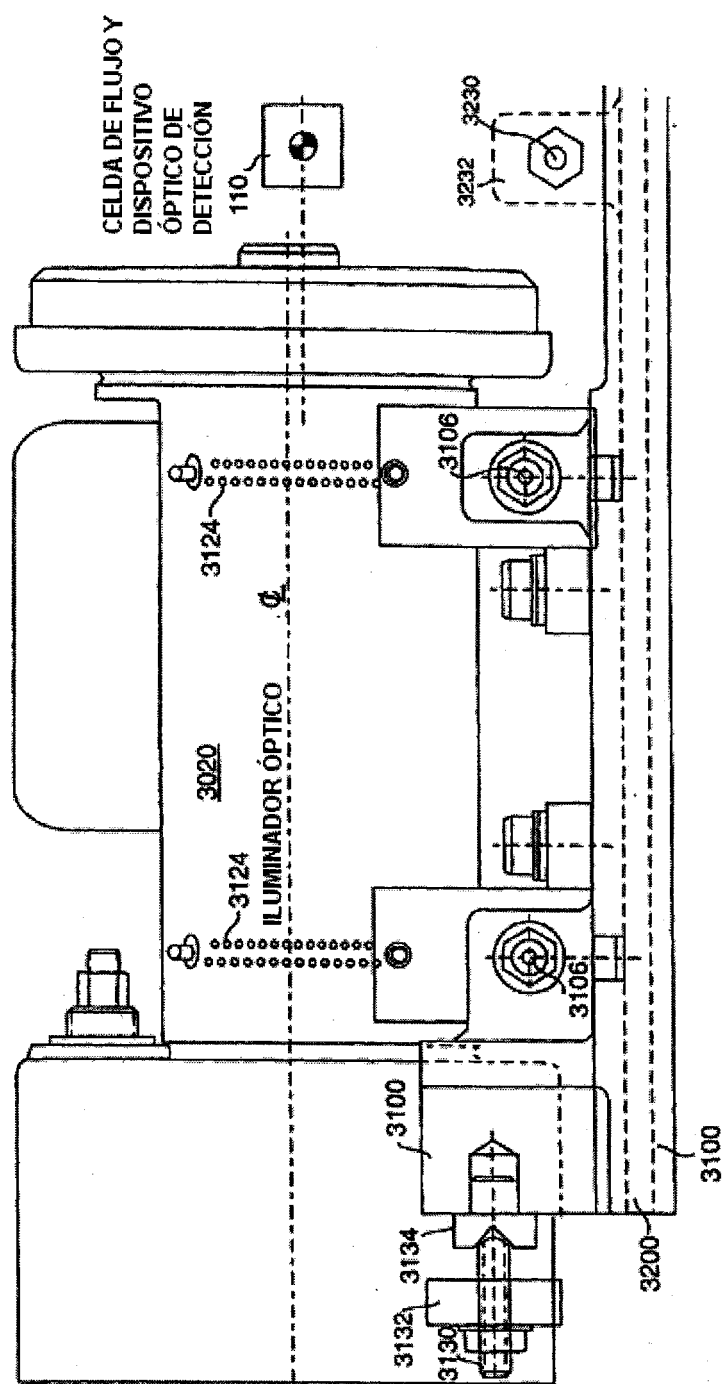


FIG. 21

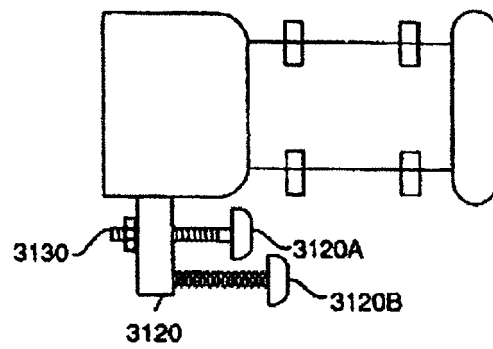


FIG. 2J

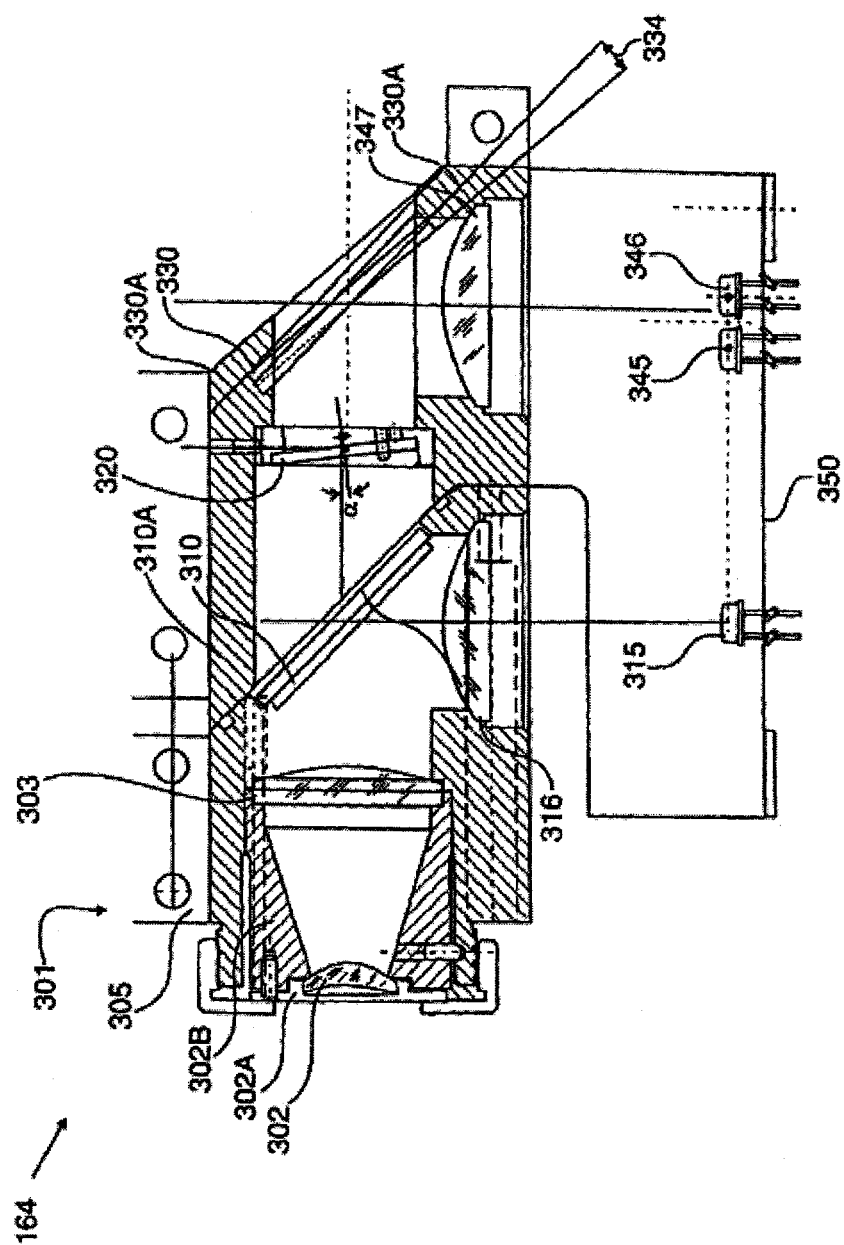


FIG. 3

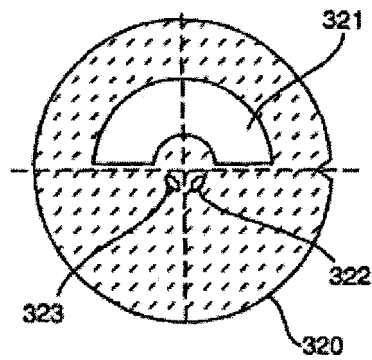


FIG. 4

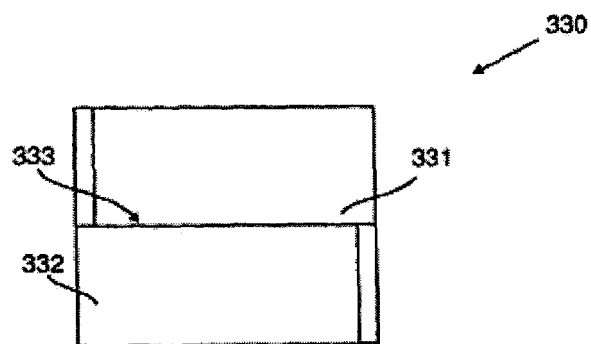


FIG. 5

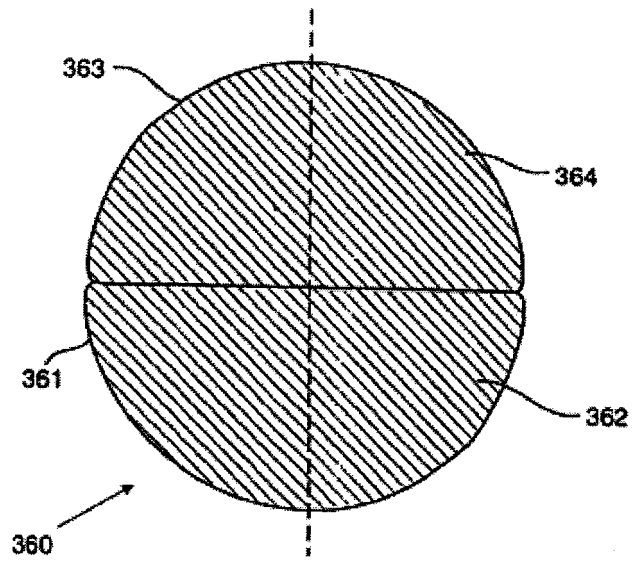


FIG. 6

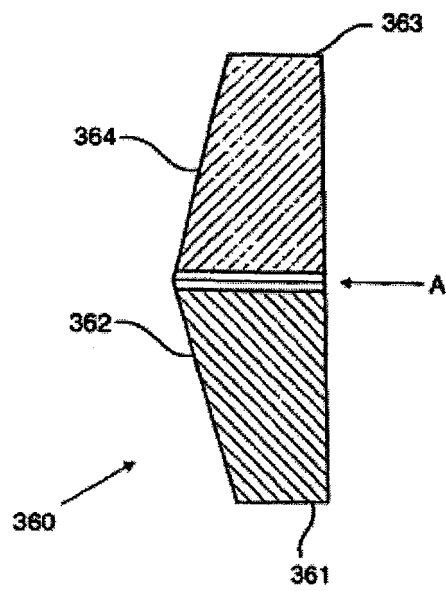


FIG. 7

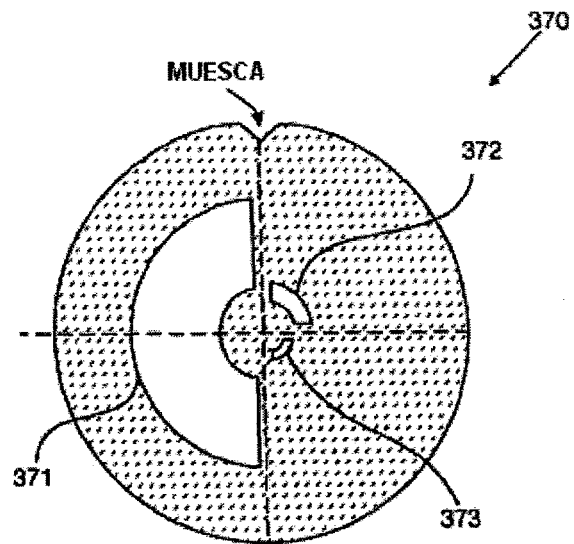


FIG. 8

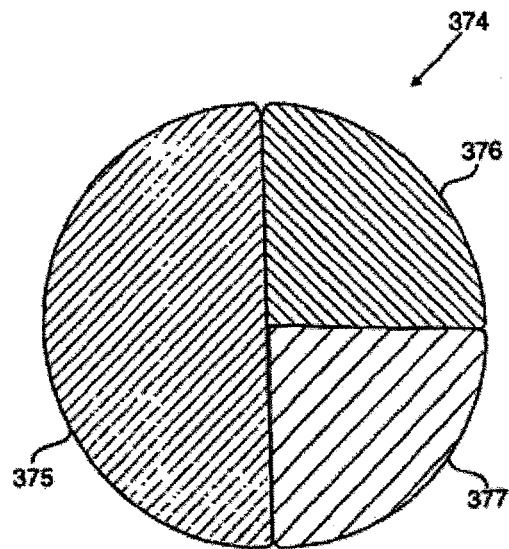


FIG. 9

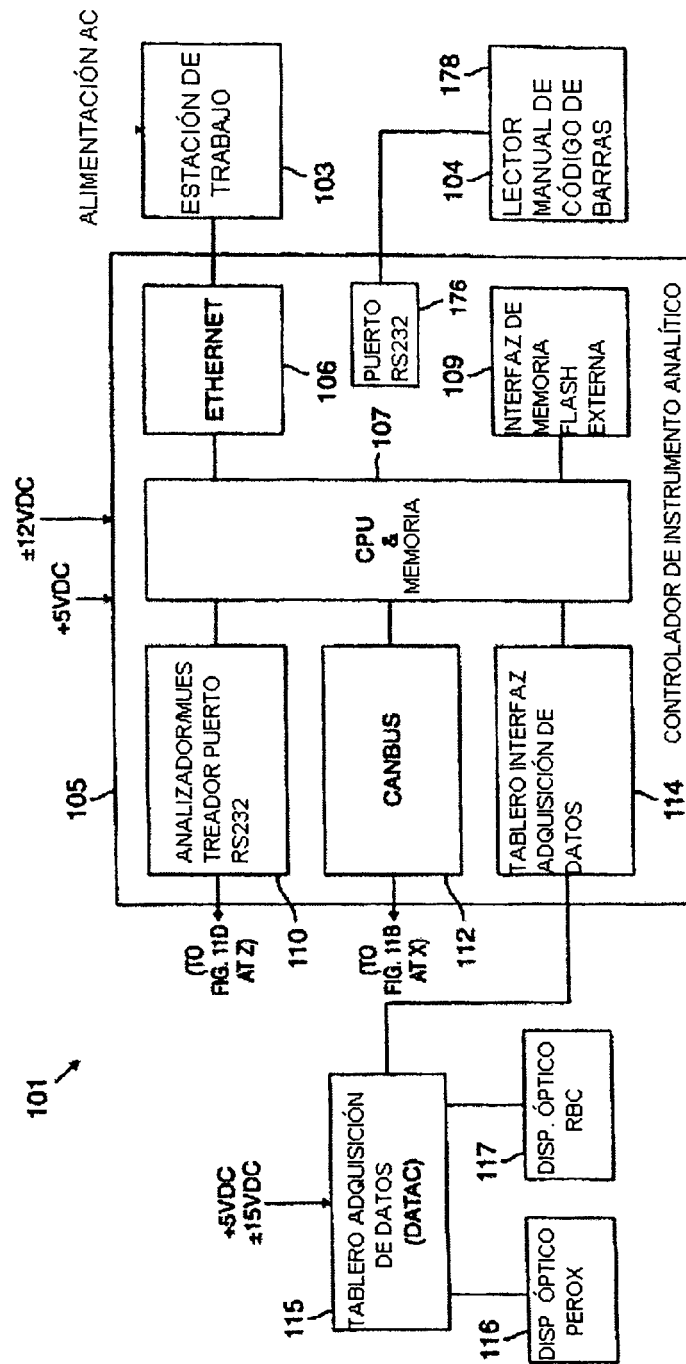
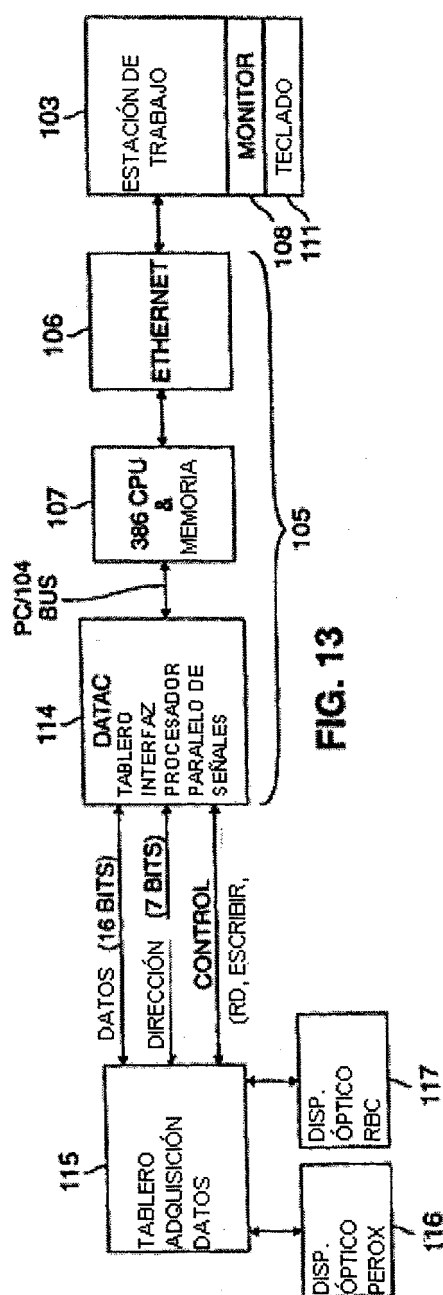


FIG. 11A



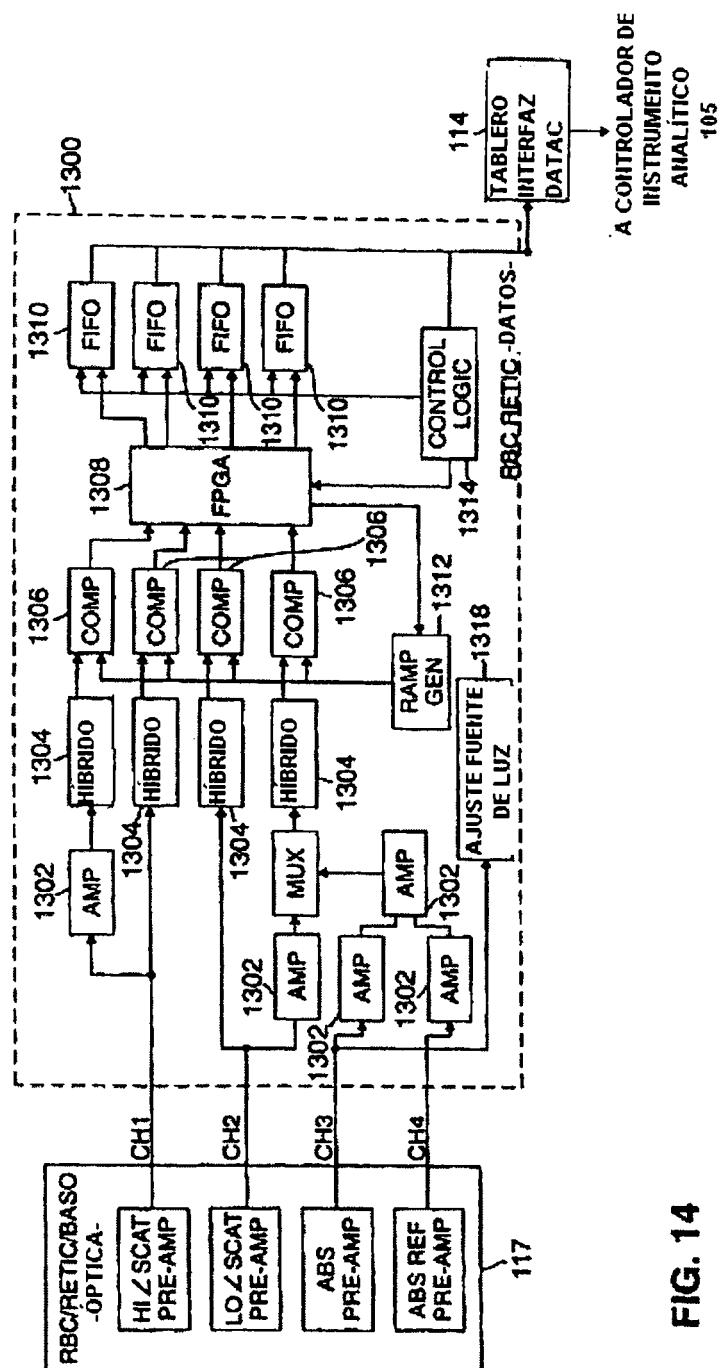


FIG. 14

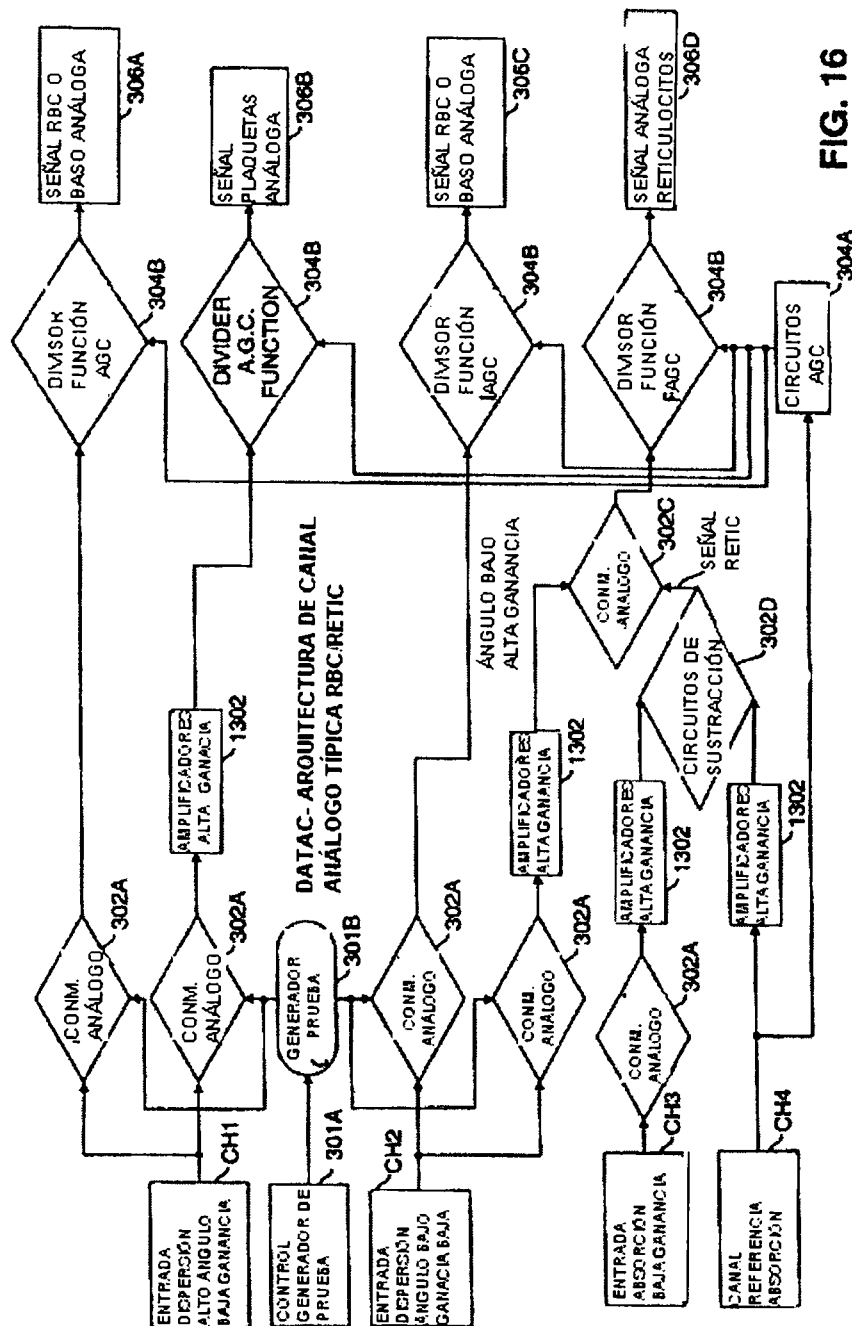


FIG. 16