

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 825 801**

51 Int. Cl.:

G01N 21/25 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2014** **E 14183031 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020** **EP 2843392**

54 Título: **Aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos**

30 Prioridad:

02.09.2013 EP 13182572

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2021

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacher Strasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

WIETZORREK, JOACHIM

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 825 801 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

Aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos que comprende una fuente de luz, un sistema de lentes y un detector. La presente invención se refiere además a un dispositivo analítico para medir un analito que comprende dicho aparato.

10 La presente invención se refiere además al uso de dicho aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos. Asimismo, la presente invención se refiere además a un procedimiento para medir simultáneamente la presencia o cantidad de un analito en una región de muestra.

15 Técnica relacionada

Los sistemas de lentes para instrumentos de amplificación son bien conocidos en la técnica. Un ejemplo de dicho sistema de lentes se muestra en el documento US 7.906.767. El sistema de lentes comprende una lente de campo, una matriz de lentes de campo y una matriz de lentes de pupila. Dichos sistemas de lentes se pueden usar para la medición fotométrica de líquidos biológicos. El aparato respectivo comprende una fuente de luz, un detector y dicho sistema de lentes, en el que dicho sistema de lentes comprende una matriz de lentes de campo. El documento EP1681555-A1 divulga un sistema para la formación de imágenes de señales de fluorescencia simultáneamente de múltiples sitios individuales usando una lente de campo a través de la cual pasan tanto el haz de excitación como el haz de formación de imágenes de fluorescencia y en el que tanto la trayectoria del haz de excitación como la trayectoria del haz de formación de imágenes de fluorescencia son telecéntricas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un aparato mejorado para la medición fotométrica de líquidos biológicos que comprende una fuente de luz, un sistema de lentes y un detector. Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un dispositivo analítico mejorado para medir un analito que comprende dicho aparato. Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un sistema analítico mejorado que comprenda dicho dispositivo analítico. Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un uso mejorado de dicho aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos. Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para medir simultáneamente la presencia o cantidad de un analito en una región de muestra.

35 Sumario de la invención

Se proporciona un procedimiento mejorado y un dispositivo para la medición fotométrica de líquidos biológicos con los rasgos característicos de las reivindicaciones independientes. Los modos de realización específicos, que se podrían lograr de forma aislada o en cualquier combinación arbitraria, se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

45 Como se usa en lo siguiente, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no exclusiva. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más de otros rasgos característicos. Como ejemplo, todas las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir a una situación en la que, además de B, no está presente ningún otro elemento en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) y a una situación en la que, además de B, uno o más de otros elementos están presentes en la entidad A, tal como el elemento C, los elementos C y D o incluso otros elementos.

Se divulga un aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos de acuerdo con la presente invención, que comprende:

- 55
- una pluralidad de regiones de muestra separadas;
 - una fuente de luz adaptada para emitir luz que comprende al menos una frecuencia;
 - 60 - un sistema de lentes que comprende un sistema de acoplamiento de luz, en el que el sistema de acoplamiento de luz se dispone entre la fuente de luz y la pluralidad de regiones de muestra, comprendiendo el sistema de acoplamiento de luz al menos un elemento telecéntrico y una pluralidad de barras de mezcla de luz, en el que a cada región de muestra se le asigna al menos una de las barras de mezcla de luz, en el que el elemento telecéntrico se dispone entre la fuente de luz y la pluralidad de regiones de muestra, en el que cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz se ahúsa de modo que un extremo más estrecho de cada barra de mezcla de luz se oriente hacia la pluralidad de regiones de muestra, y la pluralidad de barras de mezcla de luz se disponga
- 65

entre el elemento telecéntrico y la pluralidad de regiones de muestra;

- un detector dispuesto para recibir haces de luz provenientes de la pluralidad de regiones de muestra,

5 - en el que un sistema de detección óptica se dispone además entre la pluralidad de regiones de muestra y el detector, comprendiendo dicho sistema de detección óptica el elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz de modo que la luz proveniente de la pluralidad de regiones de muestra atraviese el elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz del sistema de detección óptica.

10 Dicho elemento telecéntrico se puede seleccionar independientemente de entre una lente de campo, una lente de campo refractiva, una lente de campo refractiva fusionada, una lente de campo de Fresnel, una matriz de prismas, una matriz de prismas de Fresnel y prismas.

15 Dicho elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla pueden ser unidades físicamente separadas. El elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla pueden estar en contacto físico entre sí.

La pluralidad de barras de mezcla de luz se estrechan de modo que un extremo más estrecho de cada barra de mezcla de luz se oriente hacia la pluralidad de regiones de muestra. El uso de una pluralidad de barras de mezcla de luz ahusadas ofrece varias ventajas, como se especificará con más detalle a continuación.

20 Una primera ventaja es una mayor eficacia. En particular, con respecto a la excitación, las barras de mezcla de luz ahusadas tienen la ventaja de recoger toda la luz de excitación de la fuente de luz de modo que se distribuya homogéneamente en el plano de campo y, a continuación, guiarla hacia las regiones de muestra individuales o asociadas. Además, se evita un desperdicio de luz en los bordes entre la pluralidad de regiones de muestra. Por
25 lo tanto, el llamado factor de relleno de la iluminación se incrementa al 100 % a pesar de las distancias físicas entre la pluralidad de regiones de muestra, ya que las barras de mezcla de luz ahusadas concentran la luz desde el extremo más ancho hacia el extremo más estrecho. En la trayectoria de la luz de excitación o de iluminación, la sección transversal en el extremo de salida de cada barra de mezcla de luz es más pequeña que la sección transversal en el extremo de entrada en el plano de campo, lo que da como resultado una mayor apertura numérica de la luz de iluminación en el extremo más estrecho de la barra. Esta mayor apertura numérica puede ser una
30 ventaja adicional para iluminar homogéneamente la muestra en las regiones de muestra. Con respecto a la emisión, la luz de emisión que emiten las regiones de muestra entra en las barras de mezcla de luz ahusadas a través de su extremo más estrecho y se dirige hacia su extremo más ancho. La matriz de extremos más anchos de las barras de mezcla de luz ahusadas crea otro plano de campo. Las barras de mezcla de luz no agregan ninguna potencia óptica al sistema óptico. La luz simplemente se guía internamente y no tiene lugar la formación de imágenes a través de las barras, por lo que esto es como un desplazamiento del objeto, donde el objeto consiste en las regiones de muestra. Además, a medida que la sección transversal se agranda a través de la barra ahusada, la apertura numérica resultante en el plano de campo es más pequeña que la apertura numérica original de las regiones de muestra. En otras palabras, debido a que la distribución de luz en una sección transversal más grande
40 reduce los ángulos, los haces también divergen y, por lo tanto, también su apertura numérica. Por lo tanto, tener una apertura numérica más pequeña en el plano de campo es una ventaja significativa para capturar la porción máxima posible de luz mediante las siguientes ópticas, ya que la eficacia de acoplamiento en la óptica de detección se incrementa con una apertura numérica más pequeña. El número de haces que coinciden con la apertura de la óptica de detección es mayor que el de haces con un ángulo de divergencia mayor.

45 Una segunda ventaja es la reducción de la diafonía. En particular, otra ventaja del uso de dichas barras de mezcla de luz ahusadas es el menor número de superficies ópticas que están presentes en la trayectoria de luz y que deben atravesar los haces de luz. Menos superficies significa menos pérdida de luz, así como una reducción en los reflejos que se producen cada vez que un haz transita por una superficie. Dichos reflejos siempre conllevan el
50 riesgo de las llamadas señales fantasma y/o diafonía, que dan lugar a señales erróneas. Esta ventaja se alcanza mejor fusionando una lente de campo o una matriz de prismas directamente en ese plano de campo que consiste en todos los planos finales más grandes de cada barra de mezcla de luz. Esta lente de campo o matriz de prismas se usa para dirigir las señales desde los pocillos exteriores hacia el centro de la apertura de la óptica de detección.

55 Una tercera ventaja es una reducida dependencia de las tolerancias. En particular, el uso de dicha matriz de barras de mezcla de luz ahusadas reduce aún más la dependencia de las tolerancias, como se conoce por el uso de matrices de pupilas, lentes de vial y lentes de campo como se describe en el documento US 7.906.767. Las lentes de vial y las matrices de lentes de campo proporcionan una gran potencia óptica al sistema, lo que hace que los sistemas respectivos sean altamente dependientes de las tolerancias. Las barras de mezcla de luz no proporcionan
60 potencia óptica en absoluto. Por lo tanto, son muy poco sensibles a las tolerancias. Las barras se pueden alinear simplemente con la matriz de regiones de muestra. Esta disposición es mucho más simple que la alineación de múltiples matrices de lentes. Además, la distancia en la dirección de propagación de la luz entre la pluralidad de regiones de muestra y la lente de campo viene dada de forma invariable por la dimensión de la pluralidad de barras de mezcla de luz ahusadas. Si dichas tolerancias se vuelven demasiado grandes en el caso del uso de matrices de lentes en lugar de barras, la señal detectada carece de uniformidad.

Teóricamente, la pluralidad de barras de mezcla de luz ahusadas en combinación con una lente de campo o una matriz de lentes de campo generan la misma trayectoria de luz que la descrita en el documento US 7.906.767, pero la eficacia óptica se mejora aún más y se reduce la posibilidad de diafonía. Además, debido a la ausencia de potencia óptica entre la pluralidad de regiones de muestra y la lente de campo, se pueden aceptar mayores tolerancias en el conjunto sin ningún efecto negativo. Cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz ahusadas está adaptada para guiar la luz hacia el siguiente plano óptico y transformarla de manera que coincida mejor con la siguiente óptica.

El elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz pueden estar hechas al menos parcialmente de vidrio o plástico. El elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz pueden estar unidos, adheridos, soldados o conectados mecánicamente entre sí. El elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz se pueden formar de manera integrada. El elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz se pueden moldear de manera integrada. Se puede disponer una cubierta contra la luz parásita entre la pluralidad de barras de mezcla de luz. La cubierta puede ser una placa en conformación de rejilla. La pluralidad de barras de mezcla de luz puede comprender al menos 2, preferentemente al menos 96 barras de mezcla de luz y más preferentemente múltiplos de 96 barras de mezcla de luz. La pluralidad de barras de mezcla de luz puede comprender una sección transversal rectangular. La pluralidad de barras de mezcla de luz puede comprender un extremo proximal dispuesto en el elemento telecéntrico y un extremo distal que se orienta hacia la pluralidad de regiones de muestra. Los extremos distales de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz se pueden disponer en un plano común. La pluralidad de barras de mezcla de luz puede comprender bordes afilados, en las que los bordes afilados se localizan en los extremos distales de las barras. Los extremos distales de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz pueden ser lisos, convexos, cóncavos, inclinados o en ángulo. Los extremos proximales de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz pueden comprender una mayor apertura numérica que los extremos distales. Los extremos proximales de la pluralidad de barras de mezcla de luz pueden estar en contacto entre sí o pueden estar separados entre sí. El elemento telecéntrico puede ser un primer elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz puede ser una primera pluralidad de barras de mezcla de luz, en el que el aparato puede comprender además una pluralidad de fuentes de luz, un segundo elemento telecéntrico y una segunda pluralidad de fuentes de luz directamente conectada al segundo elemento telecéntrico, en el que el segundo elemento telecéntrico se puede disponer contiguo al primer elemento telecéntrico de modo que la segunda pluralidad de barras de mezcla de luz se oriente hacia la pluralidad de fuentes de luz. La luz emitida por la fuente de luz puede ser luz de excitación. La luz proveniente de las regiones de muestra puede ser luz de emisión. De forma alternativa, la luz proveniente de las regiones de muestra puede ser luz de remisión. Este es el caso si no se usan marcadores fluorescentes y se detecta la remisión de un colorante, por ejemplo.

Se divulga un dispositivo analítico para medir un analito de acuerdo con la presente invención, en el que el dispositivo analítico es un instrumento de PCR para la detección en tiempo real de ácidos nucleicos durante la amplificación.

El aparato de la presente invención se puede usar para la medición fotométrica de líquidos biológicos.

Se divulga un procedimiento para medir simultáneamente la presencia o cantidad de un analito en una región de muestra usando un aparato de acuerdo con la presente invención, que comprende:

- iluminar dicha región de muestra con un haz de luz emitido por la fuente de luz, en el que dicho haz de luz atraviesa el sistema de acoplamiento de luz, comprendiendo dicho sistema de acoplamiento de luz el elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz, en el que el sistema de acoplamiento de luz se dispone entre la fuente de luz y la región de muestra de modo que el haz de luz se dirija hacia la región de muestra; y
- detectar un haz de luz proveniente de la región de muestra después de la iluminación de la región de muestra, en el que dicho haz de luz proveniente de dicha región de muestra se enfoca en el detector mediante el sistema de detección óptica dispuesto entre la región de muestra y el detector.

Los modos de realización específicos del procedimiento son como se describe en el presente documento.

El término "fuente de luz", como se usa en el presente documento, puede ser cualquier tipo de iluminador que se pueda usar para la excitación de la luminiscencia generada en una muestra que se va a analizar. La fuente de luz de la presente invención puede ser una fuente de luz primaria o secundaria, en la que una fuente de luz primaria convierte la energía eléctrica, electromagnética, química, térmica, cinética o cualquier otra forma de energía, incluyendo, por ejemplo, diodos emisores de luz basados en fluoróforos, en luz adecuada para la excitación de una molécula marcadora en una región de muestra. Una fuente de luz secundaria es una fuente de luz que transforma la conformación, la dirección y la homogeneidad de un haz de luz en otro haz de luz. Puede ser una fuente blanca o puede contener solo una única longitud de onda, múltiples longitudes de onda o una o más bandas de longitud de onda o combinaciones de las mismas. Las fuentes de luz típicas son lámparas incandescentes, lámparas de descarga de gas o diodos emisores de luz (LED), incluyendo los LED orgánicos (OLED). La fuente de luz incluye iluminantes que emiten luz con una frecuencia única o con una pluralidad de frecuencias diferentes. Adicionalmente, la fuente de luz puede ser una disposición de más de uno de dichos iluminantes.

El término "detector", como se usa en el presente documento, se refiere a una disposición específica de una pluralidad de sitios de detección individuales que se localizan en el plano de imagen de la imagen del plano de campo. Cada sitio de detección individual es un dispositivo que puede de capturar luz y convertir la intensidad de la luz en una señal eléctrica correspondiente. La imagen de la luz de fluorescencia proveniente de cada muestra contenida en un pocillo o vial o región de muestra coincide con al menos un sitio de detección. Por ejemplo, el detector puede comprender un chip de dispositivo de acoplamiento de carga (CCD) adaptado para convertir la señal óptica transmitida por los haces de luz en una ilustración gráfica en un monitor de modo que el usuario pueda reconocer el resultado de su medición.

El término "haces de luz provenientes de", como se usa en el presente documento, se refiere a haces de luz provenientes de las regiones de muestra. Estos haces de luz pueden ser luminiscencia generada por la excitación de moléculas marcadoras en las muestras comprendidas en los pocillos o regiones de muestra, es decir, luz de emisión, o luz de remisión si no se usan marcadores fluorescentes.

Un "sistema de lentes", como se usa en el presente documento, comprende una o más lentes o matrices de lentes y opcionalmente espejos u otros elementos ópticos tales como reflectores localizados en la trayectoria del haz entre el plano de campo y la disposición de una pluralidad de sitios de detección individuales con el propósito de generar una imagen nítida del plano de campo a través de las pupilas conceptuales o físicas en el plano de la imagen que puede coincidir o no con la superficie de la disposición de los sitios de detección individuales.

El término "elemento telecéntrico", como se usa en el presente documento, se refiere a un elemento óptico con un tope de apertura que se proyecta al infinito mediante los elementos ópticos entre el tope de apertura y el objeto. En otras palabras, los rayos principales de una óptica telecéntrica son casi paralelos, en el espacio del objeto. El término rayos principales se usa para todos los rayos que atraviesan el centro del tope de apertura. El objeto es la región de muestra iluminada por la fuente de luz. Dicho elemento telecéntrico es telecéntrico para la trayectoria de excitación y para la trayectoria de detección. Cada punto de objeto en un plano perpendicular al eje óptico corresponde a un rayo principal de excitación, así como a un rayo principal de detección. Dado que todos los rayos principales de excitación, así como todos los rayos principales de detección, son casi paralelos, se garantiza una buena homogeneidad lateral en el plano del objeto y los sitios localizados en el centro del conjunto son comparables a los localizados en el borde del conjunto. A lo largo de la presente invención se puede seleccionar un elemento telecéntrico del grupo que consiste en una lente de campo, una lente de campo refractiva, una lente de campo refractiva fusionada, una lente de campo de Fresnel, una matriz de lentes de campo, una matriz de prismas, una matriz de prismas de Fresnel, y prismas.

El término "matriz de lentes de campo", como se usa en el presente documento, se refiere a una matriz bidimensional de lentes de campo todas ellas colocadas en o cerca de un plano de campo en un sistema óptico. La matriz comprende más de un elemento de matriz de lentes de campo. Los "elementos de matriz de lentes de campo" pueden ser lentes de campo individuales.

El término "matriz de prismas", como se usa en el presente documento, se refiere a una matriz bidimensional de prismas, todas ellas colocadas en o cerca de un plano de campo en un sistema óptico. La matriz comprende más de un elemento de matriz de prismas. Los "elementos de matriz de prismas" pueden ser prismas individuales.

El término "lente de Fresnel", como se usa en el presente documento, se refiere a un tipo de lente compacta. El diseño permite la construcción de lentes de gran apertura y corta distancia focal sin la masa y el volumen de material que requeriría una lente de diseño convencional. Una lente de Fresnel se puede hacer mucho más delgada que una lente convencional comparable, en algunos casos tomando la forma de una lámina plana. Una lente de Fresnel puede capturar más luz oblicua de una fuente de luz, permitiendo por tanto que la luz de un faro equipado con una de estas lentes sea visible a grandes distancias.

El término "plano de campo", como se usa en el presente documento, se refiere a un plano cuya imagen se forma de forma nítida en un detector. Por tanto, un plano de campo siempre se localiza donde se forma una imagen nítida de un plano de objeto. Un sistema óptico puede comprender una o más imágenes intermedias nítidas de un plano de objeto y, por tanto, uno o más planos de campo. El plano de campo es, además, la localización en la que cada lápiz de emisión de luz se enfoca en un punto. Por tanto, cada lente situada en un plano de campo no tiene fuerza de refracción hacia estos lápices de emisión de luz. Una lente de campo, por tanto, no enfoca un haz de luz, sino que desvía el haz de luz. Si la lente de campo no se localiza exactamente en el plano de campo, pero se localiza cerca del plano de campo, sigue siendo una lente de campo si su potencia de enfoque, que depende de la distancia focal de la lente y su distancia desde el plano de campo, es pequeña en comparación con el diámetro del haz, de modo que el efecto principal de la lente es la desviación, y no el enfoque.

El término "bordes afilados", como se usa en el presente documento, se refiere a una conformación de los bordes que no es redondeada o que es redondeada con un radio de curvatura muy pequeño.

Las regiones de muestra pueden ser admitidas por cámaras comprendidas en un bloque. Las regiones de muestra

pueden ser recipientes de plástico. Por ejemplo, las regiones de muestra son recipientes de plástico contruidos y dispuestos para permitir una transferencia de calor óptima entre el bloque y un líquido comprendido dentro de dichos recipientes. Esto permite condiciones óptimas durante el termociclaje y asegura la especificidad y eficacia de la amplificación de ácidos nucleicos. El líquido comprende reactivos que se pueden detectar mediante iluminación con haces de luz. Ejemplos de reactivos son los marcadores fluorescentes que se correlacionan con la formación de un producto de reacción en el líquido. Un ejemplo de una reacción es una reacción de amplificación, tal como TMA, NASBA o PCR. Dichas reacciones de amplificación son bien conocidas en la técnica. De forma alternativa, las regiones de muestra son placas de múltiples pocillos, es decir, pocillos dispuestos en una placa de microvaloración.

Una idea básica de la presente invención es usar un elemento telecéntrico para optimizar la iluminación de una pluralidad de regiones de muestra para la medición fotométrica tal como la excitación y detección de marcadores fluorescentes. Para este propósito, un sistema de detección óptica se dispone entre la pluralidad de regiones de muestra y el detector, comprendiendo dicho sistema de detección óptica el elemento telecéntrico y una pluralidad de barras de mezcla de luz de modo que la luz proveniente de la pluralidad de regiones de muestra atraviesa el elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz del sistema de detección óptica. Por tanto, el elemento telecéntrico se usa para la luz de excitación, así como para la luz de emisión o la luz de remisión que se localiza dentro o cerca de un plano de campo. Para evitar la diafonía entre las regiones de muestra, se proporciona la pluralidad de barras de mezcla de luz a través de las cuales pasa la luz emitida por la fuente de luz, así como la luz proveniente de la región de muestra. En consecuencia, la presente invención simplifica la matriz de lentes de campo si se compara con las disposiciones de lentes de la técnica anterior, ya que las barras de mezcla de luz separan la propagación de la luz y el elemento telecéntrico, así como porque las barras de mezcla de luz se pueden reducir a un solo producto de masa y una sola lente.

Los extremos ahusados de las barras de mezcla de luz se orientan hacia las regiones de muestra de modo que la luz emitida por la fuente de luz se distribuye de manera individual y uniforme a las regiones de muestra asociadas. Los extremos ahusados comprenden una mayor apertura numérica que dentro del plano de campo de acoplamiento. Los extremos más anchos de las barras de mezcla de luz pueden estar en contacto entre sí en un área única o pueden estar separados espacialmente en un grado bajo con una estructura ensamblada, es decir, una estructura donde las barras de mezcla de luz y el elemento telecéntrico están ensamblados juntos. Este plano se visualiza en el detector de manera nítida. Por lo tanto, es óptimo disponer directamente una lente de campo, una matriz de lentes de campo o una matriz de prismas en los extremos más anchos que representan el área de emisión para la excitación. Por ejemplo, la lente de campo o la matriz de lentes de campo se pueden formar de manera integrada con las barras de mezcla de luz tal como están moldeadas. La necesidad de una transición física entre las barras de mezcla de luz y el elemento telecéntrico se evita independientemente de si el elemento telecéntrico es una lente de campo única, una lente de campo rectangular, una lente de Fresnel o una matriz de lentes de campo, tal como lentes de campo o lentes de Fresnel pequeñas, rectangulares o cuadradas.

Dado que este plano, en el que los haces de luz de emisión de cada región de muestra entran o son incidentes, se visualiza de manera telecéntrica y nítida en el detector, es posible que no se produzca diafonía. Una protección o cubierta contra la luz parásita, por ejemplo, una placa en conformación de rejilla, que se dispone entre las barras de mezcla de luz, puede evitar una poco probable diafonía a través del aire entre las barras de mezcla de luz respectivas. En principio, cuanto más se separen lateralmente las barras de mezcla de luz dentro del plano lateral de emisión, mejor será la prevención de la diafonía. Esto se realiza preferentemente mediante transiciones nítidas entre las respectivas barras de mezcla de luz durante el moldeo por inyección, corte o posteriormente por medio de un borde de pulido afilado.

Por tanto, la eficacia de la transmisión de luz se optimiza en la dirección de la luz emitida por la fuente de luz, así como en la emisión de la luz proveniente de las regiones de muestra.

Las caras extremas de las barras de mezcla de luz son preferentemente planas y juntas forman un plano. De forma alternativa, las caras extremas pueden tener forma convexa, cóncava, inclinada o en ángulo, tal como un aguilón o una pirámide, para dirigir la luz emitida por la fuente de luz hasta los sitios deseados dentro de una región de muestra o para acoplar la luz desde sitios predeterminados de manera optimizada. Por ejemplo, esta disposición se puede lograr con microesferas magnéticas que se fijan a localizaciones predeterminadas en una región de muestra por medio de un campo magnético o con mediciones ópticas de reacciones de coagulación, en la que el plasma o la sangre que se coagula se adhiere a las paredes de las regiones de muestra.

El mismo miembro estructural óptico también se puede usar exclusivamente en una dirección de propagación para la iluminación, que normalmente corresponde a la dirección de la luz emitida por la fuente de luz en que las respectivas barras de mezcla de luz están dispuestas en una matriz de LED u otras fuentes de luz tales como OLED, lámparas halógenas o fuentes láser. La parte superior se puede diseñar de modo que la luz emitida se acople al sistema óptico que tenga las características deseadas. Por tanto, la iluminación telecéntrica optimizada se puede lograr con una lente de campo que esté dispuesta de manera convexa plana. La luz de una pluralidad de LED se puede homogeneizar a través de un área, pero se puede lograr una mezcla de diferentes longitudes de onda de los respectivos LED mediante la admisión predefinida de diafonía mediante la fusión de localización

prematura o más profunda de las barras de mezcla de luz.

En lugar de una sola lente de campo telecéntrica, se puede unir una lente o una matriz de lentes que inducen una nueva dirección para la luz. En particular, el plano emisor se puede inclinar por medio de un elemento de prisma dispuesto entre los mismos. Una lente convexa plana puede formar el extremo superior para el campo de luz grande respectivo. Las áreas individuales de una o más barras de mezcla de luz que tienen cada una una lente dispuesta anteriormente se pueden visualizar en otras direcciones u otras distancias, que pueden tener preferentemente un sistema que tiene una pluralidad de detectores. Por ejemplo, un solo canal de una barra de mezcla de luz que tiene una lente de formación más alta o menos alta o una lente con una curvatura diferente se puede formar en un detector individual separado, que está localizado ópticamente más cerca o más lejos que el detector del sistema de medición o desplazado lateralmente, por ejemplo, para funcionar como canal de referencia óptico. De forma alternativa, el material transparente puede estar recubierto o coloreado de manera diferente en diferentes localizaciones para adaptar las respectivas características de filtro.

Además, es posible tener barras de mezcla de luz con diferentes longitudes en el mismo elemento telecéntrico para regiones de muestra de pocillos profundos y regiones de muestra que tienen diferentes niveles de llenado o tener la orientación de las barras de mezcla de luz no paralelas. Por medio de barras de mezcla de luz en ángulo, las fuentes de luz de referencia se pueden dirigir hacia el mismo detector al mismo tiempo que la medición de la emisión fluorescente. De forma alternativa, las señales de matrices de sondas secas se pueden medir perpendicularmente con respecto a una pluralidad de regiones de muestra.

Otros ejemplos de posibles modos de realización relacionados con el elemento telecéntrico y las barras de mezcla de luz radican en que el elemento telecéntrico y las barras de mezcla de luz se forman como un miembro moldeado por inyección hecho de plástico o vidrio que tiene 96, 384, 1536 (2 a 1600) o similares patas con conformación de tipo obelisco. De forma alternativa, se puede usar un miembro cortado o pulido hecho de plástico que tiene patas con conformación de tipo obelisco. Las barras ahusadas hechas de plástico o vidrio se pueden unir a la matriz telecéntrica para formar una matriz y mantenerla unida. Las barras se pueden unir al elemento telecéntrico por medio de adherencia, soldadura, acoplamiento mecánico, por ejemplo, por medio de una red de malla o sujeción. Se puede unir una lente convexa plana a los extremos superiores más grandes de las patas cónicas. La lente se puede adherir, soldar, colocar o formar a partir de una sola pieza, por ejemplo, mediante moldeo o corte.

Breve descripción de las figuras

Otros detalles y rasgos característicos opcionales de la presente invención se divulgarán con más detalle en la posterior descripción de los modos de realización específicos, preferentemente junto con los modos de realización dependientes. En los mismos, los rasgos característicos opcionales respectivos se pueden lograr de forma aislada, así como en cualquier combinación factible arbitraria, como se dará cuenta el experto en la técnica. El alcance de la invención no está restringido por los modos de realización específicos. Los modos de realización se representan esquemáticamente en las figuras. En las mismas, los números de referencia idénticos en estas figuras se refieren a elementos idénticos o funcionalmente comparables.

En las figuras:

Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico de acuerdo con un primer modo de realización de la presente invención;

Figura 2 muestra una vista ampliada de un elemento telecéntrico y una pluralidad de barras de mezcla de luz usados con el sistema analítico de la figura 1;

Figura 3 muestra el sistema analítico de la figura 1 durante la operación de iluminación;

Figura 4 muestra el sistema analítico de la figura 1 durante la operación de detección;

Figura 5 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico de acuerdo con un segundo modo de realización de la presente invención;

Figura 6 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico de acuerdo con un tercer modo de realización de la presente invención;

Figura 7 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico de acuerdo con un cuarto modo de realización de la presente invención;

Figura 8 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico de acuerdo con un quinto modo de realización de la presente invención;

Figura 9 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico de acuerdo con un sexto modo de realización

de la presente invención; y

Figura 10 muestra una vista en perspectiva de una cubierta contra la luz parásita adaptada para su uso con un aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de los modos de realización

La figura 1 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico 110 de acuerdo con un primer modo de realización de la presente invención. El sistema analítico 110 comprende un dispositivo analítico 112 para medir un analito. El dispositivo analítico 112 comprende un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos. El dispositivo analítico 112 puede ser un instrumento de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para la detección en tiempo real de ácidos nucleicos durante la amplificación, como se explicará con más detalle a continuación.

El aparato 114 comprende una pluralidad de regiones de muestra separadas 116, una fuente de luz 118, un sistema de lentes 120, un detector 122 y un sistema de detección óptica 124. La pluralidad de regiones de muestra separadas 116 se puede disponer en pocillos 126 de un soporte 128 tal como una placa de microvaloración. La fuente de luz 118 está adaptada para emitir luz que comprende al menos una frecuencia. Por ejemplo, la fuente de luz 118 emite luz con una sola frecuencia. En este caso, la fuente de luz 118 puede ser un láser o un LED. De forma alternativa, la fuente de luz 118 emite luz que comprende una pluralidad de frecuencias. En este caso, preferentemente la fuente de luz es una fuente de luz blanca, lo más preferentemente la fuente de luz 118 es una lámpara de descarga de gas, tal como una lámpara de xenón o una lámpara de mercurio o una lámpara de filamento, tal como una lámpara de tungsteno.

El sistema de lentes 120 comprende un sistema de acoplamiento de luz 130. El sistema de lentes 120 comprende además al menos una lente 132. Por ejemplo, el sistema de lentes 120 comprende una pluralidad de lentes 132. El sistema de acoplamiento de luz 130 se dispone entre la fuente de luz 118 y la pluralidad de regiones de muestra 116. El sistema de acoplamiento de luz 130 comprende al menos un elemento telecéntrico 134 y una pluralidad de barras de mezcla de luz 136. El elemento telecéntrico 134 se puede seleccionar de un grupo que consiste en una lente de campo, una lente de campo refractiva, una lente de campo refractiva fusionada, una lente de campo de Fresnel, una matriz de prismas, una matriz de prismas de Fresnel y prismas como se explicará con más detalle a continuación. A cada región de muestra 116 se le asigna al menos una de las barras de mezcla de luz 136. El elemento telecéntrico 134 se dispone entre la fuente de luz 118 y la pluralidad de regiones de muestra 116. Además, la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 se dispone entre el elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de regiones de muestra 116. El detector 122 se dispone para recibir haces de luz provenientes de la pluralidad de regiones de muestra 116. El sistema de detección óptica 124 se dispone entre la pluralidad de regiones de muestra 116 y el detector 122. El sistema de detección óptica 124 comprende el elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 de modo que la luz proveniente de la pluralidad de regiones de muestra 116 atraviese el elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 del sistema de detección óptica 124.

El elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 pueden ser unidades físicamente separadas. El elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 pueden estar en contacto físico entre sí. De forma alternativa, el elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 pueden estar hechas al menos parcialmente de vidrio o plástico. El elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 pueden estar unidos, adheridos, soldados o conectados mecánicamente entre sí. El elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 se pueden formar de manera integrada.

La figura 2 muestra una vista ampliada del elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 usados con el aparato 114 de la figura 1. En este modo de realización, el elemento telecéntrico 134 y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 se pueden moldear de manera integrada. El elemento telecéntrico 134 de este modo de realización comprende una superficie esférica 138 que se dispone en un lateral del elemento telecéntrico 134 opuesto a la pluralidad de barras de mezcla de luz 136. En una vista en planta del elemento telecéntrico, que es una vista desde el lado opuesto a las barras de mezcla de luz 136, la superficie 138 parece ser rectangular o cuadrada. Como se muestra en la figura 2, la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 se ahúsan de modo que un extremo más estrecho 140 de cada una de las barras de mezcla de luz 136 se orienta hacia la pluralidad de regiones de muestra 116. Más en particular, cada una de las barras de mezcla de luz 136 comprende un extremo superior o proximal 142 que está en contacto con el elemento telecéntrico 134 y un extremo inferior o distal 144 orientado hacia la pluralidad de regiones de muestra 116. Los extremos distales 144 de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 se disponen en un plano común 146. La pluralidad de barras de mezcla de luz 136 comprende una sección transversal rectangular. Las barras de mezcla de luz 136 comprenden además bordes afilados 148 que están localizados en el extremo distal 144. De forma alternativa, los extremos distales 144 de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 pueden ser lisos, convexos, cóncavos, inclinados o en ángulo. La pluralidad de barras de mezcla de luz 136 puede comprender al menos dos, preferentemente al menos 96 barras de mezcla de luz 136 y más preferentemente múltiplos de 96 barras de mezcla de luz 136. En el modo de realización mostrado en las figuras 1 y 2, la pluralidad de barras de mezcla de luz 136

comprende 96 barras de mezcla de luz. Los extremos proximales 142 de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 comprenden una mayor apertura numérica que los extremos distales 144. Los extremos proximales 142 de la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 pueden estar en contacto entre sí o pueden estar separados entre sí.

La figura 3 muestra el sistema analítico 110 de la figura 1 durante la operación. Más en particular, la figura 3 muestra el sistema analítico 110 de la figura 1 durante la operación de iluminación. Por ejemplo, el aparato 114 se puede usar para mediciones fotométricas de líquidos biológicos. Por tanto, el aparato 114 puede llevar a cabo un procedimiento para medir simultáneamente la presencia o cantidad de un analito en una región de muestra 116. El procedimiento puede comprender las etapas de iluminar la región de muestra 116 con un haz de luz emitido por la fuente de luz 118, en el que el haz de luz atraviesa el sistema de acoplamiento de luz 134. El haz de luz proveniente de la región de muestra 116 se detecta después de la iluminación de la región de muestra 116, en el que el haz de luz proveniente de la región de muestra 116 se enfoca en el detector 122 mediante el sistema de detección óptica 124.

Como se menciona anteriormente, el dispositivo analítico 112 puede ser un instrumento de PCR para la detección en tiempo real de ácidos nucleicos durante la amplificación. Por tanto, la luz emitida por la fuente de luz 118 es luz de excitación. Además, la luz proveniente de las regiones de muestra 116 es luz de emisión. Además, el sistema analítico 110 comprende uno o más espejos o reflectores 150 para reflejar y guiar la luz emitida por la fuente de luz hacia las regiones de muestra 116 y la luz proveniente de las regiones de muestra hacia el detector 122.

Más en particular, el aparato 114 es un instrumento óptico para analizar simultáneamente una pluralidad de amplificaciones por PCR que tienen lugar en los pocillos 126 del soporte 128 en forma de placa de microvaloración en tiempo real o para obtener imágenes de la intensidad de fluorescencia de una micromatriz como una medida para interacciones específicas de la sonda diana. En el caso de amplificaciones por PCR realizadas en pocillos individuales 126, todas las entidades de fluorescencia son aplicables como tintes fluorescentes que se unen específicamente a ácidos nucleicos bicatenarios. En el contexto de la presente invención, estos tintes fluorescentes se denominan entidades de unión al ADN de fluorescencia, mientras que la entidad de unión al ADN de fluorescencia es una molécula o un par de moléculas que proporcionan una luz de fluorescencia característica, si están unidas a un ADN bicatenario. En el campo de la monitorización por PCR en tiempo real, se conocen los siguientes formatos de detección: formato de tinte de unión al ADN (por ejemplo, SybrGreen1), sondas TaqMan, balizas moleculares, formato de sonda única marcada (SLP) o sondas de hibridación FRET.

En principio, existen dos estrategias diferentes para excitar y monitorizar la fluorescencia de una distribución lateral de las regiones de muestra 116. La primera estrategia es escanear la distribución lateral de las regiones de muestra 116, con lo que las regiones de muestra individuales 116 se analizan sucesivamente de una en una. La segunda estrategia es iluminar la distribución completa de las regiones de muestra 116 simultáneamente y obtener imágenes de la fluorescencia correspondiente, por ejemplo, en un chip CCD del detector 122. En el presente modo de realización, se prefiere la última estrategia.

En particular, la figura 3 muestra la trayectoria de emisión de la luz emitida por la fuente de luz 118. Los haces de luz 152 emitidos por la fuente de luz 118 son reflejados por los espejos 150 hacia el sistema de acoplamiento de luz 130 y se acoplan al elemento telecéntrico 134. Debido a la superficie esférica 138 del elemento telecéntrico 134, los haces de luz 152 se refractan dentro del elemento telecéntrico 134 de modo que los haces de luz 152 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 de modo que quedan paralelos entre sí. Por tanto, los haces de luz 152 que atraviesan las barras de mezcla de luz 136 dejan las mismas por los extremos distales 144 de manera paralela y son guiados hacia las regiones de muestra 116. Como a cada región de muestra 116 se le asigna una de las barras de mezcla de luz 136, la luz se distribuye uniformemente a las regiones de muestra 116. Como existen 96 barras de mezcla de luz 136, las regiones de muestra 116 son golpeadas por 96 rayos.

Los haces de luz 152 provenientes de las regiones de muestra 116 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 en los extremos distales 144 de las mismas. Los haces de luz 152 atraviesan las barras de mezcla de luz 136 y dejan las mismas en los extremos proximales 142 de las mismas. A continuación, los haces de luz 152 se acoplan al elemento telecéntrico 134. Debido a la superficie esférica 138 del elemento telecéntrico 134, los haces de luz 152 se refractan dentro del elemento telecéntrico 134 de modo que los haces de luz 152 convergen hacia el detector 122 y los 96 rayos golpean el centro de una lente 132 asociada con el detector 122.

Como se puede deducir del análisis anterior de la operación, el elemento telecéntrico 134 se usa para luz de excitación, así como luz de emisión o luz de remisión que se localiza dentro o cerca de un plano de campo. Para evitar la diafonía entre las regiones de muestra 116, se proporciona la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 a través de las cuales pasa la luz emitida por la fuente de luz 118, así como la luz proveniente de la región de muestra 116. Dado que este plano, en el que inciden los haces de luz de emisión 152 de cada región de muestra 116, se visualiza de manera telecéntrica y nítida en el detector 122, es posible que no se produzca diafonía.

La figura 5 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico 110 de acuerdo con un segundo modo de realización de la presente invención. A continuación en el presente documento solo se explicarán las diferencias

con respecto al primer modo de realización y los elementos estructurales similares se indicarán mediante signos de referencia idénticos.

La figura 5 es una ilustración esquemática y no muestra todos los miembros estructurales del sistema analítico 110 si se compara con las figuras 1, 3 o 4. Por ejemplo, los reflectores 150 se omiten solo para simplificar la ilustración. Como se muestra en la figura 5, un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos comprende un sistema de acoplamiento de luz 130. El sistema de acoplamiento de luz 130 comprende un elemento telecéntrico 134 que es una lente de campo refractiva fusionada 154. Por tanto, la lente de campo 154 comprende una superficie esférica 138 dispuesta en un lado opuesto a una pluralidad de barras de mezcla de luz. La lente de campo 154 proporciona un plano de campo 156 que se orienta hacia la pluralidad de barras de mezcla de luz 136. Las barras de mezcla de luz 136 están unidas a o formadas de manera integrada con la lente de campo 154 en el plano de campo 156. Además, puede existir una lente 132 que está asociada con un detector 122, un tope de pupila 158 y un filtro 160. Como se muestra en la figura 5, los haces de luz 152 provenientes de una pluralidad de regiones de muestra 116 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 en los extremos distales 144 de las mismas, atraviesan las barras de mezcla de luz 136 paralelas entre sí y se refractan por la lente de campo 154 de modo que los haces de luz se enfocan dentro del tope de pupila 158 de la lente 132 y forman una imagen nítida en el detector 122 que se localiza dentro de un plano de campo adicional (no mostrado). En particular, los haces de luz 152 provenientes de una determinada región de muestra 116 se acoplan exclusivamente a la barra de mezcla de luz 136 asignada a los mismos. Se establece explícitamente que la operación de iluminación y la operación de detección se pueden llevar a cabo simultáneamente.

La figura 6 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico 110 de acuerdo con un tercer modo de realización de la presente invención. A continuación en el presente documento solo se explicarán las diferencias con respecto a los modos de realización anteriores y los elementos estructurales similares se indicarán mediante signos de referencia idénticos.

La figura 6 es una ilustración esquemática y no muestra todos los miembros estructurales del sistema analítico 110 si se compara con las figuras 1, 3 o 4. Por ejemplo, los reflectores 150 se omiten solo para simplificar la ilustración. Como se muestra en la figura 6, un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos comprende un sistema de acoplamiento de luz 130. El sistema de acoplamiento de luz 130 comprende un elemento telecéntrico 134 que es una lente de campo de Fresnel única 162. La lente de campo de Fresnel 162 proporciona un plano de campo 156 que se orienta hacia una pluralidad de barras de mezcla de luz 136. Las barras de mezcla de luz 136 están unidas a o formadas de manera integrada con la lente de campo de Fresnel 162 en el plano de campo 156. Además, puede existir una lente 132 asociada con un detector 122, un tope de pupila 158 y un filtro 160. Como se muestra en la figura 6, los haces de luz 152 provenientes de una pluralidad de regiones de muestra 116 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 en los extremos distales 144 de las mismas, atraviesan las barras de mezcla de luz 136 paralelas entre sí y se refractan por la lente de campo 162 de modo que los haces de luz se enfocan dentro del tope de pupila 158 de la lente 132 y forman una imagen nítida en el detector 122 que se localiza dentro de un plano de campo adicional (no mostrado). En particular, los haces de luz 152 provenientes de una determinada región de muestra 116 se acoplan exclusivamente a la barra de mezcla de luz 136 asignada a los mismos. No es necesario decir que la manera anterior de transmisión de luz también se aplica al lado de emisión del aparato 114 de manera opuesta o viceversa.

La figura 7 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico 110 de acuerdo con un cuarto modo de realización de la presente invención. A continuación en el presente documento solo se explicarán las diferencias con respecto a los modos de realización anteriores y los elementos estructurales similares se indicarán mediante signos de referencia idénticos.

La figura 7 es una ilustración esquemática y no muestra todos los miembros estructurales del sistema analítico 110 si se compara con las figuras 1, 3 o 4. Por ejemplo, los reflectores 150 se omiten solo para simplificar la ilustración. Como se muestra en la figura 7, un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos comprende un sistema de acoplamiento de luz 130. El sistema de acoplamiento de luz 130 comprende un elemento telecéntrico 134 que es una matriz de prismas 164. La matriz de prismas 164 proporciona un plano de campo 156 que se orienta hacia una pluralidad de barras de mezcla de luz 136. Las barras de mezcla de luz 136 están unidas a o formadas de manera integrada con la matriz de prismas 164 en el plano de campo 156. Además, puede existir una lente 132 asociada con un detector 122, un tope de pupila 158 y un filtro 160. La matriz de prismas 164 comprende una pluralidad de prismas 166. A cada uno de los prismas 166 se le asigna una de las barras de mezcla de luz 136. Los prismas 166 se pueden disponer de modo que los prismas 166 comprendan superficies inclinadas 168 que se alejan de un punto medio 170 de la matriz de prismas 164. Por ejemplo, de acuerdo con la ilustración de la figura 7, se muestran seis prismas 166, en la que los tres prismas izquierdos 166 comprenden superficies inclinadas 168 orientadas hacia la izquierda con respecto a la ilustración de la figura 7, mientras que los tres prismas derechos 166 comprenden superficies inclinadas 168 orientadas hacia la derecha con respecto a la ilustración de la figura 7.

Además, como se muestra en la figura 7, los haces de luz 152 provenientes de una pluralidad de regiones de muestra 116 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 en los extremos distales 144 de las mismas, atraviesan

las barras de mezcla de luz 136 paralelas entre sí y se refractan por las superficies inclinadas 168 de los prismas 166 de modo que los haces de luz se enfocan dentro del tope de pupila 158 de la lente 132 y forman una imagen nítida en el detector 122 que se localiza dentro de un plano de campo adicional (no mostrado). En particular, los haces de luz 152 provenientes de una determinada región de muestra 116 se acoplan exclusivamente a la barra de mezcla de luz 136 asignada a los mismos.

La figura 8 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico 110 de acuerdo con un quinto modo de realización de la presente invención. A continuación en el presente documento solo se explicarán las diferencias con respecto a los modos de realización anteriores y los elementos estructurales similares se indicarán mediante signos de referencia idénticos.

La figura 8 es una ilustración esquemática y no muestra todos los miembros estructurales del sistema analítico 110 si se compara con las figuras 1, 3 o 4. Por ejemplo, los reflectores 150 se omiten solo para simplificar la ilustración. Como se muestra en la figura 8, un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos comprende un sistema de acoplamiento de luz 130. El sistema de acoplamiento de luz 130 comprende un elemento telecéntrico 134 que es una matriz de prismas de Fresnel única 172. La matriz de prismas de Fresnel 172 proporciona un plano de campo 156 que se orienta hacia una pluralidad de barras de mezcla de luz 136. Las barras de mezcla de luz 136 están unidas a o formadas de manera integrada con la matriz de prismas de Fresnel 172 en el plano de campo 156. Además, puede existir una lente 132 asociada con un detector 122, un tope de pupila 158 y un filtro 160. Como se muestra en la figura 8, los haces de luz 152 provenientes de una pluralidad de regiones de muestra 116 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 en los extremos distales 144 de las mismas, atraviesan las barras de mezcla de luz 136 paralelas entre sí y se refractan por la matriz de prismas de Fresnel 172 de modo que los haces de luz se enfocan dentro del tope de pupila 158 de la lente 132 y forman una imagen nítida en el detector 122 que se localiza dentro de un plano de campo adicional (no mostrado). En particular, los haces de luz 152 provenientes de una determinada región de muestra 116 se acoplan exclusivamente a la barra de mezcla de luz 136 asignada a los mismos.

La figura 9 muestra una vista en perspectiva de un sistema analítico 110 de acuerdo con un sexto modo de realización de la presente invención. A continuación en el presente documento solo se explicarán las diferencias con respecto a los modos de realización anteriores y los elementos estructurales similares se indicarán mediante signos de referencia idénticos.

La figura 9 es una ilustración esquemática y no muestra todos los miembros estructurales del sistema analítico 110 si se compara con las figuras 1, 3 o 4. Por ejemplo, los reflectores 150 se omiten solo para simplificar la ilustración. El sexto modo de realización es sustancialmente idéntico al segundo modo de realización. Por tanto, un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos comprende un sistema de acoplamiento de luz 130. El sistema de acoplamiento de luz 130 comprende un elemento telecéntrico 134 que es una lente de campo refractiva fusionada 154. Por tanto, la lente de campo 154 comprende una superficie esférica 138 dispuesta en un lado opuesto a una pluralidad de barras de mezcla de luz. La lente de campo 154 proporciona un plano de campo 156 que se orienta hacia la pluralidad de barras de mezcla de luz 136. Las barras de mezcla de luz 136 están unidas a o formadas de manera integrada con la lente de campo 154 en el plano de campo 156. Además, puede existir una lente 132 que está asociada con un detector 122, un tope de pupila 158 y un filtro 160. De acuerdo con el sexto modo de realización, una cubierta 174 contra la luz parásita se dispone entre la pluralidad de barras de mezcla de luz 136. La cubierta 174 puede ser una matriz de tipo peine 176.

Como se muestra en la figura 9, los haces de luz 152 provenientes de una pluralidad de regiones de muestra 116 se acoplan a las barras de mezcla de luz 136 en los extremos distales 144 de las mismas, atraviesan las barras de mezcla de luz 136 paralelas entre sí y se refractan por la lente de campo 154 de modo que los haces de luz se enfocan dentro del tope de pupila 158 de la lente 132 y forman una imagen nítida en el detector 122 que se localiza dentro de un plano de campo adicional (no mostrado). En particular, los haces de luz 152 provenientes de una determinada región de muestra 116 se acoplan exclusivamente a la barra de mezcla de luz 136 asignada a los mismos. La cubierta 174 proporciona una prevención de diafonía poco probable a través del aire entre las respectivas barras de mezcla de luz 136, ya que los respectivos haces de luz 152 están protegidos entre sí.

La figura 10 muestra una vista en perspectiva de una cubierta 174 contra la luz parásita adaptada para su uso con un aparato 114 para la medición fotométrica de líquidos biológicos de acuerdo con cualquiera de los modos de realización anteriores. La cubierta de acuerdo con la figura 10 se puede ver como una alternativa a la cubierta 174 de la figura 9. Como se muestra en la figura 10, la cubierta 174 puede ser una placa en conformación de rejilla 178 que comprende aberturas cuadradas o rectangulares 180 distribuidas uniformemente. La placa en conformación de rejilla 178 puede estar unida al sistema de acoplamiento de luz 130 de modo que las barras de mezcla de luz 136 se extiendan a través de las aberturas 180.

Se establece explícitamente que, de acuerdo con cualquiera de los modos de realización anteriores, el elemento telecéntrico 134 puede ser un primer elemento telecéntrico y la pluralidad de barras de mezcla de luz 136 puede ser una primera pluralidad de barras de mezcla de luz. El aparato 114 puede comprender además una pluralidad de fuentes de luz 118, un segundo elemento telecéntrico y una segunda pluralidad de fuentes de luz (no mostradas)

conectadas directamente al segundo elemento telecéntrico. El segundo elemento telecéntrico se puede disponer contiguo al primer elemento telecéntrico de modo que la segunda pluralidad de barras de mezcla de luz se oriente hacia la pluralidad de fuentes de luz. Por tanto, el primer y segundo elemento telecéntrico, así como la primera y segunda pluralidad de barras de mezcla de luz, se disponen de manera simétrica como imagen especular. Esta disposición puede evitar aún más cualquier diafonía.

5

Lista de números de referencia

	110	sistema analítico
5	112	dispositivo analítico
	114	aparato para la medición fotométrica de líquidos biológicos
	116	región de muestra
10	118	fuelle de luz
	120	sistema de lentes
15	122	detector
	124	sistema de detección óptica
	126	pocillos
20	128	soporte
	130	sistema de acoplamiento de luz
25	132	lente
	134	elemento telecéntrico
	136	barra de mezcla de luz
30	138	superficie
	140	extremo más estrecho
35	142	extremo proximal
	144	extremo distal
	146	plano
40	148	borde
	150	reflector
45	152	haz de luz
	154	lente de campo
	156	plano de campo
50	158	tope de pupila
	160	filtro
55	162	lente de campo de Fresnel
	164	matriz de prismas
	166	prisma
60	168	superficie inclinada
	170	punto medio
65	172	matriz de prismas de Fresnel

- 174 cubierta
- 176 matriz de tipo peine
- 5 178 placa en forma de rejilla
- 180 abertura

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (114) para la medición fotométrica de líquidos biológicos que comprende:
 - 5 - una pluralidad de regiones de muestra separadas (116);
 - una fuente de luz (118) adaptada para emitir luz que comprende al menos una frecuencia;
 - un sistema de lentes (120) que comprende un sistema de acoplamiento de luz (130), en el que el sistema de acoplamiento de luz (130) se dispone entre la fuente de luz (118) y la pluralidad de regiones de muestra (116), comprendiendo el sistema de acoplamiento de luz (130) al menos un elemento telecéntrico (134) y una pluralidad de barras de mezcla de luz (136), en el que a cada región de muestra (116) se le asigna al menos una de las barras de mezcla de luz (136), en el que el elemento telecéntrico (134) se dispone entre la fuente de luz (118) y la pluralidad de regiones de muestra (116), en el que cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) se
 - 10 ahúsa de modo que un extremo más estrecho (140) de cada barra de mezcla de luz (136) se oriente hacia la pluralidad de regiones de muestra (116), y la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) se disponga entre el elemento telecéntrico (134) y la pluralidad de regiones de muestra (116);
 - un detector (122) dispuesto para recibir haces de luz (152) provenientes de la pluralidad de regiones de muestra (116),
 - 20 - en el que un sistema de detección óptica (124) se dispone además entre la pluralidad de regiones de muestra (116) y el detector (122), comprendiendo dicho sistema de detección óptica (124) el elemento telecéntrico (134) y la pluralidad de barras de mezcla de luz (136), de modo que la luz proveniente de la pluralidad de regiones de muestra (116) atraviese el elemento telecéntrico (134) y la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) del sistema de detección óptica (124).
2. El aparato (114) de la reivindicación 1, en el que dicho elemento telecéntrico (134) se selecciona independientemente de una lente de campo, una lente de campo refractiva, una lente de campo refractiva fusionada (154), una lente de campo de Fresnel (162), una matriz de prismas (164), una matriz de prismas de Fresnel (172) y prismas (166).
3. El aparato (114) de la reivindicación 1 o 2, en el que el elemento telecéntrico (134) y la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) están formadas de manera integrada.
4. El aparato (114) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una cubierta (174) contra la luz parásita se dispone entre la pluralidad de barras de mezcla de luz (136).
5. El aparato (114) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) comprende una sección transversal rectangular.
6. El aparato (114) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) comprende al menos 2, preferentemente al menos 96 barras de mezcla de luz (136) y más preferentemente múltiplos de 96 barras de mezcla de luz (136).
7. El aparato (114) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) comprende un extremo proximal (142) dispuesto en el elemento telecéntrico (134) y un extremo distal (144) que se orienta hacia la pluralidad de regiones de muestra (116), en el que los extremos distales (144) de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) se disponen en un plano común (146).
8. El aparato (114) de la reivindicación 7, en el que la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) comprende bordes afilados (148), en el que los bordes afilados (148) se localizan en los extremos distales (144) de las barras (136).
9. El aparato (114) de la reivindicación 7 u 8, en el que los extremos distales (144) de cada una de la pluralidad de barras de mezcla de luz (136) comprenden una mayor apertura numérica que los extremos proximales (142).
10. Un dispositivo analítico (112) para medir un analito que comprende un aparato (114) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el dispositivo analítico (112) es un instrumento de PCR para la detección en tiempo real de ácidos nucleicos durante la amplificación.
11. Uso de un aparato (114) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la medición fotométrica de líquidos biológicos.
12. Un procedimiento para medir simultáneamente la presencia o cantidad de un analito en una región de muestra usando un aparato (114) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

- iluminar dicha región de muestra con un haz de luz (152) emitido por la fuente de luz (118), en el que dicho haz de luz atraviesa el sistema de acoplamiento de luz (130), comprendiendo dicho sistema de acoplamiento de luz (130) el elemento telecéntrico (134) y la pluralidad de barras de mezcla de luz (136), en el que el sistema de acoplamiento de luz se dispone entre la fuente de luz (118) y la región de muestra de modo que el haz de luz (152) se dirige hacia la región de muestra; y
- detectar un haz de luz (152) proveniente de la región de muestra después de la iluminación de la región de muestra, en el que dicho haz de luz (152) proveniente de dicha región de muestra se enfoca en el detector (122) mediante el sistema de detección óptica (124) dispuesto entre la región de muestra y el detector (122).

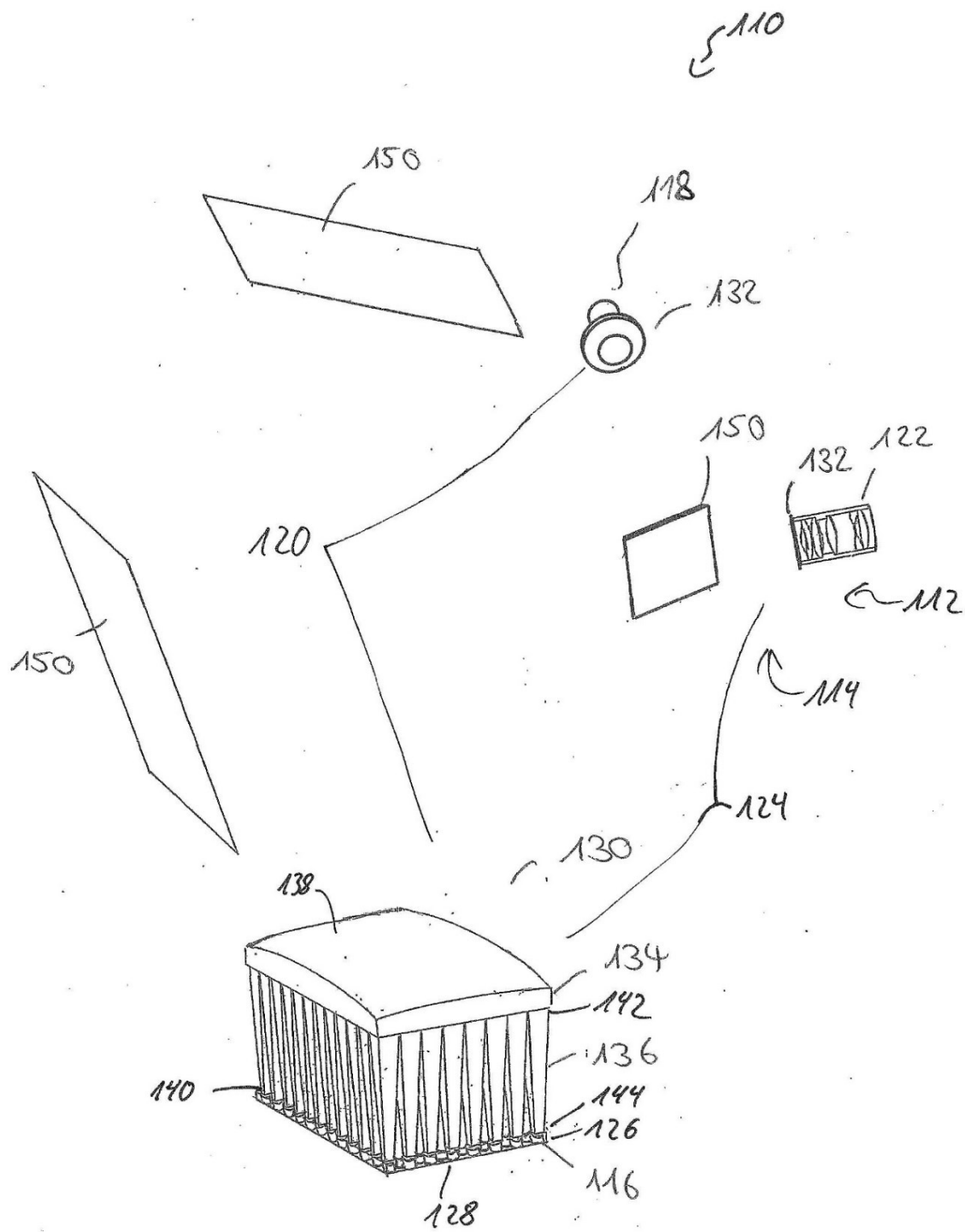


Fig. 1

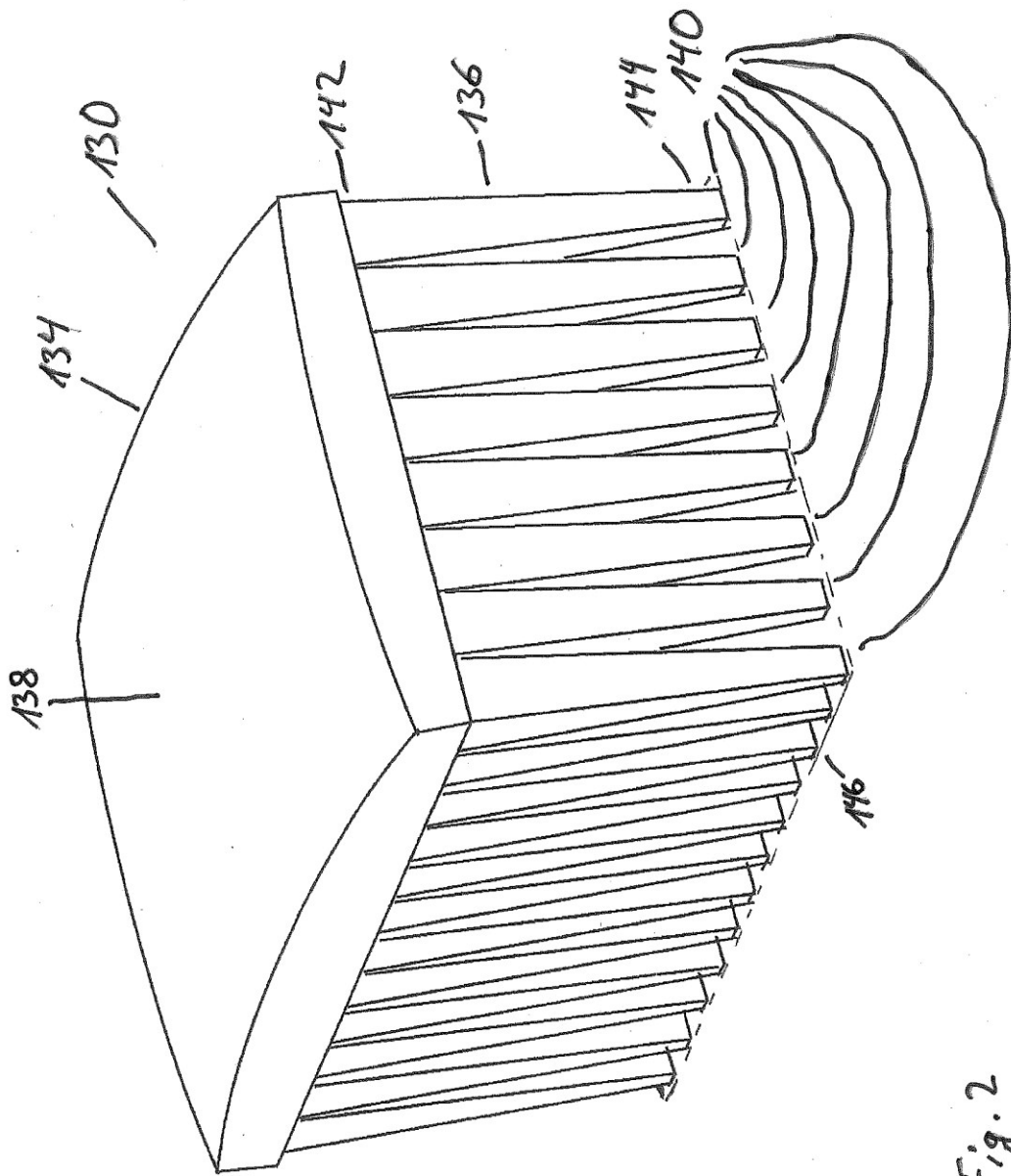


Fig. 2

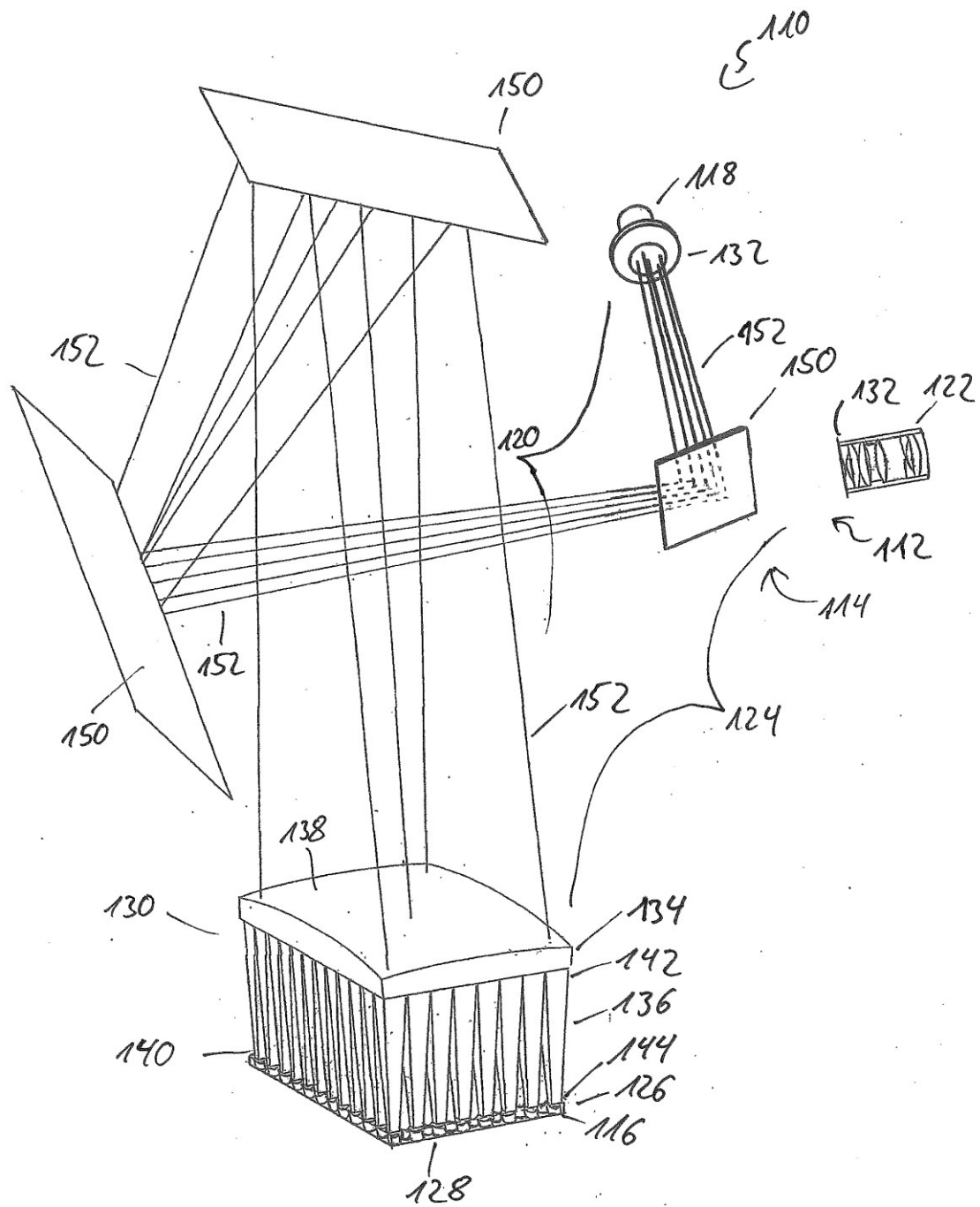


Fig. 3

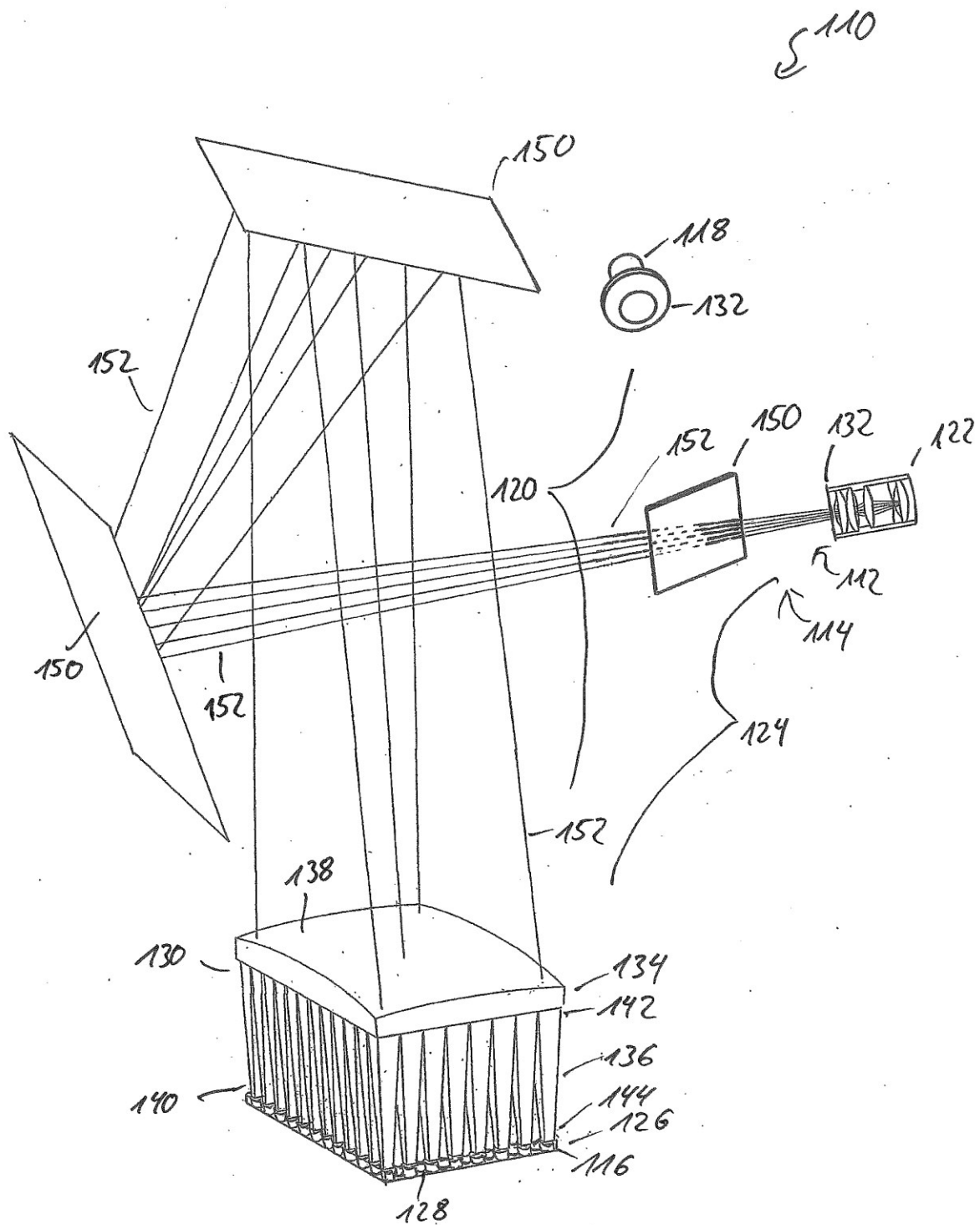


Fig. 4

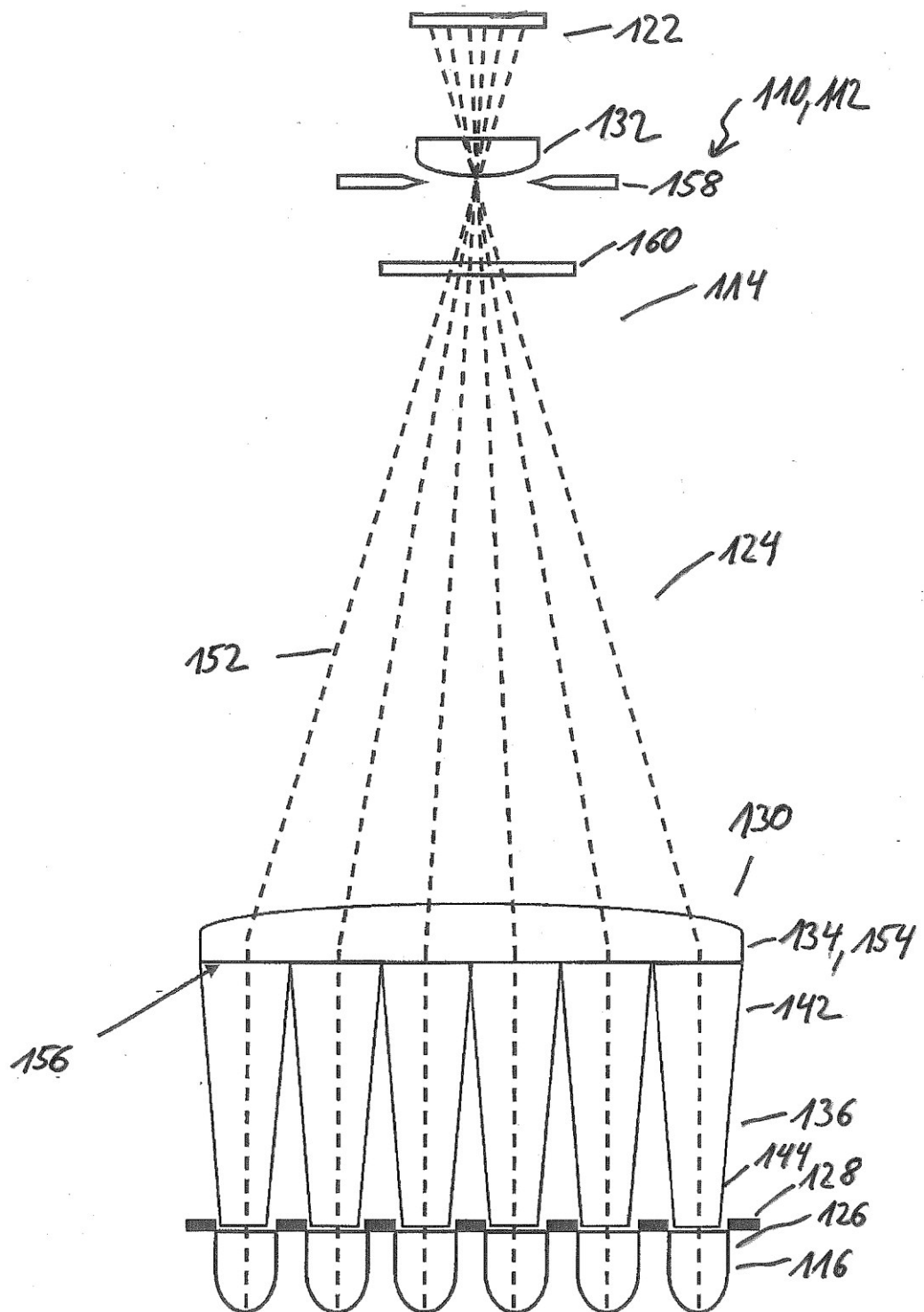


Fig. 5

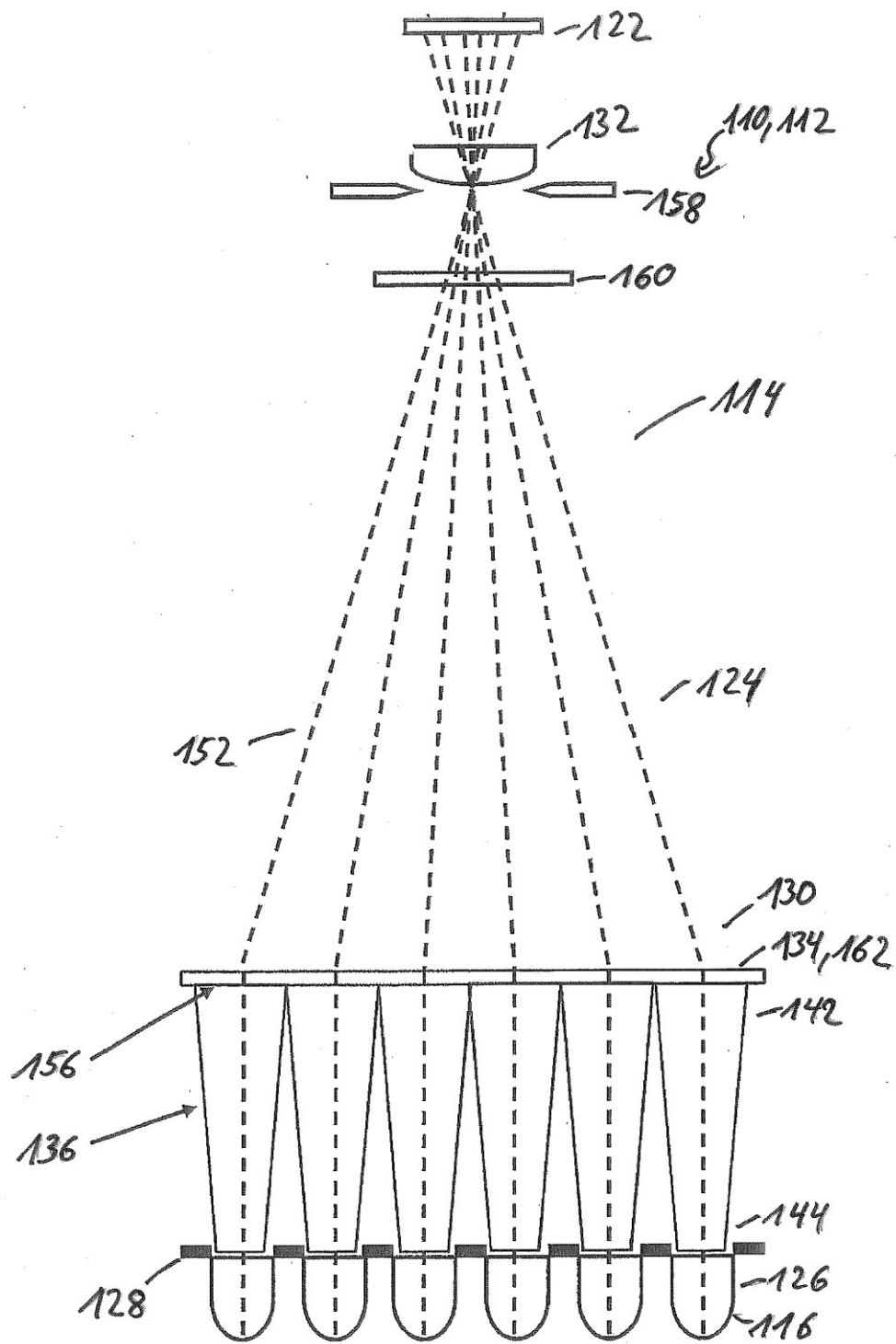


Fig. 6

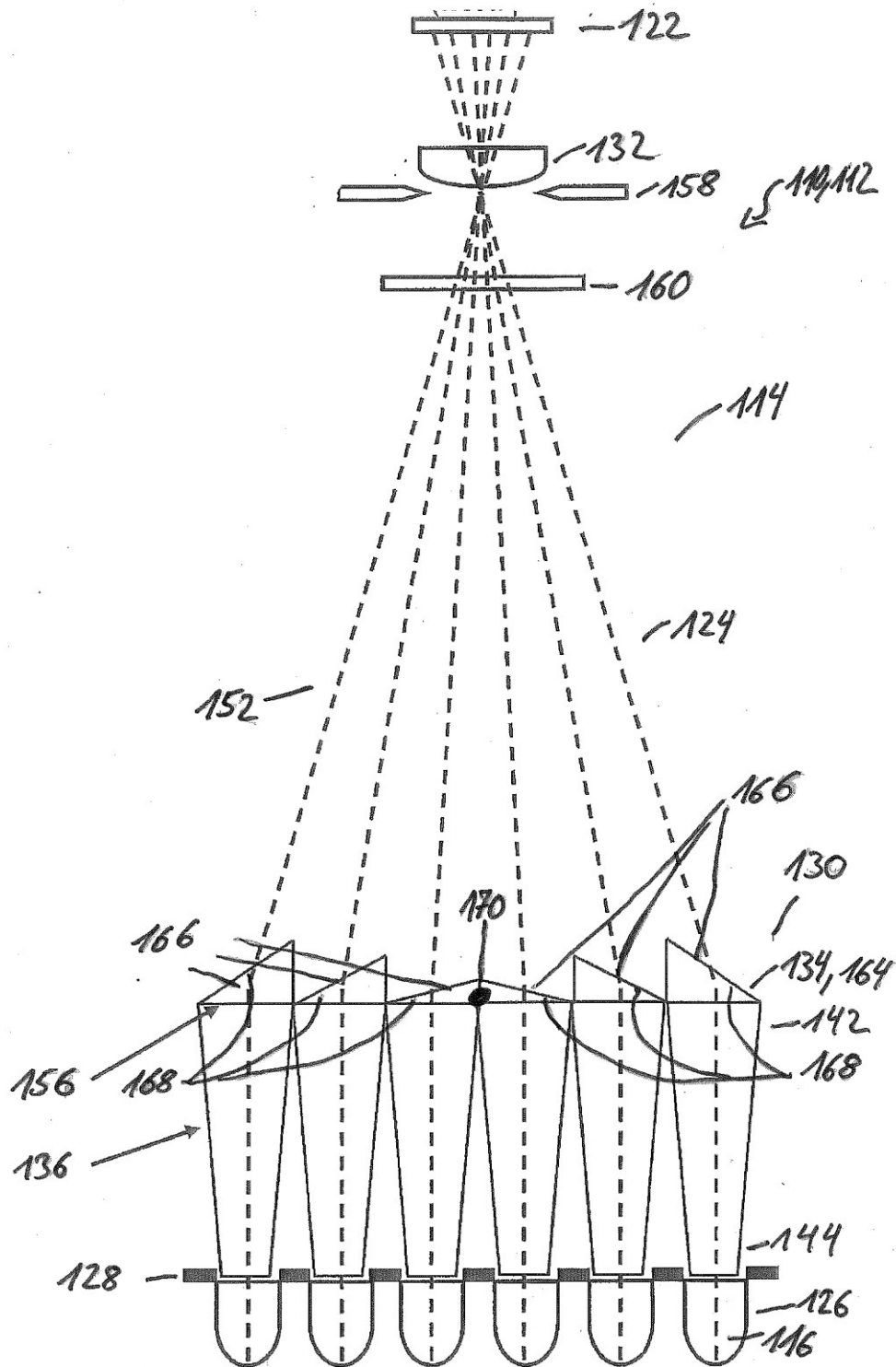


Fig. 7

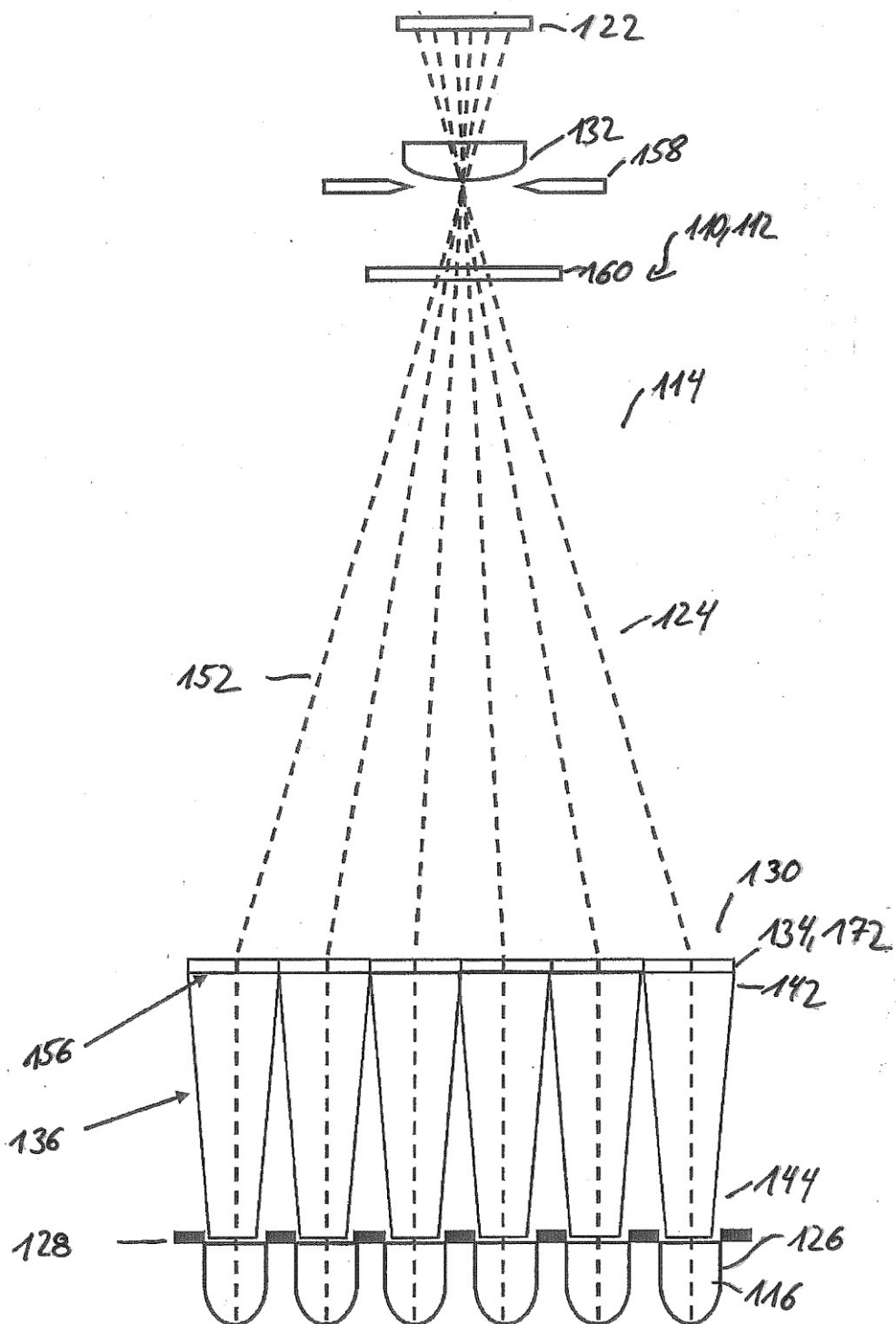


Fig. 8

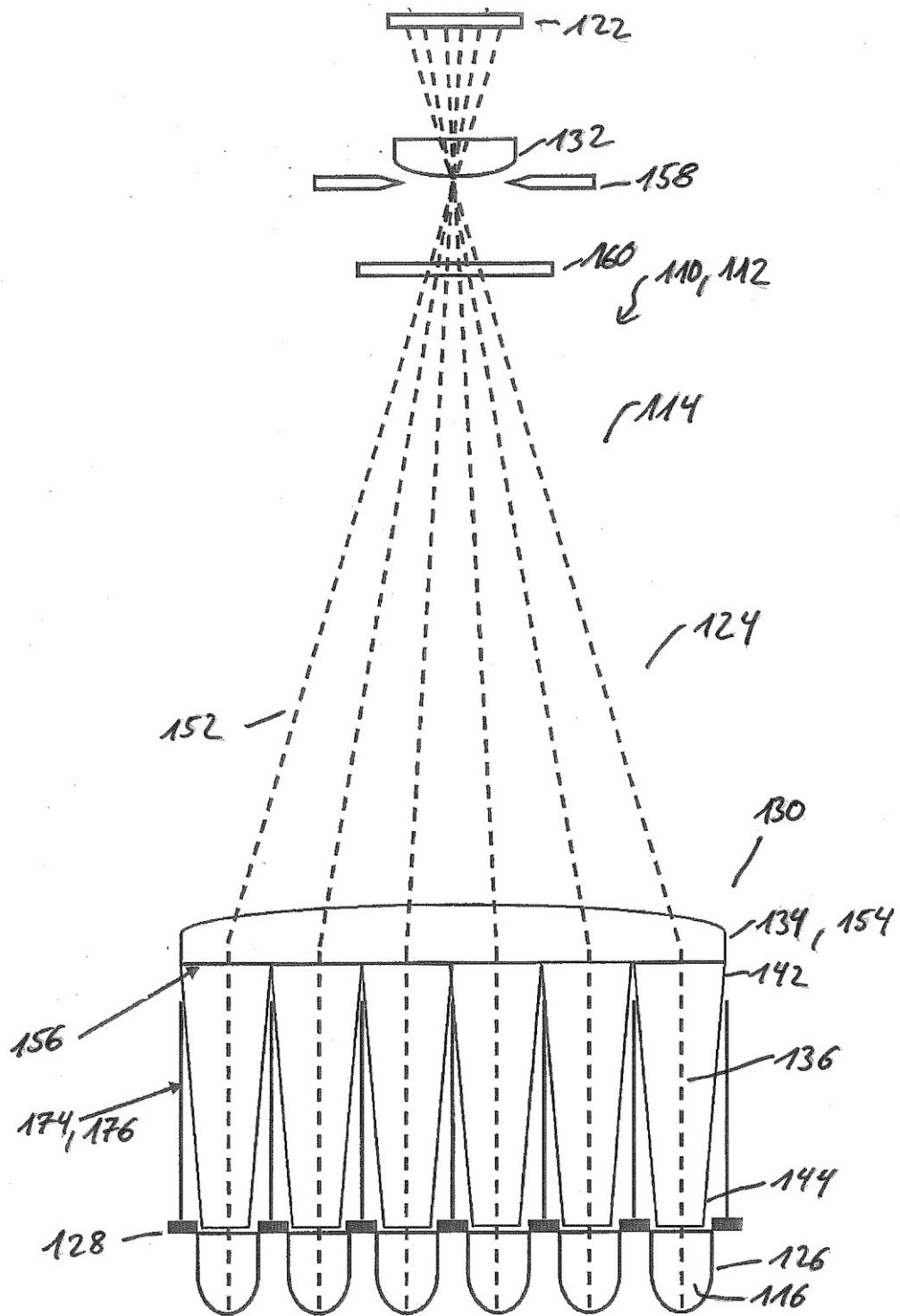


Fig. 9

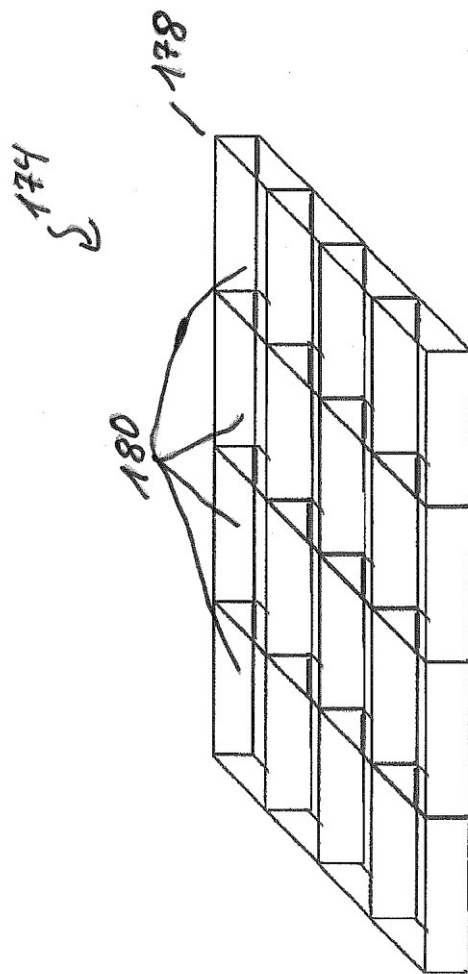


Fig. 10