



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718201-5 A2



(22) Data de Depósito: 03/10/2007
(43) Data da Publicação: 05/11/2013
(RPI 2235)

(51) Int.Cl.:
G01N 21/64
B01L 3/00

(54) Título: SISTEMA E MÉTODO PARA DETECTAR RADIAÇÃO **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2006 EP 06121789.9

(73) Titular(es): Koninklijke Philips Electronics N. V

(72) Inventor(es): Derk J. W. Klunder, Maarten M. J. W. Van Herpen, Marc W. G. Ponjee, Marcello L. M. Balistreri, Mark T. Johnson

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007054022 de 03/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/041190de
10/04/2008

“SISTEMA E MÉTODO PARA DETECTAR RADIAÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se ao campo de detecção e a quaisquer dispositivos que requerem meios de detecção. Mais particularmente, a presente invenção relaciona-se ao campo de sensores e especificamente dispositivos de biossensor e/ou micro-fluídicos para análise química, biológica e/ou bioquímica de amostras.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Dispositivos micro-fluídicos estão no coração da maioria das tecnologias de biochip, sendo usados para ambas preparação de amostra fluídicas, por exemplo, baseadas em sangue, e sua análise subsequente. Dispositivos integrados compreendendo biossensores e dispositivos micro-fluídicos são conhecidos, por exemplo, sob o nome de chips de DNA/RNA, BioChips, GeneChips e Lab-on-a-chip. Em particular, filtragem em arranjos de alta produtividade operacional, por exemplo, micro-arranjos, é uma das novas ferramentas para análise química ou bioquímica, por exemplo, empregada em diagnóstico. Estes dispositivos de biochip compreendem poços ou reatores de pequeno volume, nos quais reações químicas ou bioquímicas são examinadas, e podem regular, transportar, misturar e armazenar quantidades insignificantes de líquidos rapidamente e confiavelmente para realizar reações físicas, químicas e bioquímicas desejadas e análise em grandes números. Realizando ensaios em pequenos volumes, economias significativas podem ser obtidas no tempo e em custos de alvos, componentes e reagentes.

Geralmente, a detecção de sinais de fluorescência de um biochip é feita usando um sistema de detecção óptico, compreendendo uma fonte de luz, filtros ópticos e sensores (por exemplo, câmera CCD), localizados em uma máquina de bancada/laboratório, para quantificar a quantidade de fluoróforos presentes. Uma ilustração esquemática de tal sensor

10 é indicada na Figura 1, mostrando uma fonte de radiação 14 para irradiar uma amostra 16 em uma substrato 18. Os sinais de fluorescência resultantes são coletados usando óptica 22 em um elemento detector 12. Os sistemas de detecção de fluorescência usados em máquinas de bancada/laboratório adicionalmente requerem em geral componentes ópticos dispendiosos para adquirir e analisar os sinais de fluorescência. Tipicamente, um filtro para filtrar a radiação de excitação 20 e um filtro 24 para separar a radiação de excitação da resposta de fluorescência é necessário. Em particular, filtro ópticos dispendiosos com comprimento de onda de corte seletivo, isto é, filtros que são altamente seletivos, são usados para obter a sensibilidade necessária destes sistemas ópticos, pois freqüentemente o desvio entre o espectro de excitação (absorção) e o espectro de emissão (fluorescência) é pequeno (<50 nm). Isto é ilustrado na Figura 2. Conseqüentemente, as fontes principais de ruído em um sistema óptico baseado em fluorescência são a reflexão de (uma parte da) luz de excitação e dispersão (Rayleigh) da luz de excitação.

Em muitas aplicações biotecnológicas, tais como diagnóstico molecular, há uma necessidade de biochips compreendendo um sensor óptico, ou um arranjo de sensores ópticos, que detecta sinais de fluorescência e pode ser lida em paralelo e independentemente para permitir análise de alta produtividade operacional sob uma variedade de condições (de reação). Vantagens de biochips incorporando o sensor óptico são, entre outras, que o sistema de aquisição de sinal de fluorescência no chip melhora ambas velocidade e confiabilidade dos chips de análise, por exemplo, análise de configuração de hibridização de chip de DNA, custos são reduzidos para ensaios e alta portabilidade é obtida, por exemplo, obtendo instrumentos de mão portáteis para aplicações tais como diagnósticos locais e teste em estrada (isto é, não mais é necessária máquina central de bancada, a intensidade fluorescente pode ser aumentada à medida que o ângulo sólido de coleta

aumenta e que o número de fronteiras de meio e reflexões correspondentes diminuam.

Uma máquina de bancada tornar-se-á capaz de manusear biochips versáteis e uma multiplicidade de biochips. Ter o sensor óptico como parte da máquina de bancada demanda a montagem de um conjunto de filtro específico para um ensaio específico, o que impede a detecção paralela (multiplexada) de rótulos fluorescentes com vários espectros de excitação e/ou emissão. Portanto, ser capaz de ler sensor(es) óptico(s) no chip permite uma máquina de bancada multifunção flexível e abre o caminho na direção da padronização de biochips, máquinas de bancada e componentes destes. Entretanto, a necessidade de filtros torna tais biochips dispendiosos, o que é especialmente desvantajoso se biochips descartáveis são considerados.

Em “Nucleic Acids Research 32” (2004), Fixe e outros descrevem um biochip com sensores ópticos integrados. O sistema de detecção usa um filtro dispendioso para filtrar a luz de excitação, onde a sensibilidade de detecção é limitada devido à filtragem.

Em numerosas aplicações biotecnológicas, tais como diagnóstico molecular, há uma necessidade de módulos bioquímicos (por exemplo, sensores, PCR) compreendendo um arranjo de compartimentos de temperatura controlada que podem ser processados em paralelo e independentemente para permitir alta versatilidade e alta produtividade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção prover sistemas e métodos eficientes para detecção de radiação em um sistema de irradiação frontal. É uma vantagem das realizações da presente invenção, que o alto custo, econômico e de trabalho intensivo, de um filtro de alta qualificação para dividir a radiação de excitação e a radiação de amostra gerada, pode ser evitado. Adicionalmente, é uma vantagem das realizações da presente invenção que uma alta sensibilidade para radiação de amostra gerada pode ser

obtida. É uma vantagem das realizações da presente invenção que a detecção eficiente para um sistema irradiado frontal é obtida. Isto permite usar um substrato para o detector que não é transparente, tal como uma pastilha de silicone ou uma folha de metal flexível. É também uma vantagem das realizações da presente invenção que a irradiação direta do sensor pela radiação de excitação pode ser suprimida, permitindo então detecção de um sinal de amostra gerado, tipicamente mais fraco.

O objetivo acima é alcançado pelo método e dispositivo de acordo com a presente invenção.

10 A presente invenção relaciona-se a um sistema de detecção de radiação compreendendo uma região de medição em uma câmara de medição, adaptada para receber pelo menos uma amostra para ser examinada e para receber radiação de excitação para aplicação na pelo menos uma amostra e para gerar radiação de amostra, o sistema de detecção de radiação

15 compreendendo também pelo menos um elemento detector para detecção da radiação de amostra gerada, a radiação de excitação sendo incidente de um primeiro lado da região de medição em uma câmara de medição e o pelo menos um elemento detector sendo posicionado de um segundo lado da região de medição em uma câmara de medição, o segundo lado sendo oposto

20 ao primeiro lado com relação à região de medição na câmara de medição, onde o sistema de detecção compreende adicionalmente meio óptico adaptado para guiar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector. É uma vantagem da presente invenção que filtro seletivos para separar radiação de excitação e radiação resultante podem ser evitados nas

25 realizações de acordo com a presente invenção. Isto resulta numa redução de ambos custo econômico e de trabalho intensivo. A radiação resultante pode, por exemplo, ser qualquer dentre radiação de fluorescência, radiação de fosforescência, radiação de quimioluminescência, radiação de fotocromismo. O meio óptico adicionalmente pode ser adaptado para guiar radiação de

segundo plano, por exemplo, luz perdida para um lado do pelo menos um elemento detector.

5 O meio óptico pode compreender meio de blindagem para substancialmente blindar o pelo menos um elemento detector da radiação de excitação.

10 O meio de blindagem pode compreender um primeiro elemento de blindagem adaptado para blindar substancialmente a aplicação direta de radiação de excitação no pelo menos um elemento detector. É uma vantagem de realizações particulares que somente poucos componentes são necessários para obter um detector de radiação irradiado frontalmente. O primeiro elemento de blindagem pode ser móvel controlavelmente com respeito ao pelo menos um elemento detector.

15 O meio de blindagem adicionalmente pode compreender um segundo elemento de blindagem adaptado para bloquear substancialmente pelo menos parte da radiação de excitação dispersa pelo primeiro elemento de blindagem.

É uma vantagem de realizações particulares da presente invenção que uma alta sensibilidade a fluorescência pode ser obtida.

20 Pelo menos um dentre o primeiro e segundo elemento de blindagem pode ser controlavelmente móvel com respeito ao pelo menos um elemento detector.

25 O meio de blindagem pode compreender pelo menos um elemento de blindagem que é controlavelmente móvel com respeito ao citado pelo menos um elemento detector. O pelo menos um elemento de blindagem que é controlavelmente móvel pode ser o primeiro elemento de blindagem. O pelo menos um elemento de blindagem que é controlavelmente móvel pode ser o segundo elemento de blindagem. O pelo menos um elemento de blindagem que é controlavelmente móvel também pode ser o primeiro elemento de blindagem e o segundo elemento de blindagem.

O elemento de blindagem sendo controlavelmente móvel pode ser móvel dentro de um plano determinado pelo elemento de blindagem. “Plano determinado pelo elemento de blindagem” significa o plano no qual o elemento de blindagem se estende substancialmente.

5 O sistema de detecção pode compreender diversos elementos detectores e adicionalmente pode compreender um controlador para correlacionar um movimento do elemento de blindagem controlavelmente móvel com uma ativação de cada um dos diversos elementos detectores. É uma vantagem das realizações da presente invenção que a aplicação indireta da radiação de excitação no pelo menos um elemento detector pode ser substancialmente reduzida. O controlador pode sincronizar a comutação dos diversos elementos detectores e o movimento do elemento de blindagem, ligando cada um dos diversos elementos detectores quando estes estão substancialmente blindados da radiação de excitação.

10 O elemento de blindagem sendo controlavelmente móvel pode ser móvel em uma direção perpendicular a um plano determinado pelo elemento de blindagem.

É uma vantagem de realizações particulares da presente invenção que a sensibilidade de detecção pode ser adaptada para a eficiência radiativa da amostra. É uma vantagem de realizações particulares da presente invenção que o espaçamento entre o pelo menos um elemento detector e o segundo meio de bloqueio de radiação de excitação pode ser controlado, dependendo das propriedades de dispersão da amostra estudada.

20 O meio de blindagem pode compreender pelo menos um elemento de blindagem que é um elemento de blindagem ajustável permitindo a geração de configurações de blindagens variáveis ao longo do tempo. O pelo menos um elemento de blindagem que é um elemento de blindagem configurável pode ser o primeiro elemento de blindagem, o segundo elemento de blindagem ou o primeiro e o segundo elemento de blindagem.

O elemento de blindagem configurável permitindo a geração de configurações de blindagem variáveis, pode ser um visor.

É uma vantagem de realizações particulares da presente invenção que a detecção de radiação por diferentes elementos detectores pode ser efetuada de um modo automático e automatizado.

O meio óptico adaptado para guiar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector pode compreender um meio de refração de radiação para focalizar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector.

O meio de refração de radiação pode compreender pelo menos dois elementos de lente para focalizar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector.

O meio de refração de radiação pode ser adaptado para focalizar a radiação de excitação no meio de reflexão difusa adaptado para refletir difusamente a radiação de excitação de volta para a amostra. É uma vantagem da realizações particulares da presente invenção que pode ser obtido uma alta sensibilidade a fluorescência.

O sistema de detecção de radiação adicionalmente pode compreender um filtro de detecção para filtrar radiação de amostra da radiação de excitação. O filtro de detecção pode ser posicionado diante do pelo menos um elemento detector.

O segundo elemento de blindagem pode ser posicionado em relação ao primeiro elemento de blindagem de tal modo que permanece numa região de sombra do primeiro elemento de blindagem.

A radiação de excitação pode ser substancialmente colimada.

O sistema de detecção pode compreender um arranjo fabricado com base em tecnologias eletrônicas de área extensa. Tecnologias eletrônicas de área extensas podem ser tecnologias baseadas em tecnologias de silício amorfo, polissilício de baixa temperatura e/ou orgânicas.

A presente invenção também se relaciona a um método para detectar radiação de uma amostra, o método compreendendo

- irradiar uma amostra com radiação de excitação a partir de um primeiro lado da amostra, a irradição sendo irradição para gerar radiação de amostra,

- radiação de amostra de detecção de um segundo lado da amostra usando pelo menos um elemento detector, o segundo lado sendo oposto ao primeiro lado,

o método compreendendo guiar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector usado para detectar a radiação de amostra.

Aspectos particulares e preferidos da invenção são relatados nas reivindicações independentes e dependentes que a acompanham. Características das reivindicações dependentes podem ser combinadas com características das reivindicações independentes e com características de outras reivindicações dependentes conforme apropriado e não meramente conforme relatado explicitamente nas reivindicações.

Os ensinamentos da presente invenção permitem o projeto de métodos e aparelhos melhorados para detectar radiação, tais como métodos e sistemas para detecção de fluorescência.

As acima e outras características, representações e vantagens da presente invenção tornar-se-ão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada, considerada em conjunto com os desenhos que a acompanham, que ilustra a título de exemplos, os princípios da invenção. Esta descrição é dada para a finalidade somente de exemplo, sem limitar o escopo da invenção. As figuras de referência relacionadas abaixo referem-se aos desenhos anexos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 é uma ilustração esquemática de uma configuração óptica para detectar sinais de fluorescência provenientes de um biochip de

acordo com a técnica anterior.

Figura 2 é uma ilustração da superposição entre um espectro de excitação e espectro de fluorescência devido a um deslocamento *Small Stokes* conforme ocorre freqüentemente em ensaios de fluorescência bioquímicos, de acordo com a técnica anterior.

Figura 3 é uma representação esquemática de um sistema de detecção compreendendo meio de guia de radiação de excitação de acordo com realizações da presente invenção.

Figura 4a e Figura 4b ilustram um sistema de irradiação frontal para um dispositivo microfluídico possuindo um elemento de blindagem de camada dupla posicionado em lados opostos de um substrato, de acordo com realizações da presente invenção.

Figura 5 é uma ilustração esquemática de um sistema de detecção de radiação microfluídico com irradiação frontal e um único elemento de blindagem, de acordo com uma primeira realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 6 ilustra irradiação indesejada de um elemento detector, em um sistema de irradiação frontal para um dispositivo microfluídico sensor óptico com um único elemento de blindagem, como pode ocorrer em um sistema de detecção de acordo com a primeira realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 7 ilustra sistema de irradiação frontal para um dispositivo microfluídico sensor possuindo um meio de blindagem espacialmente variável, de acordo com a segunda e terceira realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 8 ilustra um sistema de irradiação frontal para um dispositivo microfluídico possuindo dois elementos de blindagem fixos, de acordo com a quarta realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 9 ilustra um sistema de irradiação frontal para um

dispositivo microfluídico possuindo dois elementos de blindagem fixos, e possuindo uma fonte de luz colimada de acordo com a quinta realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 10 ilustra um sistema de irradiação frontal para um
5 dispositivo microfluídico possuindo meio de refração de radiação de acordo com a sexta realização do primeiro aspecto da presente invenção.

Figura 11 ilustra um método para detecção de radiação com base na irradiação frontal de acordo com o segundo aspecto da presente invenção.

10 Nas diferentes figuras, os mesmos sinais de referência referem-se aos mesmos ou a elementos análogos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES

A presente invenção será descrita com respeito a realizações particulares e com referência a certos desenhos, porém a invenção não está
15 limitada a isto e somente pelas reivindicações. Quaisquer sinais de referência nas reivindicações não serão considerados como limitando o escopo. Os desenhos descritos são apenas esquemáticos e não limitadores. Nos desenhos, o tamanho de alguns dos elementos pode ser exagerado e não desenhado em escala, para fins ilustrativos. Onde o termo “compreendendo” é usado na
20 presente descrição e reivindicações, este não exclui outros elementos ou etapas. Onde um artigo indefinido ou definido é usado ao se referir a um nome singular, por exemplo, “um” ou “uma”, “o”, isto inclui um plural daquele nome a menos que algo mais seja especificamente declarado.

Adicionalmente, os termos primeiro, segundo, terceiro e
25 similares na descrição e nas reivindicações, são usados para distinguir entre elementos similares e não necessariamente para descrever uma ordem sequencial ou cronológica. Deve ser entendido que os termos acima usados são intercambiáveis sob circunstâncias apropriadas e que as realizações da invenção aqui descritas são capazes de operação em outras seqüências além

das descritas ou ilustradas aqui.

Ainda mais, os termos topo, fundo, sobre, sob e similares na descrição e nas reivindicações são usados para fins descritivos e não necessariamente para descrever posições relativas. Deve ser entendido que os termos acima usados são intercambiáveis sob circunstâncias apropriadas e que as realizações da invenção aqui descritas são capazes de operação em outras orientações além daquelas descritas ou ilustradas aqui.

A diferentes realizações e aspectos da presente invenção relacionam-se à detecção de radiação, por exemplo, detecção de radiação eletromagnética. A detecção de radiação usualmente relaciona-se a emissão a partir de uma amostra, na excitação com um feixe de excitação, por exemplo, emissão de fluorescência, embora a presente invenção não esteja limitada a isto. A radiação de excitação pode compreender radiação eletromagnética nas faixas de comprimento de onda óptica, infravermelho, infravermelho avançado, ultravioleta ou ultravioleta avançado. A emissão radioativa a partir de uma amostra pode ser por exemplo, de locais de emissão radioativos que podem ser locais ocupados em um substrato ocupado, por exemplo, por partículas alvo rotuladas luminescentes, uma técnica freqüentemente usada em biodetecção microfluídica. Entretanto, os métodos e sistemas para detectar emissão radiativa de amostras também podem ser relacionar a todas as espécies de emissão radiativas, isto é, não necessariamente relacionadas a partículas, mas também a outras fontes radiativas, tais como, por exemplo, características químicas ou estruturais de um dispositivo, amostra ou superfície, conduzindo à geração de emissão de luz, por exemplo, quando irradiadas. A título de ilustração, a detecção de emissão radiativa a partir de rótulos radiativos, por exemplo, rótulos luminescentes, em uma amostra, será descritas nas seguintes realizações, embora a invenção não esteja limitada a isto. A amostra tipicamente pode ser um fluido tal como um líquido ou gás. A amostra tipicamente pode ser uma mistura de produtos em análise. Processos

radiativos típicos incluídos no escopo da presente invenção são processos de fluorescência, processos de fosforescência, processos de quimioluminescência, processos de fotocromismo, etc.

A detecção de radiação pode ser usada para analisar uma amostra biologicamente, quimicamente ou bioquimicamente. Tipicamente, tais sistemas de detecção podem ser aplicados em bioquímica e biofísica molecular. Como os protocolos de bioquímica correntes freqüentemente já estão incorporando rótulos fluorescentes, ensaios baseados em chip podem ser facilmente incorporados nos protocolos existentes, sem alterar a bioquímica. Por exemplo, a rotulagem fluorescentes de proteínas é mais comum em biociências, e milhões de imunoenaios fluorescentes são efetuados ao longo do mundo a cada ano. Em adição, reações tais como seqüenciamento de Sanger e a reação em cadeia de polimerase (PCR) foram adaptadas para usar os métodos de rotulagem fluorescentes. De fato, amplificação PCR quantitativa em tempo real (RQ-PCR) que é uma tecnologia em rápido crescimento para diagnóstico médico, está sendo efetuada com alta eficiência usando rótulos fluorescentes. Nesta tecnologia, a presença de produtos amplificados é gravada quantitativamente durante o processamento de temperatura usando moléculas de relato (por exemplo, balizadores moleculares) que geram um sinal óptico que é medido em tempo real no mesmo dispositivo. O sinal gravado é uma medida para a presença, bem como para a(s) concentração(ões) de moléculas de ácido nucléicos específicas, por exemplo (porém não limitado a) uma bactéria ou um conjunto de bactérias. Geralmente, a detecção de fluorescência pode ser usada em uma variedade de aplicações em um chip de análise, tal como a detecção fluorescente de balizadores ópticos durante amplificação de DNA, proteínas rotuladas e ácidos nucléicos imobilizados ou hibridizados (rotulados) sobre uma superfície.

Tipicamente, em processos de biossensor ou processos

relacionados conforme descrito acima, processos sensores usando detecção de radiação tal como, por exemplo, detecção luminescente, são baseados em rótulos radiativos que são diretamente ou indiretamente anexados a moléculas alvo, tais como, por exemplo, proteínas, anticorpos, ácidos nucleicos (por exemplo, DNR, RNA), peptídeos, açúcares oligo ou polissacarídeos, pequenas moléculas, hormônios, drogas, metabólicos, células ou frações de célula, frações de tecido, etc. Estas moléculas, tipicamente podem ser detectadas em um fluido, que pode ser a amostra original ou já pode ter sido processada antes da inserção no biossensor, por exemplo, diluídas, digeridas, degradadas, quimicamente modificadas, filtradas, dissolvidas em um tampão. Os fluidos originais podem ser, por exemplo, fluidos biológicos, tais como saliva, escarro, sangue, plasma de sangue, cerume, fluido intersticial ou urina, linfa, secreções anais e vaginais, transpiração e sêmen de virtualmente qualquer organismo, por exemplo, amostras de mamíferos e amostras humanas, ou outros fluidos tais como fluidos para beber, fluidos ambientais ou um fluido que resulta do pré tratamento da amostra. Podem ser, por exemplo, amostras ambientais tais como amostras de ar, agrícola, de água e solo, amostras de agente de guerra biológica; amostras de pesquisa. O fluido pode, por exemplo, compreender elementos de material de amostra sólida, por exemplo, a partir de biópsias, fezes, alimento, ração, amostras ambientais. Por exemplo, no caso de ácidos nucleicos, a amostra pode ser de produtos de uma reação de amplificação, incluindo ambas amplificação de alvo e sinal; amostras purificadas tais como genomas purificados de DNA, RNA, proteínas, etc.; amostras brutas (bactérias, vírus, DNA genômico, etc.). Como será verificado pelos especialistas na técnica, virtualmente qualquer manipulação experimental pode ter sido feita na amostra.

Em realizações particulares de acordo com aspectos da presente invenção, o sistema de detecção pode envolver um sistema leitor reutilizável e uma unidade descartável na qual a amostra é inserida. A unidade

descartável deste modo é adaptada tipicamente para ser lida pelo sistema de leitor reutilizável. Diferentes componentes do sistema de detecção podem fazer parte do dispositivo leitor reutilizável ou podem fazer parte do cartucho descartável. Por exemplo, as fonte de radiação de excitação, a região de
5 medição de amostra em uma câmara de medição, tipicamente compreendendo um substrato com locais de ligação, os componentes ópticos e o(s) elemento(s) de detector podem fazer parte do cartucho descartável. A presente invenção é especialmente útil em tais sistemas de detecção descartáveis pois provê uma alternativa para o uso de filtros de alta qualificação dispendiosos
10 para separar a radiação de excitação e a emissão radiativa proveniente da amostra.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção relaciona-se a sistemas de detecção de radiação adaptados para detectar radiação, por exemplo, um sinal luminescente a partir de uma amostra, permitindo então
15 análise quantitativa e/ou qualitativa da amostra, por exemplo, a presença de um componente específico na amostra. Uma representação esquemática de realizações de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção é mostrada na Figura 3. Esta mostra um sistema de detecção de radiação 100 que pode compreender uma fonte de radiação de excitação 102 e que
20 compreende uma região de medição de amostra 104 em uma câmara de medição adaptada para receber radiação de excitação e pelo menos um elemento detector 106. A região de medição de amostra 104 pode tomar a forma de uma câmara ou substrato com locais de amostra localizados nela ou sobre ela. Estes locais podem emitir radiação eletromagnética a ser detectada.
25 Alternativamente, a câmara de medição compreendendo a região de medição pode compreender um fluido que compreende adicionalmente a amostra - por exemplo, na forma de partículas no fluido - que pode emitir radiação a ser detectada. Tais sistemas de detecção podem habilitar detecção óptica de sinais radiativos emergentes da amostra, por exemplo, sinais fluorescentes em um

dispositivo microfluídico tal como um biossensor ou uma câmara de reação PCR.

A fonte de radiação de excitação 102 pode ser qualquer fonte de excitação adequada para excitar radiação a partir das partículas alvo, por exemplo, moléculas alvo rotuladas com rótulos luminescentes. Tal fonte de radiação de excitação 102 pode gerar qualquer radiação eletromagnética adequada, por exemplo, radiação eletromagnética nas faixas de comprimento de onda, óptica, infravermelho, infravermelho avançado, ultravioleta ou ultravioleta avançado, embora a invenção não esteja limitada a isto. Fontes de radiação de excitação 102 típicas podem ser fontes de radiação colimadas e não colimadas. As fontes de radiação de excitação 102 podem, por exemplo, ser diodos emissores de luz (LED), sistemas laser ou qualquer outro tipo de fonte de radiação de excitação permitindo prover radiação, por exemplo, radiação eletromagnética para excitar a amostra ou partículas desta. Por exemplo, no caso em que a radiação de excitação é radiação eletromagnética gerando uma resposta de luminescência óptica, o comprimento de onda óptico da radiação de excitação, tipicamente pode estar na faixa de 200 nm a 2000 nm, ou por exemplo, na faixa de 400 nm a 1100 nm, a invenção não estando limitada a isto. A fonte de radiação de excitação 102 pode ser parte do sistema de detecção de radiação 100, conforme mostrado na Figura 3 ou pode ser externa ao sistema de detecção de radiação 100. A fonte de radiação de excitação 102 pode prover irradiação da região plena a ser irradiada de uma vez, ou pode prover irradiação por varredura. Pode ser uma fonte pulsada ou uma fonte contínua.

A região de medição de amostra 104 em uma câmara de amostra provida no sistema de detecção de radiação 100 tipicamente é adaptada para receber pelo menos uma amostra 108. A região de medição de amostra 104 então tipicamente é a região onde pelo menos uma amostra 108 pode ser analisada. A região de medição de amostra 104 tipicamente está

localizada em uma câmara de medição. A câmara de medição pode ser parte do sistema de radiação, porem a invenção não está limitada a isto. Tal análise na presente invenção tipicamente pode ser detecção de radiação obtida excitando a amostra 108 ou parte desta usando radiação de excitação. A pelo menos uma amostra 108, portanto, tipicamente pode compreender locais ou centros radiativos, excitáveis pela radiação de excitação. Tais locais ou centros radiativos podem ser, por exemplo, rótulos luminescentes em um microfluído, que são acoplados ou que fazem parte de moléculas alvo a serem detectadas. Exemplos de amostras que podem ser estudadas de acordo com realizações da presente invenção, bem como exemplos específicos do uso de rótulos luminescentes, são discutidos em mais detalhe acima. A região de medição 104 em uma câmara de medição pode compreender um substrato 110 para se vincular à amostra. A superfície do substrato 110 pode ser modificada anexando moléculas a ela, que são adequadas para ligação às moléculas alvo que estão presentes no fluído. A superfície do substrato 110 pode também ser modificada de qualquer outro modo adequado. Se presente, o substrato tipicamente necessita ser transparente. Dependendo de em qual lado a amostra está localizada, esta transparência necessita ser para a radiação de excitação, radiação de amostra gerada ou ambas. Alternativamente ou em combinação com isto, uma superfície adequada para vincular as moléculas alvo a ela também pode ser provida em uma outra superfície, diferente do substrato adicional 110, ou do sistema de detecção. A amostra 108 também pode estar presente na região de medição 104 em uma câmara de medição de qualquer modo alternativo adequado, por exemplo, não vinculado a uma superfície, mas suspensa em um fluído. O exposto acima pode ser aplicado, por exemplo, em amplificação PCR quantitativa em tempo real (RQ-PCR), que é uma tecnologia em rápido crescimento para diagnóstico médico, pela qual a detecção é efetuada com alta eficiência usando rótulos fluorescentes. Nesta tecnologia, a presença de produtos amplificado é quantitativamente gravada

durante o processamento de temperatura usando moléculas de relato (por exemplo, balizadores moleculares) que geram um sinal óptico que é medido em tempo real no mesmo dispositivo. O sinal gravado tipicamente é uma medida para a presença bem como a(s) concentração(ões) de moléculas de ácido nucléico específica, por exemplo (porém não limitado a) uma bactéria ou um conjunto de bactérias.

A região de medição 104 em uma câmara de medição é adicionalmente adaptada para receber radiação de excitação de um primeiro lado da região de medição 104 em uma câmara de medição. Tal radiação de excitação pode ser gerada, por exemplo, pela fonte de radiação de excitação 102, ou pode ser qualquer radiação de excitação presente a partir de uma outra fonte e adequada para excitar a amostra 108 ou componentes desta.

O pelo menos um elemento detector 106 do sistema de detecção de 100 pode ser qualquer tipo de elemento detector adequado para detectar radiação da amostra 108 ou componentes desta, gerada pela radiação de excitação. Qual elemento detector 106 deve ser usado depende do tipo de radiação gerada na amostra ou componentes desta. Exemplos típicos de elementos detectores 106 que podem ser usados, por exemplo, no caso de radiação de fluorescência óptica, ser gerada na amostra ou componentes desta são, por exemplo, um microscópio, uma câmara tal como uma câmara CCD ou CMOS, um detector óptico, um fotodetector, tal como, por exemplo, um fotodiodo, um foto transistor ou um arranjo destes. Pelo menos um elemento detector 106 pode ser um elemento detector ou pode consistir de diversos elementos detectores. Se diversos elementos detectores no sistema de detecção de 100, os elementos detectores podem ser espaçados afastados um do outro. Os diversos elementos detectores podem ser posicionados em um único plano. Os elementos detectores então podem ter regiões ao lado deles onde nenhum elemento detector está presente.

De acordo com realizações da presente invenção, o pelo menos

um elemento detector 106 é posicionado de um segundo lado da região de medição 104, em uma câmara de medição que é oposta ao primeiro lado da região de medição 104 em uma câmara de medição a partir da qual a região de medição em uma câmara de medição, em operação, recebe a radiação de excitação. Em outras palavras, o pelo menos um elemento detector 106 está posicionado do lado oposto ao lado de recepção para a radiação de excitação, com respeito à região de medição 104 em uma câmara de medição. A radiação de excitação é incidente a partir do lado do sistema de detecção de 100 voltado para o pelo menos um elemento detector 106.

De acordo com realizações da presente invenção, o sistema de detecção de 100 compreende adicionalmente meio óptico 112 adaptado para guiar a radiação de excitação ao lado do primeiro um elemento detector 106, também referido como um meio de guia de radiação de excitação 112. O meio de guia de radiação de excitação 112 pode adicionalmente reduzir a radiação de excitação incidente sobre pelo menos um elemento detector 106. O meio pode adicionalmente ser adaptado para guiar luz espúria ao lado do pelo menos um elemento detector 106. O meio de guia de radiação de excitação 112 em algumas realizações da presente invenção pode compreender meios de blindagem para filtrar radiação de excitação incidente em pelo menos um elemento detector 106, ou se diversos elementos detectores estão presentes, para reduzir radiação de excitação incidente em pelo menos um subconjunto dos elementos detectores. A posição do meio de blindagem pode ser adaptável, por exemplo, em uma direção do plano substancialmente determinado pelo meio de blindagem, bem como uma direção perpendicular a estes, para adaptar as propriedades de blindagem para diferentes elementos detectores ou para adaptar as propriedades de dispersão da amostra que é medida. O meio de blindagem então é tipicamente adaptado para guiar luz de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector 106. No caso de diversos elementos detectores estarem presentes, o meio de blindagem pode

ser adaptado para guiar radiação de excitação entre citados elementos detectores 106. O meio de blindagem pode atenuar substancialmente a radiação de excitação que incidiria sobre o pelo menos um elemento detector 106, por exemplo, dispersando a luz ou preferivelmente absorvendo ou refletindo a radiação de excitação. Ainda mais, o meio de blindagem pode atenuar substancialmente toda radiação, isto é, ambas radiação de excitação e a radiação gerada resultante da amostra, que incidiria no pelo menos um elemento detector 106, por exemplo, dispersando a luz ou preferivelmente absorvendo ou refletindo a radiação. Isto pode ser obtido tornando o meio de blindagem absorvente, por exemplo, negro para radiação óptica, ou refletor, por exemplo, fazendo-o de metais, preferivelmente metais com um alto coeficiente de reflexão para a radiação de excitação usada. Dependendo da radiação usada, tais metais podem ser, por exemplo, alumínio, prata, cromo, etc. Prover meios de blindagem pode ser realizado de modos diferentes. O meio de blindagem pode, por exemplo, ser aplicado a um substrato adicional ou pode ser provido, se presente, ao substrato adaptado para receber a amostra, ou pode ser provido a outra camada aplicada ao elementos detectores. A seguir, a realização de um meio de blindagem compreendendo dois elementos de blindagem diferentes, será ilustrada a título de exemplo. Os exemplos são ilustrados para luz colimada, embora o conceito de realizar o meio de blindagem também se aplique a luz não colimada, embora tipicamente com uma configuração de blindagem diferente provida pelo meio de blindagem. Por exemplo, dois elementos de blindagem 202, 252 pode ser realizado de lados opostos de um substrato transparente 150 conforme mostrado na Figura 4a, ou alternativamente um elemento de blindagem 252 poderia ser realizado em um substrato 152 compreendendo o elemento detector e a segunda camada de elemento de blindagem 202 em um substrato adicional 154, que pode ser o substrato usado para ligação à amostra, conforme mostrado na Figura 4b. No último caso, o elemento de blindagem

252 poderia - a invenção não estando limitada a isto - por exemplo, ser
separado dos sensores, usando um espaçador transparente 156, mostrado aqui
no caso geral posicionado deslocado na direção lateral, porém para o caso de
luz colimada, preferivelmente posicionado diretamente sobre o sensor, tal
como uma camada fotorresistente, ou alternativamente usando um material
158 que poderia servir adicionalmente como camada de filtro. O último
funcionaria bem se a camada espaçadora cobrisse completamente o sensor,
conforme mostrado para dois dos elementos detectores 106 mostrados do lado
direito da Figura 4b. Um número de realizações específicas onde o meio de
10 guia de radiação de excitação 112 compreender meio de blindagem, será
discutido mais tarde em mais detalhe.

O meio de guia de radiação de excitação 112 em algumas
realizações pode compreender meio de refração de radiação para guiar a
radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector. No último
15 caso, o meio de refração de radiação focaliza a radiação de excitação
substancialmente ao lado do pelo menos um elemento detector 106, reduzindo
então a luz de excitação incidente no pelo menos um elemento detector 106.
Quando diversos elementos detectores estão presentes, os elementos de
refração tipicamente são adaptados para focalizar a luz em áreas entre os
20 elementos de detector, estes sendo tipicamente espaçados um do outro. O
meio de refração de radiação pode ser, por exemplo, um arranjo de
microlentes, a invenção não estando limitada a isto. Um número de
realizações específicas será discutido mais tarde em mais detalhe.

Embora em realizações de acordo com a presente invenção,
25 radiação de excitação incidente nos elementos detectores 106 seja reduzida, a
análise da amostra 108 ainda é possível, pois tipicamente a amostra ou
componentes de amostra excitados são radiativos em diferentes direções, por
exemplo, todas as direções, de tal modo que a radiação de amostra gerada é
capaz de alcançar o pelo menos um elemento detector.

Em realizações de acordo com a presente invenção, a irradiação direta, e possivelmente também a irradiação indireta dos elementos detectores 106 com radiação de excitação, é suficientemente suprimida para permitir boa detecção da radiação de amostra gerada, embora a intensidade de radiação de amostra gerada tipicamente possa ser substancialmente mais fraca que a intensidade de radiação de excitação inicial criada pela fonte.

Embora filtros ainda possam ser usados no topo do pelo menos um elemento detector 106 para permitir seletivamente radiação de amostra gerada no(s) elemento(s) detector(es) e bloquear radiação de excitação, isto não é estritamente necessário para obter uma relação sinal ruído suficiente. Isto resulta na vantagem de que filtros dispendiosos, ambos economicamente e de trabalho intensivo, possam ser evitados. Entretanto, tais filtros ópticos (não mostrados na Figura 3), por exemplo, filtros dicróicos, tipicamente posicionados acima do(s) elemento(s) detector(es) 106 podem ser aplicados para suprimir adicionalmente a radiação de excitação incidente no(s) elemento(s) detector(es), enquanto permite que a radiação de amostra gerada passe. Os filtros podem ser de qualificação substancialmente mais baixa, e daí de custo substancialmente mais baixo, do que os usados nas configurações das Figuras 1 e 2. Ainda mais, a fonte de radiação de excitação 102 pode também compreender um filtro de excitação (não mostrado na Figura 3) para reforçar adicionalmente o desempenho do sistema, evitando radiação adicional não apropriada a partir da fonte de radiação de excitação 102.

É uma vantagem das realizações da presente invenção, que a amostra suportando o pelo menos um elemento detector 106 pode ser não transparente, tal como, por exemplo, um substrato de metal ou semicondutor. O substrato também pode ser flexível.

O primeiro aspecto acima descrito da presente invenção será agora ilustrado, usando diferentes realizações, ilustrando diferentes vantagens que podem ser obtidas. Onde aplicável, características das diferentes

realizações podem ser combinadas.

Em uma primeira realização de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, é desejado um sistema de detecção 200 compreendendo as mesmas características, tendo as mesmas opções e as mesmas vantagens descritas acima, porém onde o meio de guia de radiação de excitação compreende um meio de blindagem com um único elemento de blindagem 202 para suprimir a intensidade da radiação de excitação no pelo menos um elemento detector 106. Um sistema típico é mostrado em mais detalhe na Figura 5. O sistema mostra uma fonte de radiação de excitação 102, uma região de medição 104 em uma câmara de medição, pelo menos um elemento detector 106 e o elemento de blindagem 202 único. O único elemento de blindagem 202 deste modo pode ser uma blindagem de radiação de camada única. Pode ser conformado e posicionado de tal modo que substancialmente nenhuma incidência direta de radiação nos elementos detectores 106 seja possível. Isto é obtido provendo uma porção de blindagem 204, isto é, uma porção de dispersão, porção de absorção, porção de reflexão ou uma porção combinando propriedades de absorção e reflexão no elemento de blindagem, em posições em que a radiação de excitação passa, a qual de outra forma poderia alcançar diretamente o pelo menos um elemento detector, isto é, locais em que uma conexão de linha única entre a fonte de radiação de excitação e o pelo menos um elemento detector existe. O elemento de blindagem tipicamente pode compreender adicionalmente porções de não blindagem 206, isto é, porções de não atenuação ou substancialmente de não atenuação no elemento de blindagem, em localizações em que nenhuma radiação de excitação que pudesse diretamente alcançar o pelo menos um elemento detector 106 passa. As porções de não blindagem podem ser feitas de material não atenuante ou podem ser porções onde nenhum material é provido. Alternativamente, o elemento de blindagem único pode consistir de um número de sub blindagens separadas permanecendo em um único plano.

Com “alcançar o pelo menos um elemento detector diretamente” é referida a situação onde o caminho de radiação da fonte de radiação de excitação para o pelo menos um elemento detector ou da fonte de radiação externa, via local de entrada da radiação de excitação no sistema de detecção para o pelo menos um elemento detector 106 é uma linha única, e nenhuma mudança de direção do caminho de radiação de excitação está presente. Por exemplo, no caso de medições de fluorescência, o elemento de blindagem 202 único pode ser uma blindagem óptica de camada única, adaptada para reduzir a luz de excitação da fonte de luz de excitação diretamente incidente no pelo menos um elemento detector. A blindagem pode ser formada de materiais absorventes ou materiais refletivos ou uma combinação destes. Na Figura 5, a situação é mostrada para uma fonte de luz não colimada, embora o sistema também possa ser aplicado para uma fonte de luz colimada. No último caso, a posição exata das porções de blindagem e não blindagem será posicionada diferentemente, no sentido de permitir blindar o(s) elemento(s) detector(es) da incidência direta.

Na presente realização, o sistema opera reduzindo a quantidade de radiação de excitação que cai sobre o pelo menos um elemento detector 106, blindando-o da radiação de excitação usando meio de blindagem, enquanto permite que a radiação de excitação excite material de amostra excitável, situado, por exemplo, entre o meio de blindagem e o(s) elemento(s) detector(es), no líquido remanescente. Como a radiação de amostra gerada é emitida em todas as direções, uma porção considerável da radiação de amostra gerada cairá sobre o elemento detector. Desta maneira, um ganho considerável na relação sinal para ruído pode ser alcançado. Figura 5 adicionalmente ilustra o uso de filtro opcionais 208 usados para reduzir adicionalmente a intensidade da radiação de excitação detectada pelo menos pelo elemento detector 106.

Em uma segunda e terceira realizações de acordo com o

primeiro aspecto, a presente invenção relaciona-se a um sistema de detecção conforme descrito na primeira realização de acordo com o primeiro aspecto, mas onde o meio de blindagem compreende pelo menos dois elementos de blindagem 202, 252. Usando pelo menos dois elementos de blindagem 202, 252, é equacionado o problema da detecção indesejada da radiação de excitação proveniente da reflexão da radiação de excitação nas extremidades de um único elemento de blindagem. Pode não haver amostra presente entre os dois elementos de blindagem 202, 252. Por exemplo, um substrato transparente, por exemplo, substrato de vidro, pode estar presente entre os dois elementos de blindagem 202, 252. O uso de dois elementos de blindagem provê então uma supressão melhorada de detecção de radiação de excitação indesejada. O problema de reflexão da radiação de excitação em um único elemento de blindagem 202 é ilustrado na Figura 6. Na segunda e terceira realizações, este problema então é superado provendo um meio de blindagem compreendendo pelo menos dois elementos de blindagem 202, 252.

Na segunda realização, o segundo elemento de blindagem 252 pode ser posicionado entre o primeiro elemento de blindagem 202 e a fonte de radiação de excitação 102 (ou o ponto de entrada da radiação de excitação no sistema de detecção), conforme ilustrado na Figura 7. Neste caso, o segundo elemento de blindagem 252 é posicionado de modo a suprimir as reflexões da radiação de excitação nas bordas do primeiro elemento de blindagem 202, conforme indicado na Figura 6, onde radiação de excitação menos refletida a partir da fonte de radiação de excitação 102 alcança o elemento detector 106 central. Isto aumentará a relação sinal ruído do elemento detector. Como pode ser visto na Figura 7, para a presente posição do segundo elemento de blindagem 252, reflexões indesejadas da radiação de excitação ainda são capazes de alcançar outros elementos detectores, por exemplo, na presente ilustração, luz de excitação refletida no primeiro elemento de blindagem 202 ainda pode alcançar o elemento detector do lado direito do sistema de

detecção mostrado na Figura 7. Na segunda realização, isto pode ser resolvido controlando a ação de ativação de detecção dos elementos detectores como uma função da posição das porções de blindagem do segundo elemento de blindagem 252. Em outras palavras, na segunda realização, o segundo elemento de blindagem 252 pode ser um segundo elemento de blindagem 252 variável espacialmente, permitindo variar a posição das porções de blindagem do segundo elemento de blindagem 252. Para uma primeira posição espacial de portões de blindagem do segundo elemento de blindagem 252, pelo menos um primeiro elemento detector que é substancialmente blindado de reflexões de radiação de excitação indesejadas, é ativado, enquanto pelo menos um segundo elemento detector que não é substancialmente blindado para reflexões indesejadas da radiação de excitação não é ativado. Subseqüentemente, a posição espacial das porções de blindagem do segundo elemento de blindagem 252 pode ser alterada de tal modo que detectores previamente não blindados contra reflexões indesejadas da radiação de excitação, agora tornam-se blindados, enquanto detectores previamente blindados podem se tornar não blindados. Detecção usando os elementos detectores previamente não blindados pode então ser efetuada. Várias destas etapas podem ser executadas de tal modo que cada elemento detector pode ser usado para detecção, embora em uma temporização diferente.

Um segundo elemento de blindagem variável espacialmente pode ser um elemento de blindagem 252 com porções de blindagem fixas com respeito ao segundo elemento de blindagem 252, onde o segundo elemento de blindagem 252 é móvel. O segundo elemento de blindagem 252 pode ser controlavelmente móvel. Tais movimentos podem ser executados em uma direção lateral, isto é, em uma direção no plano do elemento de blindagem. Alternativamente, a posição do segundo elemento de blindagem 252 pode ser fixa, mas o segundo elemento de blindagem 252 pode ser um elemento de blindagem 252 ajustável, de tal modo que diferentes posições das porções de

blindagem ou porções de não blindagem podem ser providas ao longo do tempo. Tal elemento de blindagem 252 ajustável pode ser por exemplo, baseado em um dispositivo de visualização transmissivo, tal como por exemplo, um visor de cristal líquido. Provendo uma configuração específica ao elemento de blindagem ajustável, uma configuração de blindagem específica pode ser provida, a qual pode ser mudada ao longo do tempo, mudando a configuração do elemento de blindagem ajustável, por exemplo, escrevendo uma configuração diferente para os diferentes pixéis de um dispositivo de visualização. Alternativamente, tal elemento de blindagem ajustável poderia ser usado em uma abordagem de elemento de blindagem único, onde a configuração de blindagem é ajustada até um sinal desejado ou nível fundamental seja alcançado.

O problema de reflexões adicionais pode então ser resolvido na segunda realização, controlando a posição espacial de porções de blindagem do segundo elemento de blindagem 252, em combinação com uma ativação apropriada dos elementos detectores 106. Na segunda realização, o sistema de detecção pode ser provido de um controlador 254 adaptado para controlar a posição espacial das porções de blindagem do segundo elemento de blindagem 252 e a correspondente ativação dos diferentes elementos detectores 106. Controlar a posição espacial das porções de blindagem do segundo elemento de blindagem 252 deste modo pode compreender ajustar a configuração de blindagem no elemento de blindagem ajustável ou mover o segundo elemento de blindagem de posição.

Na terceira realização do primeiro aspecto, é descrito um sistema de detecção na segunda realização do primeiro aspecto, compreendendo as mesmas características e vantagens, porém onde reflexões adicionais da radiação de excitação são evitadas pela configuração específica aplicada para os diferentes elementos de blindagem 202, 252. Na terceira realização do primeira aspecto, o tamanho e a posição das porções de

blindagem do elemento de blindagem mais próximo dos elementos detectores, por exemplo, o segundo elemento de blindagem 252, são selecionados de tal modo que as porções de blindagem completas estão localizadas dentro da região de sombra criada por um elemento de blindagem adicionalmente afastado dos elementos detectores 106, por exemplo, o primeiro elemento de blindagem 202. Em outras palavras, as porções de blindagem do elemento de blindagem 252 mais próximas dos elementos detectores não podem ser diretamente irradiadas com a radiação de excitação, mas somente blindam a radiação de excitação incidente após reflexão, por exemplo, após reflexão nas bordas das porções de blindagem do elemento de blindagem 202 adicionalmente afastado dos elementos detectores 106. Isto é ilustrado na Figura 8. Tal seleção dos elementos de blindagem 202, 252 resulta em que substancialmente nenhuma radiação de excitação seja incidente sobre os elementos detectores 106, e na possibilidade de ativar todos os elementos detectores ao mesmo tempo. A quantidade de radiação de excitação alcançando a amostra e permitindo excitação pode ser menor do que na segunda realização.

Em uma quarta realização de acordo com o primeiro aspecto, a presente invenção relaciona-se a qualquer das realizações prévias compreendendo as mesmas características e possuindo as mesmas opções e vantagens, porém onde a fonte de radiação de excitação é colimada, de tal modo que a direção inicial de incidência da radiação de excitação é perpendicular ao meio de blindagem. Isto é ilustrado por meio de exemplo na Figura 9. Figura 9 indica um meio de blindagem com dois elementos de blindagem 202, 252, conforme descrito na terceira realização, onde as reflexões em todas as extremidades das porções de blindagem do elemento de blindagem 202 mais próximas da fonte de radiação de excitação 102 são suprimidas a partir dos elementos detectores 106 por um segundo elemento de blindagem 252 com porções de blindagem na sombra do primeiro elemento

de blindagem 202. Desta maneira, nenhuma radiação de excitação refletida a partir da fonte de excitação alcança qualquer dos elementos detectores 106. Isto aumenta a relação sinal ruído de todos os elementos detectores 106, que presente exemplo podem ser ativados simultaneamente. Na quarta realização de acordo com o primeiro aspecto, no caso de diversos elementos detectores 106 serem usados, um meio de absorção óptico ou meio anti-reflexo 272 pode ser provido entre os diversos elementos detectores 106, para reduzir reflexões indesejadas da radiação de excitação que é guiada ao lado dos elementos detectores 106. Isto novamente permite aumentar a relação sinal ruído. Tal meio de absorção óptica ou meio anti-reflexo 272 é mostrado por meio de exemplo na Figura 9.

Em uma quinta realização do primeiro aspecto, a presente invenção relaciona-se a um sistema de detecção de acordo com qualquer das realizações prévias, compreendendo as mesmas características e possuindo as mesmas opções e vantagens, onde a distância entre o elemento de blindagem mais próximo do pelo menos um elemento detector pode ser variada. Isto também é indicado na Figura 9. A distância entre o elemento de blindagem 252 mais próximo do pelo menos um elemento detector, isto é, a separação D , é uma medida da quantidade de radiação de amostra gerada que pode ser gerada pela radiação de excitação e que é detectável pelo, pelo menos um elemento detector 106. Quanto mais o elemento de blindagem 252 mais próximo é posicionado a partir do pelo menos um elemento detector 106, mais amostra ou componentes de amostra excitáveis podem estar presentes entre o elemento de blindagem 252 mais próximo e o pelo menos um elemento detector 106, resultando em mais radiação de amostra gerada que pode ser detectada pelos elementos detectores 106. A separação D pode ser dependente das propriedades de dispersão óptica do fluido, onde a separação D preferivelmente ode ser reduzida se as propriedades de dispersão do fluido aumentam.

Em outras palavras, variando a separação entre o elemento de blindagem 252 mais próximo e o pelo menos um elemento detector 106, o volume de fluido opticamente excitado pode ser maximizado. Por exemplo, no caso disto ser aplicado para uma fonte de radiação de excitação 102 colimada, a chance de irradiação direta do(s) elemento(s) detector(es) 106 a partir da radiação de excitação dispersa a partir da fonte de radiação de excitação 102 colimada, pode se tornar um problema, especialmente à medida que a separação aumenta e o grau de dispersão aumenta. Neste caso, reduzir a distância entre o elemento de blindagem 252 mais próximo e os elementos detectores 106 pode reduzir o problema da luz dispersa incidente sobre os detectores. As mesmas considerações se mantêm para o caso de uma fonte de luz não colimada, onde novamente a dispersão pode fazer com que luz indesejada incida sobre os detectores.

Em uma sexta realização do primeiro aspecto, a presente invenção relaciona-se a um sistema de detecção conforme descrito acima, onde o meio de guia de radiação de excitação 112 que é adaptado para guiar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector 106 compreende meio refrativo de radiação. Tal sistema de detecção 300 é ilustrado na Figura 10. O meio refrativo de radiação 302 reduz a irradiação direta do(s) elemento(s) detector(es) 106 com a radiação de excitação, guiando a radiação de excitação ao lado do(s) elemento(s) detector(es) 106. No caso de diversos elementos detectores 106 serem usados, a radiação de excitação é guiada entre os elementos detectores 106. Isto é obtido pelo meio refrativo de radiação 302, focalizando a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector 106, ou entre os elementos detectores 106. Isto permite aumentar o tamanho dos elementos detectores 106 comparados a realizações anteriores, sem o meio de refração de radiação. Isto permite que a eficiência de coleta de radiação de amostra gerada aumente. Preferivelmente, o meio refrativo de radiação 302, por exemplo, lentes em um arranjo de micro

lentes, possua uma abertura numérica, permitindo irradiar um volume maior da amostra localizado acima do(s) elemento(s) detector(es) 106.

Opcionalmente, o meio refrativo de radiação 302 pode focalizar a radiação de excitação em um meio de reflexão difuso 304. Tal meio de reflexão difuso 304 pode, por exemplo, ser um filme de reflexão difuso ou uma superfície de dispersão difusa, a invenção não estando limitada a isto. A radiação de excitação incidente no meio de reflexão difuso 304 pode então tipicamente ser novamente direcionada através da amostra, onde a radiação de amostra gerada é aumentada. Deste modo, a eficiência para detectar radiação de amostra gerada aumentará adicionalmente. No sentido de evitar que o meio refrativo de radiação 302 reflita a radiação de excitação refletida por difusão de volta para os elementos detectores, um revestimento anti-refletivo pode ser aplicado ao meio refrativo de radiação 302. Novamente, desta maneira nenhuma radiação de excitação refletida alcança qualquer dos elementos detectores, aumentando então a relação sinal ruído de todos os elementos detectores 106, o que pode ser ativado simultaneamente.

Em um segundo aspecto, a presente invenção relaciona-se a um método para detectar radiação de amostra gerada a partir de uma amostra excitada com radiação de excitação. O método tipicamente pode compreender prover uma amostra em uma região de medição em uma câmara de medição. O método de acordo com a presente invenção compreende irradiar a amostra com radiação de excitação, criando então radiação de amostra gerada a ser detectada, e detectando a radiação de amostra gerada com pelo menos um elemento detector, enquanto guia adicionalmente a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector. A irradiação e detecção é feita deste modo em diferentes lados da amostra, isto é, um método de irradiação frontal é usado. Tal método 400 é adicionalmente ilustrado por meio de exemplo na Figura 11, mostrando etapas padrão e opcionais de um método típico para detecção de radiação.

Em uma primeira etapa 402 é provida uma amostra em uma região de medição de um sistema de detecção. Isto pode compreender preencher uma região de medição em uma câmara de medição com a amostra. Frequentemente, em testes microfluídicos, uma etapa de contato entre uma mistura de produto em análise a ser analisada e um substrato compreendendo provas de captura, pode ser efetuada, bem como uma etapa de lavagem para remover elementos levemente ligados. Estas etapas são conhecidas da técnica anterior, são específicas para rótulos radiativos ligados e não serão discutidas em detalhe adicional. A primeira etapa 402 pode ser parte do método ou pode ser opcional.

Em uma segunda etapa 404, a amostra é irradiada com radiação de excitação. Tal radiação pode ser proveniente de uma fonte de radiação de excitação externa ao sistema de detecção ou uma fonte de radiação de excitação que faça parte do sistema de detecção. Irradiação da amostra é tipicamente efetuada para excitar partículas radiativas na amostra. Estas podem por exemplo, ser partículas luminescentes ou fluorescentes, ligadas a moléculas alvos ou podem ser partículas luminescentes ou fluorescente compreendendo as moléculas alvo. Tal irradiação pode ser efetuada de um modo contínuo, de um modo pulsado, em um modo de varredura, em um modo de multiplexação permitindo que rótulos diferentemente excitáveis sejam excitados ao mesmo tempo, uma combinação destes ou de qualquer outro modo adequado.

Em uma terceira etapa 406, que é tipicamente executada substancialmente no mesmo período de tempo da segunda etapa 404, a resposta radiativa da amostra, isto é, a radiação originada de partículas radiativas na amostra, é detectada. Isto é efetuado enquanto a radiação de excitação é guiada ao lado do pelo menos um elemento detector usado. Guiar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector usado pode compreender blindar o pelo menos um elemento detector da radiação de

excitação incidente após a reflexão, por exemplo, em extremidades das blindagens usadas. Guiar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector também pode compreender focalizar a radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector. Isto pode, por exemplo, ser obtido refratando a radiação de excitação. A detecção é efetuada a partir do lado da amostra oposto ao lado da amostra onde a radiação de excitação é inicialmente incidente, em outras palavras, um método de irradiação frontal é usado.

Em realizações particulares do segundo aspecto, blindagem do pelo menos um elemento detector contra incidência direta pela radiação de excitação pode ser efetuada usando um primeiro meio de blindagem e um segundo meio de blindagem. Em realização particular do segundo aspecto, blindar o pelo menos um elemento detector pode compreender controlar a ativação de diferentes elementos detectores e controlar a posição espacial de porções de blindagem de pelo menos um dispositivo de blindagem, de tal modo que para cada elemento detector, durante o tempo de ativação de detecção, a posição espacial das porções de blindagem do pelo menos um elemento de blindagem são adaptadas para bloquear radiação de excitação daquele elemento detector. Isto pode compreender corrigir a posição espacial das porções de blindagem do pelo menos um dispositivo de blindagem ao longo do tempo, dependendo do elemento detector que deve ser ativado usado para detecção. Corrigir a posição espacial das porções de blindagem do pelo menos um dispositivo de blindagem, pode compreender mover o pelo menos um dispositivo de blindagem ou ajustar o pelo menos um dispositivo de blindagem, se o elemento de blindagem é um elemento configurável, permitindo ajustar a configuração de blindagem do dispositivo.

Sistemas de detecção conforme descrito nas realizações do primeiro aspecto podem ser adequados para uso em métodos de acordo com realizações do segundo aspecto.

Em realizações particulares do segundo aspecto, blindar o pelo menos um elemento detector pode também compreender adaptar uma distância entre um elemento de blindagem e o pelo menos um elemento detector, no sentido de adaptar a eficiência de dispersão da amostra em estudo.

Em realizações de acordo com a presente invenção, os sistemas de detecção podem incorporar, como um componente, um arranjo baseado em princípios de matriz ativa. Tal dispositivo é preferivelmente fabricado a partir de uma das tecnologias de eletrônica de área extensa bem conhecidas, tais como silício amorfo (a-Si), polissilício de baixa temperatura (LTPS) ou tecnologias orgânicas. Um TFT, diodo ou MIM (metal-isolante-metal) poderiam ser usados como elemento ativo. A tecnologia de matriz ativa é usada no campo de visores de painel plano para o acionamento de muitos efeitos de visualização, por exemplo, visores LCD, OLED e eletroforéticos. Isto provê um método de custo efetivo para fabricar um módulo bioquímico descartável. Isto é vantajoso, pois biochips, ou sistemas similares, podem conter uma multiplexidade de componentes, cujo número aumentará somente à medida que os dispositivos se tornem mais efetivos e mais versáteis.

Outros arranjos para alcançar os objetivos do sistema de detecção realizando a invenção, serão óbvios para os especialistas na técnica.

Deve ser entendido que, embora realizações específicas, construções e configurações específicas, bem como materiais, tenham sido discutidas aqui para dispositivos de acordo com a presente invenção, várias mudanças ou modificações na forma e detalhe podem ser feitas, sem se afastar do espírito desta invenção. Por exemplo, ao passo que realizações da presente invenção tem ilustrado sistemas e métodos de detecção para detecção, a presente invenção também se relaciona a um controlador conforme descrito na segunda realização do primeiro aspecto.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de detecção de radiação (100), caracterizado pelo fato de compreender uma região de medição (104) em uma câmara de medição adaptada para receber pelo menos um amostra (108) a ser examinada, e para receber radiação de excitação para incidência na citada pelo menos um amostra (108) e para gerar radiação de amostra, o sistema de detecção de radiação (100) também compreendendo pelo menos um elemento detector (106) para detecção da radiação de amostra gerada,

a radiação de excitação sendo incidente em um primeiro lado da região de medição (104) em uma câmara de medição e o pelo menos um elemento detector (106) sendo posicionado de um segundo lado da região de medição (104) em uma câmara de medição, o segundo lado sendo oposto ao primeiro lado com respeito à região de medição (104) em câmara de medição,

onde o sistema de detecção (100) adicionalmente compreende meio óptico (112) adaptado para guiar citada radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector (106).

2. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o meio óptico (108) compreende meio de blindagem adaptado para blindar substancialmente o pelo menos um elemento detector (106) da citada radiação de excitação.

3. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o meio de blindagem compreende um primeiro elemento de blindagem (202) adaptado para blindar substancialmente a incidência direta de radiação de excitação no pelo menos um elemento detector (106).

4. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o meio de blindagem compreende adicionalmente um segundo elemento de blindagem (252) adaptado para bloquear substancialmente pelo menos parte da citada radiação

de excitação dispersa pelo citado primeiro elemento de blindagem (202).

5 5. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a
reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o meio de blindagem
compreende pelo menos um elemento de blindagem (202, 252) que é
controlavelmente móvel com respeito ao citado pelo menos um elemento
detector (106).

10 6. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a
reivindicação 5, caracterizado pelo fato do citado elemento de blindagem
(202, 252) sendo controlavelmente móvel, ser móvel dentro de um plano
determinado pelo citado elemento de blindagem (202, 252).

15 7. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a
reivindicação 5, caracterizado pelo fato do sistema de detecção compreender
diversos elementos detectores e compreender adicionalmente um controlador
para correlacionar um movimento do citado elemento de blindagem (202,
252) controlavelmente móvel com uma ativação de cada um dos citados
diversos elementos detectores.

20 8. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a
reivindicação 5, caracterizado pelo fato do citado elemento de blindagem
(202, 252) sendo controlavelmente móvel, ser móvel em uma direção
perpendicular a um plano determinado pelo citado elemento de blindagem
(202, 252).

25 9. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a
reivindicação 2, caracterizado pelo fato do meio de blindagem compreender
pelo menos um elemento de blindagem (202, 252) que é um elemento de
blindagem ajustável, permitindo geração de configurações de blindagem
variáveis ao longo do tempo.

10. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a
reivindicação 9, caracterizado pelo fato do elemento de blindagem ajustável
permitindo geração de configurações de blindagem variáveis ser um visor.

11. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do meio óptico (108) adaptado para guiar citada radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector (106) compreender um meio de refração de radiação (302) para focalizar citada radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector (106).

12. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato do citado meio de refração de radiação (302) compreender pelo menos dois elementos de lente para focalizar citada radiação de excitação ao lado do citado pelo menos um elemento detector (106).

13. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato do citado meio de refração de radiação (302) ser adaptado para focalizar citada radiação de excitação no meio de reflexão difuso (304), adaptado para refletir difusamente citada radiação de excitação de volta à amostra (108).

14. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que citado sistema de detecção de radiação compreende adicionalmente um filtro de detecção para filtrar radiação de amostra a partir da radiação de excitação.

15. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o segundo elemento de blindagem (252) é posicionado em relação ao primeiro elemento de blindagem (202) de tal modo que permaneça em uma região de sombra do citado primeiro elemento de blindagem (202).

16. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a radiação de excitação para incidência na citada pelo menos uma amostra (108) é substancialmente colimada.

17. Sistema de detecção de radiação (100) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de detecção (100) compreende um arranjo produzido por tecnologias eletrônicas de área extensa.

18. Método (400) para detectar radiação a partir de uma amostra, caracterizado pelo fato de compreender:

- irradiar (404) uma amostra com radiação de excitação a partir de um primeiro lado da citada amostra, citada irradiação sendo irradiação para gerar radiação de amostra

10 - detectar (406) radiação de amostra a partir de um segundo lado da citada amostra, usando pelo menos um elemento detector, citado segundo lado sendo oposto ao citado primeiro lado, citado método compreendendo guiar citada radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector usado para detectar citada radiação de amostra.

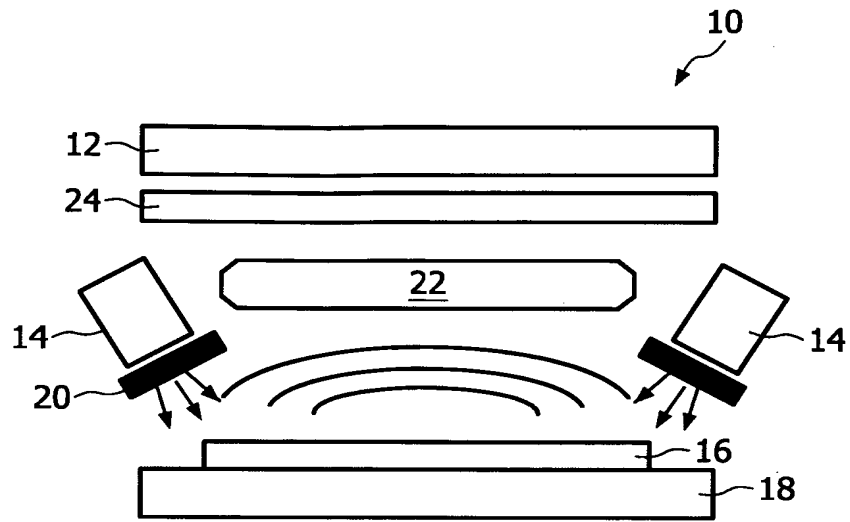


FIG. 1

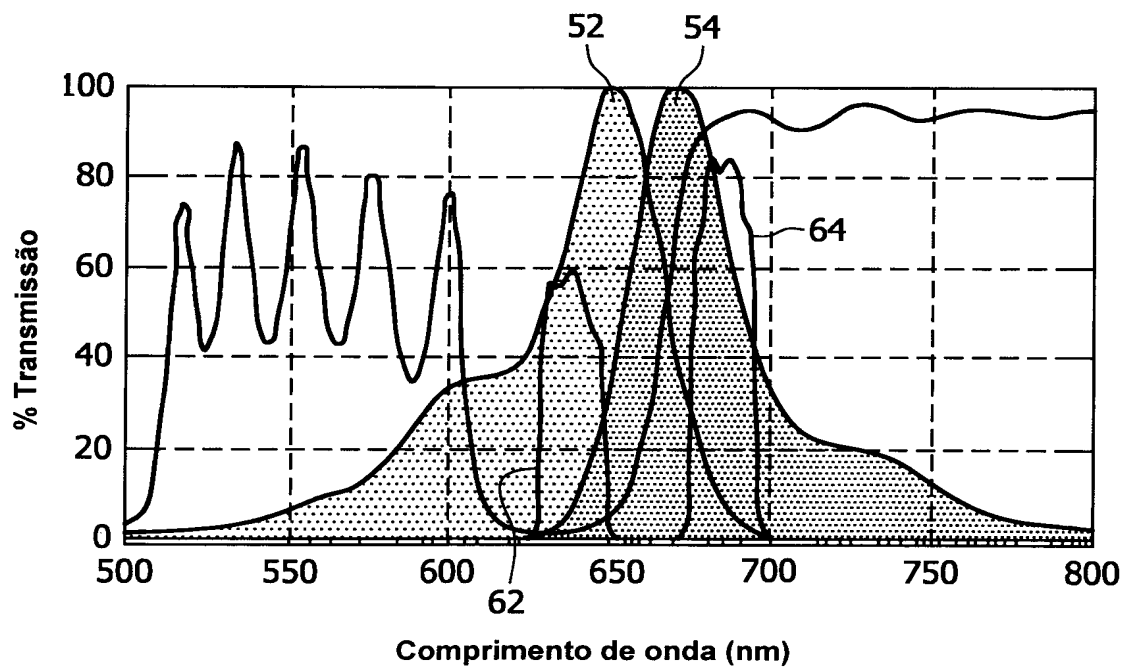


FIG. 2

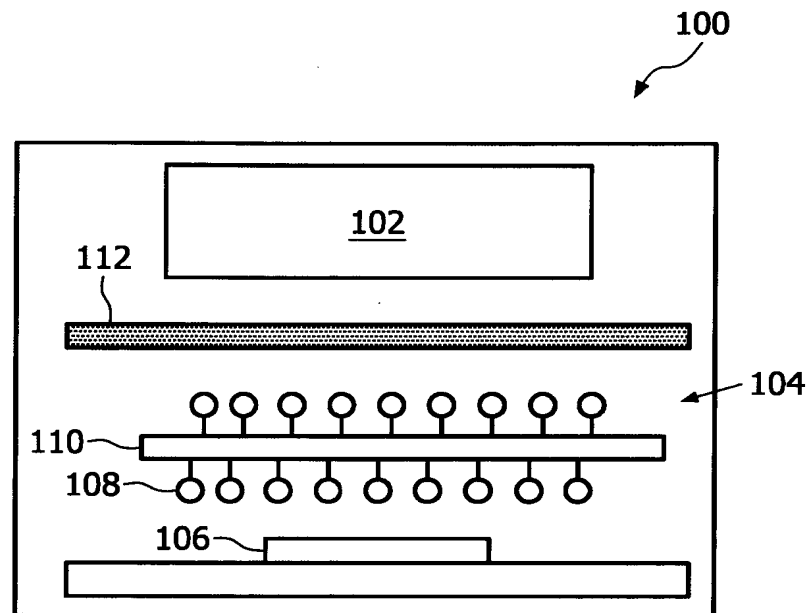


FIG. 3

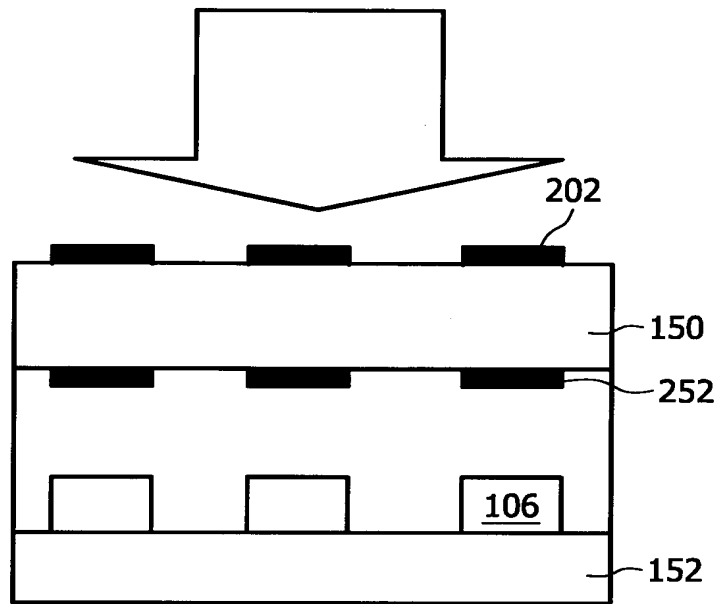


FIG. 4a

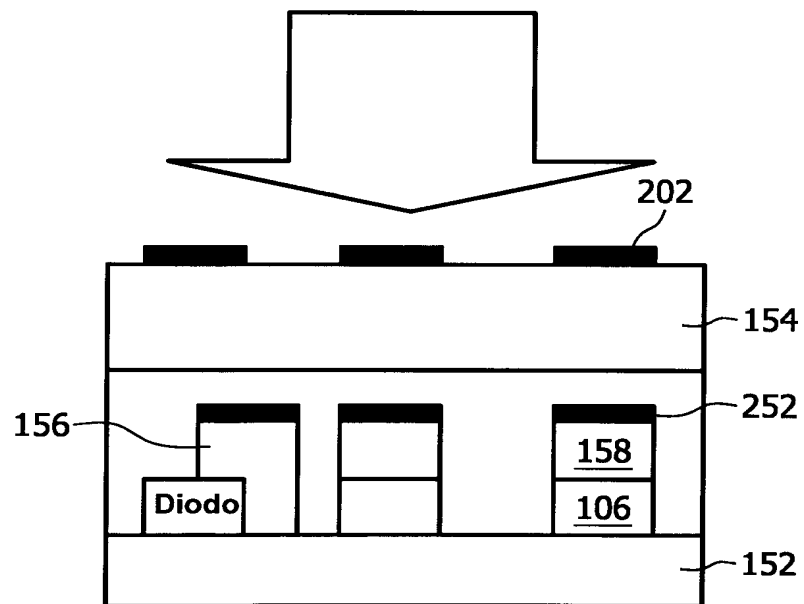


FIG. 4b

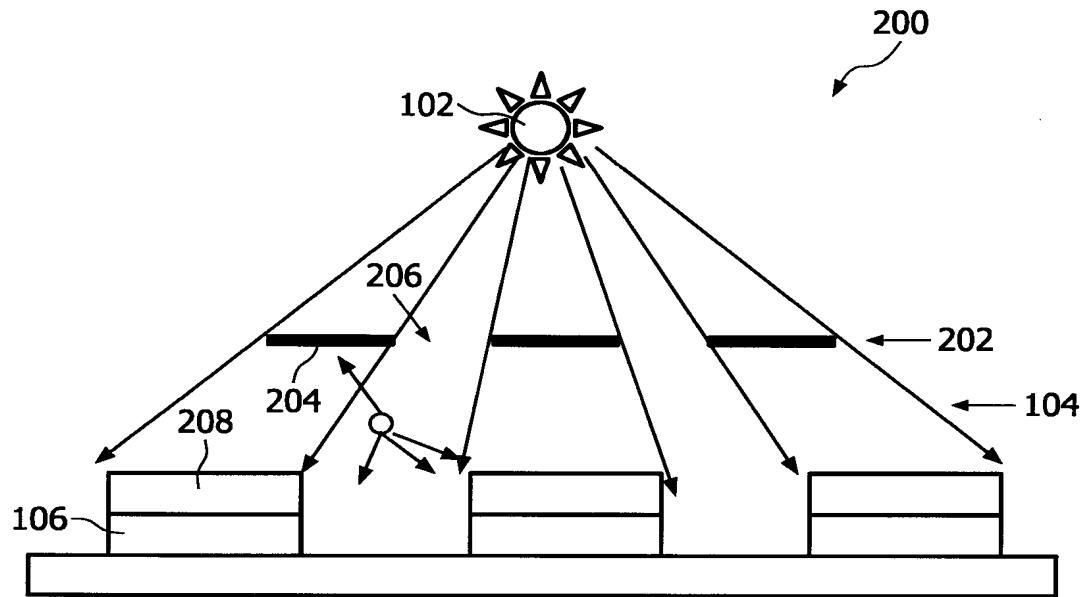


FIG. 5

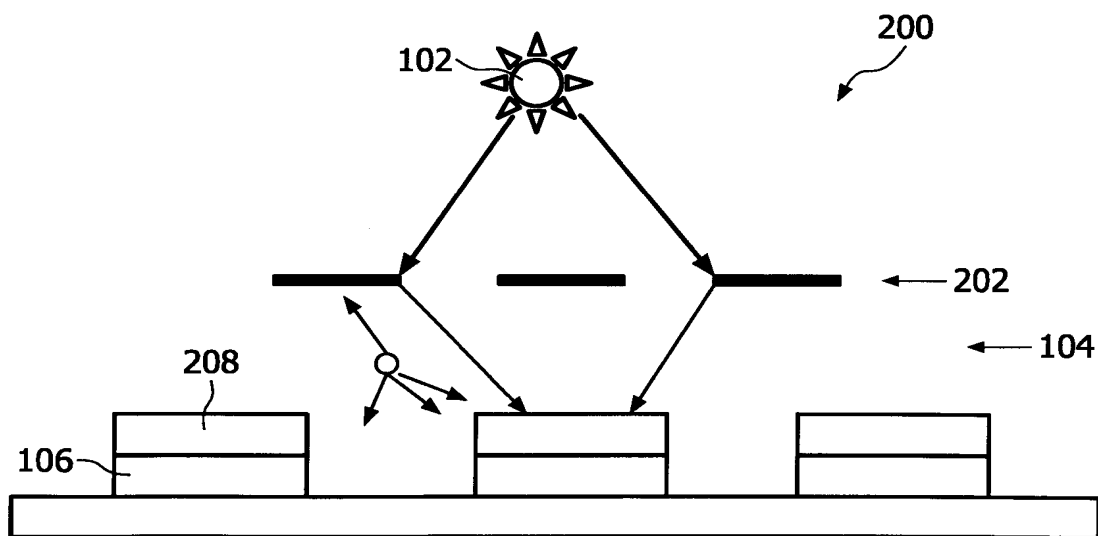


FIG. 6

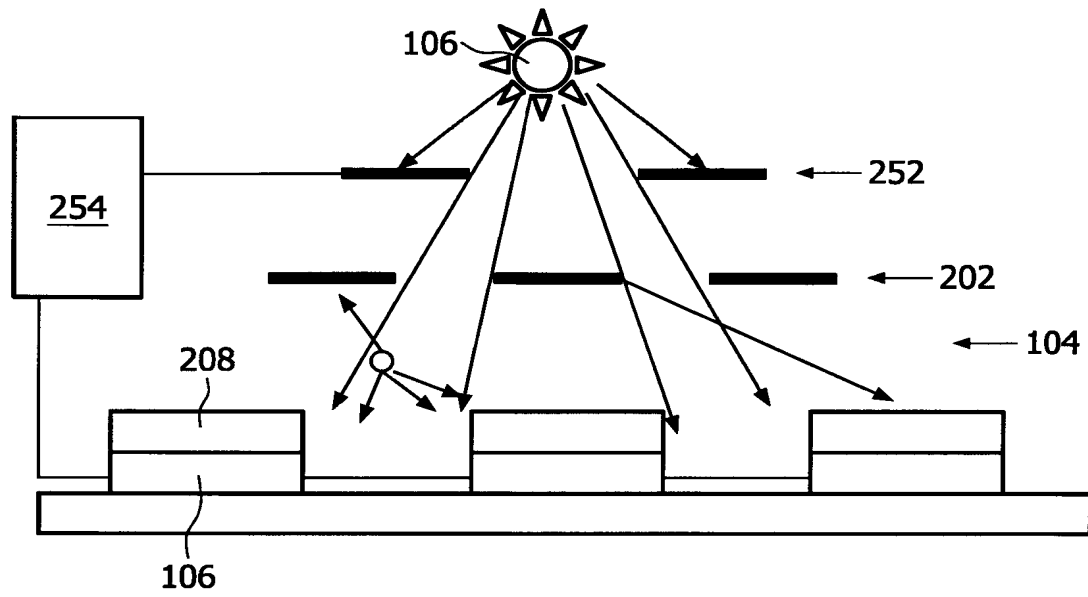


FIG. 7

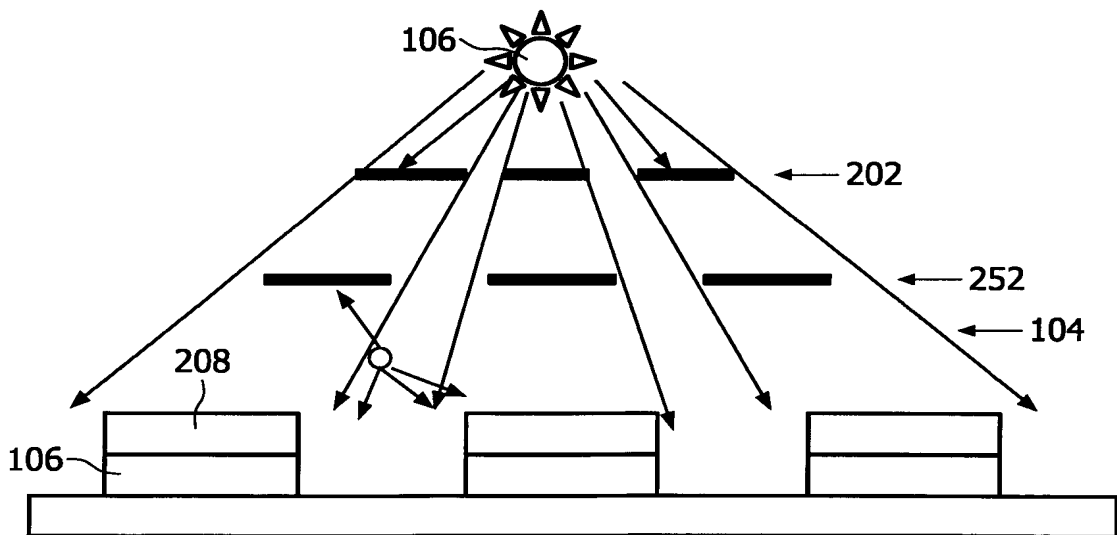


FIG. 8

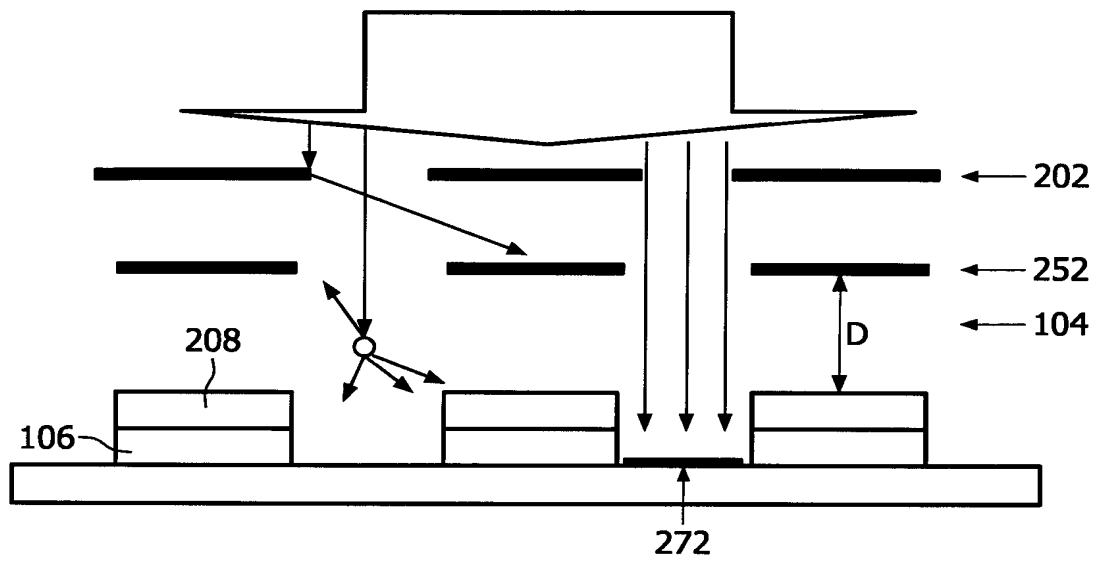


FIG. 9

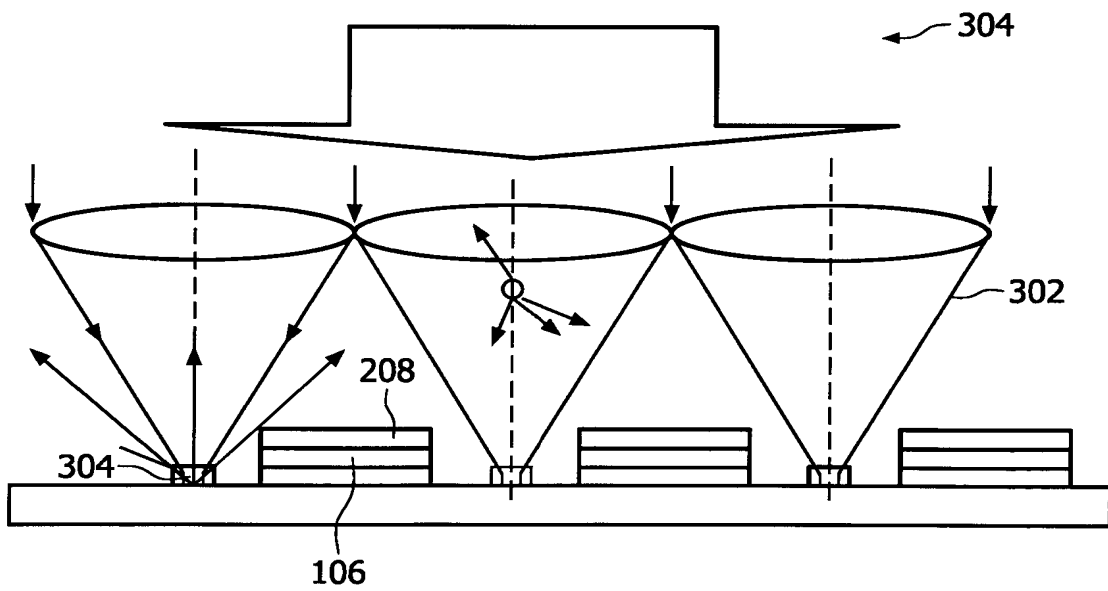


FIG. 10

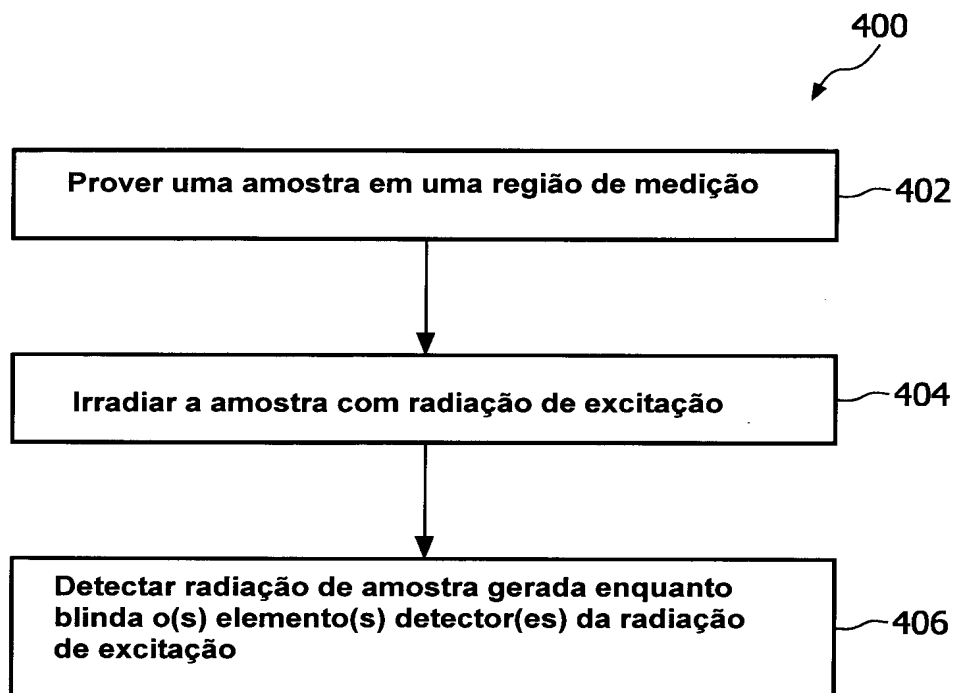


FIG. 11

RESUMO

“SISTEMA E MÉTODO PARA DETECTAR RADIAÇÃO”

É descrito um sistema de detecção de radiação (100) compreendendo uma região de medição (104) em uma câmara de medição adaptada para receber pelo menos um amostra (108) a ser examinada, e adaptado para receber radiação de excitação para incidência na citada pelo menos um amostra (108) e para gerar radiação de amostra. O sistema de detecção de radiação (100) adicionalmente compreende pelo menos um elemento detector (106) para detecção da radiação de amostra gerada. O sistema de detecção de radiação deste modo é um sistema de irradiação frontal, isto é, a radiação de excitação é incidente em um primeiro lado da região de medição (104) em uma câmara de medição e o pelo menos um elemento detector (106) é posicionado de um segundo lado da região de medição (104) em uma câmara de medição, o segundo lado sendo oposto ao primeiro lado com respeito à região de medição (104) em uma câmara de medição, de tal modo que ocorre a detecção do lado voltado para o primeiro lado. O sistema de detecção (100) também compreende meio óptico (112) adaptado para guiar citada radiação de excitação ao lado do pelo menos um elemento detector (106).