

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 959**

51 Int. Cl.:

G01N 21/64 (2006.01)

G01J 3/10 (2006.01)

G01J 3/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2012 PCT/US2012/036246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO12151358**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012 E 12779855 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 2681534**

54 Título: **Métodos, sistemas y aparatos para la iluminación de muestras**

30 Prioridad:

04.05.2011 US 201161482307 P

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

23.02.2022

73 Titular/es:

**SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
(100.0%)**

**511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

KRUFKA, FRANK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 895 959 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

Métodos, sistemas y aparatos para la iluminación de muestras

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a métodos, sistemas y aparatos adaptados para iluminar muestras de fluidos biológicos.

10 Antecedentes de la invención

En pruebas médicas, la detección de fotoluminiscencia o absorbancia puede usarse como un mecanismo para determinar una característica de una muestra de un fluido biológico (también denominados "especímenes" o "muestras"). Por ejemplo, en algunos sistemas de prueba automatizados (por ejemplo, analizadores clínicos), los recipientes de reacción, como cubetas, recipientes de flujo, vasos de muestra, viales y similares, pueden recibir muestras (por ejemplo, plasma) que posiblemente contengan uno o más reactivos (referidos aquí como una "muestra de prueba"). La muestra de prueba en el recipiente de prueba se puede proporcionar en un ensamble de iluminación. Se puede proyectar una fuente de luz a través de la muestra de prueba y un fotodetector detecta la luz que emana de la muestra de prueba. Sin embargo, tales sistemas pueden requerir el uso de un detector de referencia para permitir la obtención de un valor de referencia. Además, dichos sistemas pueden sufrir inestabilidad durante el uso debido a variaciones de temperatura de la fuente de luz.

El documento US2004/0038390A1 describe un ejemplo de tal tipo de aparato de prueba provisto de una pluralidad de fuentes de luz de excitación.

25 Por consiguiente, se desean métodos, sistemas y aparatos que puedan mejorar la precisión y simplicidad de los sistemas de iluminación en las pruebas clínicas.

Breve descripción de la invención

30 Se proporciona un método mejorado para iluminar una muestra de prueba como se define en la reivindicación 1.

Se proporciona un aparato de iluminación de muestra mejorado como se define en la reivindicación 6.

35 El sistema de iluminación incluye un soporte que incluye un primer brazo y un segundo brazo y un espacio entre los brazos; un recipiente de prueba provisto en el espacio; un arreglo de fuentes de luz operables para proporcionar señales de luz a través del recipiente de prueba; un arreglo de lentes, una lente correspondiente a cada fuente de luz; una serie de filtros de paso de banda adaptados para filtrar las señales de luz del arreglo de fuentes de luz, un filtro correspondiente a cada fuente de luz; al menos un arreglo de aberturas; un solo detector adaptado para recibir señales de luz cambiadas que pasan a través del recipiente de prueba; y un controlador operable para controlar una secuencia de señales de luz emitidas desde el arreglo de fuentes de luz.

45 Aún otros aspectos, características y ventajas de la presente invención pueden resultar fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada ilustrando una serie de realizaciones e implementaciones ejemplares, incluyendo el mejor modo contemplado para llevar a cabo la presente invención. La presente invención también puede ser capaz de otras realizaciones diferentes, y sus diversos detalles pueden modificarse en varios aspectos, todo ello sin apartarse del alcance de la presente invención. Por consiguiente, los dibujos y descripciones deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva. Los dibujos no están necesariamente dibujados a escala. La invención cubre todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que caen dentro del alcance de la invención.

50 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A es una ilustración de una vista isométrica de un aparato de iluminación ejemplar según realizaciones de la invención.

55 La FIG. 1B es una ilustración de una vista lateral en sección transversal del aparato de iluminación ejemplar de la FIG. 1A tomada a lo largo de la línea de sección 1B-1B y que muestra un flujo a través del recipiente de prueba según realizaciones de la invención.

60 La FIG. 1C es una ilustración de una vista en despiece de partes componentes de un aparato de iluminación ejemplar según realizaciones de la invención.

La FIG. 1D es una ilustración en sección transversal parcial ampliada de varios componentes de un aparato de iluminación según realizaciones de la invención.

65 La FIG. 1E es una ilustración en sección transversal parcial ampliada de un ensamble de lentes del aparato de iluminación de la FIG. 1D, de acuerdo con realizaciones de la invención.

La FIG. 2 es una representación gráfica de una vista lateral de un analizador clínico que incluye un aparato de iluminación según realizaciones de la invención.

5 La FIG. 3 es una ilustración gráfica de una vista lateral que representa una colección de componentes en un sistema de iluminación según realizaciones de la invención.

La FIG. 4 es una ilustración gráfica de una vista lateral que representa los componentes del controlador de un sistema de iluminación según realizaciones de la invención.

10

La FIG. 5 es un diagrama de flujo que ilustra un método según realizaciones de la presente invención.

La FIG. 6 es una representación gráfica de secuencias ENCENDIDO/APAGADO ("ON-OFF") de las fuentes de luz según realizaciones de la presente invención.

15

La FIG. 7 es una ilustración de una vista isométrica de un aparato de iluminación ejemplar según realizaciones de la invención.

Descripción detallada

20

Como se discutió anteriormente, en los analizadores clínicos automatizados, es deseable lograr precisión y simplicidad en la iluminación de las muestras de prueba. En particular, debido a que las fuentes de luz tienden a ser relativamente sensibles a la temperatura, las variaciones de intensidad a lo largo del tiempo pueden afectar los resultados de las pruebas. Por consiguiente, se desean medios para iluminar con precisión una muestra en múltiples longitudes de onda. Además, también es deseable reducir el número de sensores costosos, especialmente reduciendo la necesidad de un sensor de referencia separado.

25

En vista de los problemas anteriores, la presente invención proporciona métodos, sistemas y aparatos adaptados para iluminar una muestra de prueba contenida en un recipiente de prueba.

30

En un primer aspecto, se proporciona un método de iluminación de una muestra de prueba. Según el método, se proporcionan una pluralidad de fuentes de luz que tienen longitudes de onda de centro de emisión predefinidas. Inicialmente, todas las fuentes de luz pueden funcionar con corriente generalmente constante hasta que se logre una salida de temperatura e intensidad estables. Luego, una por una, se toman lecturas en las longitudes de onda individuales apagando todas las fuentes de luz, excepto la de interés, y recibiendo la señal de luz en un detector común. De esta forma, se pueden obtener rápidamente lecturas en las múltiples longitudes de onda. Puede obtenerse una lectura de línea base/referencia utilizando el mismo detector, pero sin una muestra de prueba. En algunas realizaciones, las fuentes de luz, el detector y el recipiente de prueba se pueden alinear de modo que cada lectura en cada longitud de onda se pueda tomar secuencialmente sin mover el recipiente de prueba. En otras realizaciones, el recipiente de prueba se puede mover con respecto a cada fuente de luz y se puede tomar una lectura.

35

40

En otro aspecto, se proporciona un aparato y sistema de iluminación. El aparato de iluminación incluye un soporte con un primer y segundo brazos y un espacio entre ellos adaptado para recibir un recipiente de prueba; un arreglo de fuentes de luz y un arreglo de lentes acopladas al primer brazo; una serie de filtros de paso de banda adaptados para filtrar señales de luz de cada fuente de luz, al menos un arreglo de aberturas adaptada para limitar la extensión de la luz emitida al recipiente de prueba; y un único fotodetector acoplado al segundo brazo adaptado para recibir señales de luz de cada una de las fuentes de luz.

45

Estos y otros aspectos y características de la invención se describirán con referencia a las FIGs. 1A-7 del presente documento.

50

De acuerdo con una primera realización de la invención, como se muestra mejor en las FIGs. 1A-1E, se muestra un sistema de iluminación 100 que incluye un aparato de iluminación 102 y un recipiente de prueba 103. El aparato de iluminación 102 es útil y operable para iluminar una muestra de prueba 105 contenida en el recipiente de prueba 103 (por ejemplo, una cubeta o un paso de flujo de muestra). Puede usarse cualquier configuración adecuada del recipiente de prueba 103 adaptado para contener una muestra de prueba 105 a iluminar. La muestra biológica proporcionada en el sistema de iluminación de muestra 100 puede haber sido aspirada desde un recipiente de muestra 208 contenido o mantenido en una rejilla de muestra 210, por ejemplo, como se muestra en la FIG. 2. En algunas realizaciones, se puede añadir un reactivo de un recipiente de reactivo (no mostrado) a la muestra biológica contenida en el recipiente de prueba 103 para formar una muestra de prueba 105 y promover una reacción con un analito u otro material en la muestra biológica. Sin embargo, debería ser evidente que la presente invención puede usarse para iluminar muestras de prueba que no contienen también un reactivo.

55

60

Como se muestra en las FIGs. 1D y 2, el recipiente de prueba 103 puede ser una cubeta que contenga la muestra de prueba 105. En la FIG. 1B, el recipiente de prueba 103 puede incluir un pasaje de paso de flujo/pasaje de flujo continuo 103A. El pasaje de paso de flujo 103A puede ser un canal delgado que tiene paredes laterales transparentes 103B que

65

se extienden a lo largo de la longitud del pasaje de paso de flujo 103A.

Como se muestra en la FIG. 1B, un sistema de iluminación 100 puede incluir el pasaje de paso de flujo 103A provisto en un espacio 104D y la muestra de prueba 105 en el mismo puede ser iluminada por el aparato de iluminación 102. El ensamble de recipiente de prueba de flujo continuo 103 se coloca entre el primer y segundo brazos 104A, 104B del sistema de iluminación 100 anteriormente descrito en una ubicación definida. El recipiente de prueba de flujo continuo 103 puede recibirse y colocarse en relación (por ejemplo, mediante soportes u otros medios de localización) con el aparato 102 de iluminación en estrecha proximidad para registrar y ubicar el recipiente de prueba 103 en relación con el aparato de iluminación 102.

El pasaje de paso de flujo 103A puede extenderse desde el primer extremo al segundo extremo y puede incluir paredes laterales planas 103B a cada lado del pasaje 103A de aproximadamente 1 mm de espesor y aproximadamente 2 mm de ancho de un material transparente como vidrio, o plástico acrílico muy transparente, como plástico de polimetilmetacrilato. Pueden usarse otros materiales transparentes. El pasaje de paso de flujo 103A en la porción que está iluminada por el aparato de iluminación 102 puede ser de aproximadamente 18 mm de largo por aproximadamente 2 mm de ancho y aproximadamente 1 mm de espesor (normal a la dirección del paso de la luz). El recipiente de prueba 103 (mostrado terminado) puede acoplarse de manera fluida a uno o más componentes de suministro de muestra de prueba (no mostrados) del analizador clínico 200 (FIG. 2). En funcionamiento, se proporciona una muestra de prueba 105 en el pasaje de paso de flujo 103 y se ilumina en el pasaje donde las señales de luz de pasaje que han pasado a través del recipiente de prueba 103 y la muestra de prueba 105 se reciben luego en un detector 107.

De nuevo, con referencia a las FIGs. 1A-1E y la FIG. 2, el aparato de iluminación 102 puede incluirse en un analizador clínico 200 (FIG. 2) en cualquier ubicación adecuada. El aparato de iluminación 102 puede incluir un soporte 104 adaptado para montar rigidamente el aparato 102 en una orientación fija a un marco (no mostrado) del analizador clínico 200. El soporte 104 puede incluir un primer brazo 104A y un segundo brazo 104B separados del primer brazo 104A, y una porción de conexión 104C que está adaptada para fijarse al marco mediante sujetadores adecuados o similares. Los brazos 104A, 104B pueden extenderse desde la porción de conexión 104C para formar una configuración en forma de U. Las superficies enfrentadas opuestas de los brazos 104A, 104B pueden incluir superficies paralelas generalmente planas. El soporte 104 que incluye el primer brazo 104A y el segundo brazo 104B puede incluir un espacio 104D entre los brazos 104A, 104B configurado y adaptado para recibir el recipiente de prueba 103.

Montado en el soporte 104 puede haber una primera y una segunda placa de circuito 106A, 106B. La primera placa de circuito 106A puede incluir circuitos y un arreglo de luz 108 que contiene una pluralidad de fuentes de luz (por ejemplo, cuatro fuentes de luz 108A-108D) montadas en la misma o conectadas de otra manera, tales como diodos emisores de luz (LED) (FIG. 1B). Se pueden usar LED de montaje superficial, como los diodos emisores de luz modelo #APTL3216 de Kingbright Corporation de City of Industry, CA. Un circuito de activación 430 (FIG. 4) también se puede proporcionar en la placa de circuito 106A. La segunda placa de circuito 106B puede estar compuesta por un solo detector 107 configurado y adaptado para recibir las señales de luz emitidas desde las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LED), como se describirá con más detalle a continuación. La electrónica adaptada para llevar a cabo funciones de integración, retención, temporización y A/D también se puede proporcionar en la segunda placa de circuito 106B (Ver FIG. 4). Los conectores eléctricos 106C, 106D permiten la conexión del aparato de iluminación 102 a un ordenador 435 (FIG. 4). El ordenador 435 puede controlar una rutina que envía una secuencia de señales de activación al circuito de activación 430 y también procesa las señales recibidas del detector 107 para determinar el grado de absorción, emisión, fluorescencia, quimioluminiscencia o combinaciones de los mismos en las diversas longitudes de onda.

Las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LEDs) pueden tener, cada una, una longitud de onda de emisión centrada en una longitud de onda central diferente (por ejemplo, cuatro longitudes de onda centrales separadas). Pueden usarse otros números de longitudes de onda y fuentes de luz. Por ejemplo, la primera fuente de luz 108A puede incluir una longitud de onda central de aproximadamente 365 nm. La segunda fuente de luz 108A puede incluir una longitud de onda central de aproximadamente 415 nm. La tercera fuente de luz 108A puede incluir una longitud de onda central de aproximadamente 470 nm. La cuarta fuente de luz 108A puede incluir una longitud de onda central de aproximadamente 645 nm. Pueden usarse otras longitudes de onda centrales. Las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LEDs) en la realización representada pueden alinearse (por ejemplo, verticalmente) a lo largo de un eje común que es paralelo con un eje axial central 103A del recipiente de prueba 103, y cada una puede estar espaciada generalmente equidistante del eje axial central 103A del recipiente de prueba 103. El espaciado X1 (FIG. 3) de las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LED) del eje axial central 103A puede ser de aproximadamente 7,80 mm. Pueden usarse otras dimensiones de espaciado. El espaciado de las fuentes de luz 108A-108D a lo largo del eje axial central 103A debe ser lo más compacto posible de modo que todas las fuentes de luz puedan proyectarse sobre el detector común 107 en la realización representada sin mover el recipiente de prueba 103.

Ahora, con referencia a las FIGs. 1C-1E y la FIG. 3, inmediatamente después de la pluralidad de fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LED) hay un primer arreglo de aberturas 110. En la figura 1 se muestra una vista ampliada de una abertura individual 110A del arreglo de aberturas 110. 1E. El primer arreglo de aberturas 110 está configurado, funciona y está adaptada para permitir cada una de las señales de luz (mostradas como flechas de puntos en las FIGs. 1D y 3) de las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LED) para pasar a través del primer arreglo de aberturas 110, pero también limitar una extensión de la luz que pasa a través del arreglo de aberturas 110, de modo que las señales de luz se limitan

a una dirección hacia el recipiente de prueba 103 y el detector 107. El primer arreglo de aberturas 110 puede limitar la extensión de la luz que pasa a un arreglo de lentes 111 que está colocado en un lado opuesto del primer arreglo de aberturas 110 de las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LEDs). Cada una de las aberturas 110A-110D en el arreglo de aberturas 110 puede ser de forma circular, y cada una puede tener un diámetro (D1) como se muestra en la FIG. 1E de entre aproximadamente 0,35 mm y aproximadamente 0,65 mm. Cada abertura 110A-110D puede tener un diámetro nominal de aproximadamente 0,5 mm, por ejemplo. El arreglo de aberturas 110 puede formarse como orificios pasantes en la primera parte 104A del soporte 104, por ejemplo. Opcionalmente, debe entenderse que las aberturas 110A-110D del arreglo de aberturas 110 pueden formarse en un miembro separado que está montado en una relación espacial fija con las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LEDs). Las aberturas 110A-110D pueden estar generalmente alineadas axialmente y centradas con respecto a las caras de las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LEDs). Las aberturas del arreglo de aberturas 110 pueden estar generalmente espaciadas a una distancia X2 de aproximadamente 0,250 mm desde las caras frontales de las fuentes de luz 108A-108D (por ejemplo, LEDs). Las aberturas 110A-110D en la realización representada pueden alinearse (por ejemplo, verticalmente) a lo largo de un eje común que es paralelo con un eje axial central 103A del recipiente de prueba 103.

El arreglo de lentes 111 que sigue al arreglo de aberturas 110 puede estar compuesto por lentes individuales 111A-111D que se proporcionan en bolsillos rebajados 112A-112D formados en el primer brazo 104A adyacente al arreglo de aberturas 110. Los bolsillos rebajados 112A-112D pueden disponerse en una orientación relativamente precisa y las lentes individuales 111A-111D pueden adherirse en los bolsillos rebajados 112A-112D con un adhesivo óptico o similar. En la FIG. 1 solo se muestra un bolsillo 112A. 1E, pero los bolsillos 112B-112D son idénticas en estructura, excepto que 112D puede ser un poco más profundo. Las lentes individuales 111A-111D pueden tener un diámetro interno de aproximadamente 2 mm, y los bolsillos rebajados 112A-112D pueden tener un diámetro interno ligeramente mayor que aquel, tal como aproximadamente 2,05 mm, por ejemplo. Se pueden utilizar otras dimensiones. Cada lente 111A-111D puede incluir una superficie generalmente plana en la primera superficie receptora de luz y una superficie redondeada de una superficie emisora de luz de la misma. El radio R debe diseñarse para proporcionar una distancia focal de cada lente de modo que las lentes 111A-111D estén enfocadas en el eje axial central 103A del recipiente de prueba 103. Las lentes 111A-111D pueden estar hechas de vidrio de calidad óptica u otro material de baja pérdida óptica. La distancia focal X3 de cada lente debe ser de unos 3 mm, por ejemplo. Pueden usarse otras distancias focales.

En una realización, el radio R para la cuarta lente 111D puede estar entre aproximadamente 1,370 mm y 1,380 mm o aproximadamente 1.375 mm, por ejemplo. La cuarta lente 111D puede estar hecha de sílice fundida de grado ultravioleta, tal como vidrio de sílice fundido JGS1 disponible en DayOptics de Fuzhou, China. Las otras tres lentes 111A-111C pueden tener un radio de entre aproximadamente 2,545 mm y 2,555 mm, y aproximadamente 2,550 mm. Las otras lentes 111A-111C pueden estar hechas de un material de vidrio N, tal como vidrio de sílice N-LASF9 disponible de SCHOTT North America, Inc. de Elmsford, NY. Los bolsillos rebajados 112A-112D y las lentes 111A-111D pueden alinearse (por ejemplo, verticalmente) a lo largo de un eje común que es paralelo con un eje axial central 103A del recipiente de prueba 103.

Entre las lentes 111A-111D y el arreglo de aberturas 110 puede haber un arreglo de tubos 114 de secciones de tubo individuales 114A-114D. Cada sección de tubo 114A-114D puede tener una configuración de tubo cilíndrico que tiene un eje central alineado con un vector de la señal de luz que pasa a través de él. Las secciones de tubo 114A-114D pueden tener un diámetro interior de aproximadamente 1,50 mm y una longitud de aproximadamente 2,90 mm, por ejemplo. Pueden usarse otras dimensiones y formas.

Para minimizar los reflejos de luz, las paredes internas de las secciones de tubo 114A-114D pueden incluir un tratamiento antirreflectante adecuado. El tratamiento anti-reflejo puede incluir perturbaciones, tales como colinas/crestas 114E y valles 114F (FIG. 1E) situadas a lo largo de al menos parte de su longitud axial. En algunas realizaciones, las perturbaciones pueden formarse como hilos a lo largo de las paredes internas, por ejemplo. Pueden usarse otros tratamientos antirreflejos para minimizar los reflejos de luz, tales como rugosidad de la superficie, revestimiento de superficie negra, flocado o similares.

Inmediatamente después del arreglo de lentes 111, puede haber un arreglo de filtros 116. El arreglo de filtros 116 puede estar formado por filtros individuales 116A-116D que pueden adherirse al extremo delantero de los bolsillos rebajados 112A-112D adyacentes a cada lente 111A-111D. Cada uno de los filtros 116A-116D puede proporcionar un filtrado de paso de banda de las señales de luz emitidas desde las fuentes de luz 108A-108D. Cada uno de los filtros 116A-116D puede filtrar en diferentes bandas de luz de longitud de onda de modo que las señales de luz filtrada que emanan de cada uno hacia el recipiente de prueba 103 tienen bandas de longitud de onda filtradas predefinidas. Por ejemplo, el primer filtro 116A puede pasar luz entre 364 nm y 366 nm, el segundo filtro 116B puede pasar luz entre 414 nm y 416 nm, el tercer filtro 116C puede pasar luz entre 469 nm y 471 nm, y el cuarto filtro 116D puede pasar luz entre 644 nm y 646 nm. Los filtros 116A-116D del arreglo de filtros 116 pueden fabricarse a partir de un material de vidrio flotado de borosilicato que tiene películas delgadas aplicadas sobre el mismo de manera que cada uno puede tener una región de transmitancia diseñada específicamente, delimitada por regiones definidas de rechazo espectral. Los filtros 116A-116D pueden ser filtros de paso de banda ópticos disponibles de Newport Corporation de Irvine, CA, por ejemplo.

Una vez filtradas, las señales de luz de cada filtro 116A-116D pueden pasar a través de un número de aberturas 118A-118D correspondientes de un segundo arreglo de aberturas 118. Cada una de las aberturas 118A-118D de un segundo arreglo de aberturas 118 puede tener un diámetro entre aproximadamente 1,20 mm y aproximadamente 1,80 mm. Se

puede utilizar un diámetro nominal de cada abertura de 1,50 mm. Pueden usarse otros diámetros. El arreglo de aberturas 118 puede colocarse a una distancia X4 de aproximadamente 2,25 mm desde el eje axial central 103A del recipiente de prueba 103. Sin embargo, generalmente, los diámetros de las segundas aberturas 118A-118D pueden ser mayores que las primeras aberturas 110A-110D del primer arreglo de aberturas 110.

Al salir del segundo arreglo de aberturas 118, las señales de luz de cada abertura 118A-118D pasan secuencialmente a través del recipiente de prueba 103 que incluye y contiene la muestra de prueba 105. Esto expone la muestra de prueba 105 a señales de luz filtradas en cuatro longitudes de onda secuenciales diferentes de cuatro fuentes de luz diferentes 108A-108D. Después de pasar a través del recipiente de prueba 103, se reciben señales de luz que interfieren (es decir, que interfieren en cierta medida con la muestra de prueba) en un solo detector 107. El detector 107 puede ser un fotodiodo PIN de Si único que tiene unas dimensiones de aproximadamente 2 mm de ancho por 10 mm de alto. Puede usarse un fotodiodo modelo S7509 de HAMAMATSU de Bridgewater, NJ. Pueden usarse otros tamaños y tipos de fotodetectores. Sin embargo, el detector 107 debería tener una superficie operativa lo suficientemente grande para recibir señales de luz de cada una de las fuentes de luz 108A-108D. Una dimensión larga del detector 107 debería alinearse a lo largo del eje axial central 103A.

La FIG. 2 ilustra un sistema de analizador clínico 200 que utiliza el aparato de iluminación de muestra 102. En funcionamiento, en una estación de aspiración 202, un robot 206 puede posicionar una boquilla 204 que puede incluir una punta de boquilla para aspirar un volumen de fluido de muestra de un recipiente de muestra 208 contenido en una rejilla de muestras 210. La rejilla de muestras 210 puede posicionarse en una orientación deseada y conocida en una plataforma o carril de transporte 212. El movimiento (por ejemplo, vertical y/u horizontal) de la boquilla 104 puede ser controlado por el robot 206 mediante comandos de un controlador de aspiración 214. Se puede usar cualquier bomba y controles adecuados para aspirar la muestra de fluido. El robot 206 puede proporcionarse en cualquier orientación adecuada con respecto a la rejilla de muestras 210, de modo que una muestra de fluido contenida en el recipiente de muestra 208 pueda aspirarse y transferirse al recipiente de prueba 103 proporcionado en el aparato de iluminación.

102. Debe entenderse que pueden añadirse uno o más reactivos a la muestra de fluido contenida en el recipiente de prueba 103 desde un contenedor de reactivos (no mostrado) para formar la muestra de prueba 105 a iluminar. Sin embargo, en algunos casos, la muestra de prueba 105 puede ser simplemente plasma u otro fluido corporal sin reactivo para el cual se desea obtener una lectura de absorción en múltiples longitudes de onda.

El robot 206 puede incluir un marco y una disposición de pórtico móvil con la boquilla 204 montada en un brazo, por ejemplo. El manipulador (boom) puede moverse (por ejemplo, en la dirección X) sobre una pista, rampa, tornillo sin fin o mecanismo de guía adecuados mediante un motor adecuado. Además, el manipulador (y la boquilla 204) pueden moverse a lo largo de una o más pistas, rampas o guías adicionales en una dirección adicional (por ejemplo, la dirección Y). El movimiento vertical de la boquilla 204 con respecto al manipulador se puede realizar mediante un motor vertical. Los medios para mover el robot 206 en las diversas direcciones de coordenadas pueden incluir cualquier número adecuado de mecanismos de producción de movimiento convencionales, tales como uno o más motores paso a paso, servomotores, motores neumáticos o hidráulicos, motores eléctricos, etc. Se pueden utilizar cadenas, guías, poleas y disposiciones de bandas, accionamientos tales como accionamientos de engranajes o tornillos sin fin, u otros componentes de accionamiento convencionales para provocar el movimiento del robot 206 y la boquilla acoplada 204. Pueden emplearse otros tipos adecuados de robots.

Como se muestra en la FIG. 2, un controlador de iluminación 220 del aparato 102 puede funcionar para proporcionar señales de control al conector eléctrico 106C para hacer que las fuentes de luz 108A-108D generen señales de luz en los momentos apropiados y en la secuencia apropiada (que se explicará con más detalle en este documento). Estas señales de luz emitidas desde las fuentes de luz 108A-108D, luego están limitadas en extensión por el arreglo de aberturas 110, enfocadas por el arreglo de lentes 111, filtrados por el arreglo de filtros 116, segundo arreglo de aberturas 118 y finalmente pasan a través de la muestra de prueba 105 contenida en el recipiente de prueba 103. Las señales de luz resultantes, que pueden cambiar (por ejemplo, disminuidas debido a la absorbancia o intensificadas debido a la luminiscencia) en intensidad debido al paso de las señales de luz a través de la muestra de prueba 105 contenida en el recipiente de prueba 103. Las señales de luz se reciben como señales de luz cambiadas en el detector 107.

Ahora se explicará un método de la invención con referencia a las FIGs. 3-6 en este documento. El método 500 incluye proporcionar un aparato de iluminación 102 que incluye una pluralidad de fuentes de luz 108A-108D controlables individualmente en el bloque 502, y proporcionar una muestra de prueba 105 en un recipiente de prueba 103 en el bloque 504. El aparato de iluminación 102 puede ser como se describió previamente. La muestra de prueba 105 puede incluir plasma sanguíneo, plasma sanguíneo y un reactivo, u otro fluido biológico, o fluido biológico y reactivo, por ejemplo. El controlador de iluminación 220 del sistema 100 puede proporcionar entradas de señal en las líneas de entrada 425A-425D a las respectivas fuentes de luz 108A-108D. Las entradas de señal 425A-425D pueden desviar las fuentes de luz ENCENDIDAS ("ON") o APAGADAS ("OFF"). Las entradas de señal 425A-425D proporcionadas a las fuentes de luz 108A-108D en el bloque 506 pueden inicialmente ser todas señales de corriente constante que desvían las fuentes de luz 108A-108D a ENCENDIDO ("ON") (es decir, emitiendo señales de luz en sus respectivas longitudes de onda centrales). Las señales de corriente constante pueden ser proporcionadas por fuentes de corriente constante (no mostradas) contenidas en un circuito de activación 430. Las fuentes de corriente constante para proporcionar una corriente eléctrica sustancialmente constante son bien conocidas y no se describirán con más detalle en este documento. Las señales de corriente constante a las fuentes de luz 108A-108D se proporcionan durante un tiempo suficiente para garantizar que se

hayan extinguido los transitorios y que la intensidad de cada una de la pluralidad de fuentes de luz 108A-108D se haya vuelto sustancialmente constante. Este tiempo puede ser de aproximadamente 10 microsegundos o más, por ejemplo.

El circuito de activación 430 y, por tanto, la temporización y duración de las señales de entrada 425A-425D a las fuentes de luz 108A-108D se controlan mediante un ordenador 435 operable con una interfaz de ordenador 440. La interfaz de ordenador 440 puede ser una interfaz de interconexión de componentes periféricos (PCI) de red de área de controlador (CAN) disponible de Kvaser Inc. de Mission Viejo, CA. El ordenador 435 puede ser cualquier ordenador adecuado que tenga suficiente memoria y capacidad de procesamiento para proporcionar las instrucciones de señal al circuito de activación 430 con respecto a la temporización y duración deseadas de cada una de las fuentes de luz 108A-108D, y las señales de proceso recibidas desde el detector 107. El controlador 425 puede incluir un procesador y una memoria integrados en algunas realizaciones. El controlador 425 puede incluir electrónica y componentes adecuados para acondicionar, convertir, amplificar y/o filtrar eléctricamente las señales de salida del detector 107 en la línea de salida 107A, como el circuito de integración y retención y el circuito A/D y temporizador que se muestran aquí.

Una vez que las fuentes de luz 108A-108A se han equilibrado y están proporcionando emisiones de salida de intensidad y longitud de onda sustancialmente constantes en sus respectivas longitudes de onda centrales, todas menos una de las fuentes de luz 108A-108D se APAGAN ("OFF") durante una duración breve Dt (por ejemplo, entre aproximadamente 50 y 500 microsegundos, y en algunas realizaciones aproximadamente 100 microsegundos) en el bloque 508. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 6, las fuentes de luz 108B-108D se apagan durante una duración breve Dt de modo que se pueda tomar una lectura durante el tiempo T1. El tiempo T1 es un subsegmento de tiempo corto de la duración D1 durante el cual se realiza una integración. Al final de D1, se retiene la señal integrada. El voltaje retenido detectado en el detector 107 se mide durante la duración Di. Di puede ser de aproximadamente 10 milisegundos, por ejemplo. Durante las lecturas de la muestra de prueba 105, la señal recibida en el detector 107 en el bloque 510 es una señal de luz cambiada. El detector 107 puede ser un solo fotodetector. La luz emitida en la primera longitud de onda de la primera fuente de luz 108A cambia cuando la señal de luz pasa a través de la muestra de prueba 105 contenida en el recipiente de prueba 103. En una realización, el grado en que se cambia la señal de luz puede correlacionarse con la absorbancia a través de la muestra de prueba 105. Se pueden tomar lecturas sucesivas en los momentos T2, T3 y T4 en las otras longitudes de onda centrales de interés. En cada caso, todas las fuentes de luz de interés excepto la única (que tiene una longitud de onda central predefinida) se apagan durante una duración breve Dt en el bloque 512. Esto se repite hasta que se obtienen lecturas en cada longitud de onda central de interés, como las cuatro descritas anteriormente. En el bloque 514, la extensión del cambio de señal puede determinarse por comparación con una lectura de línea base como se describe a continuación. Este cambio de señal en cada longitud de onda puede usarse para determinar una absorbancia en cada longitud de onda respectiva de interés. Estos datos pueden correlacionarse con la presencia y concentración de un analito en la muestra de prueba 105, por ejemplo.

Antes o después de tomar la secuencia de lecturas en la pluralidad de longitudes de onda, se puede establecer una lectura de línea base en T1, T2, T3 y T4 para cada fuente de luz 108A-108D de la manera descrita anteriormente, pero sin ninguna muestra de prueba 105 contenida en el recipiente de prueba 103. Esto se puede hacer antes o después de cada nueva prueba de iluminación de una muestra de prueba 105 o antes o después de cada pocas pruebas de iluminación de muestra de prueba. Se pueden usar otros intervalos para obtener las lecturas de línea base. Por consiguiente, la invención proporcionó una extensión de cambio de señal de luz en cada longitud de onda central. Como se debe reconocer, ventajosamente, el presente método y aparato realizan la prueba sin un sensor de referencia como se requiere en la técnica anterior. Debido a que las fuentes de luz solo se apagan durante un período de tiempo muy breve, las fuentes de luz permanecen muy constantes en temperatura y, por lo tanto, emiten longitudes de onda e intensidad de emisión de luz relativamente constantes.

En una realización alternativa, cada una de las fuentes de luz 108A-108D puede pulsarse a una frecuencia relativamente alta (por ejemplo, aproximadamente 15.000 ciclos/segundo) en el patrón descrito anteriormente, (es decir, con solo una fuente encendida a la vez durante lecturas individuales). La duración sería mucho más corta (por ejemplo, aproximadamente 33 microsegundos) y las lecturas sucesivas para cada ciclo se pueden promediar para llegar a una lectura de intensidad para comparar con la línea de base.

En otra realización más, como se muestra en la FIG. 7, se muestra un sistema de iluminación 700. En esta realización, se proporciona un tren o línea de recipientes de prueba 703i-703iii, al menos algunos de los cuales contienen una muestra de prueba 105, y se mueven uno por uno frente a un aparato de iluminación 702. El aparato de iluminación 702 puede incluir un soporte 704 que incluye brazos separados 704A, 704B y un espacio 704D entre ellos como se describió previamente. Además, el aparato de iluminación 702 puede incluir un arreglo de fuentes de luz 708 que incluye una pluralidad de fuentes de luz 708A-708D, uno o más arreglos de aberturas 710, 718, un arreglo de lentes 711, un arreglo de filtros 716 y un único detector 707 como se describió anteriormente. El arreglo de fuentes de luz y el detector pueden montarse o acoplarse eléctricamente a placas de circuito 706A, 706B como se describió anteriormente. En esta realización, sin embargo, el eje central de cada recipiente de prueba 703i-703iii puede estar orientado perpendicularmente a un eje "A" de las lentes alineadas del arreglo de lentes 711 y las fuentes de luz 708A-708D del arreglo de fuentes de luz 708. En otras palabras, el eje central del recipiente de prueba entra y sale del papel como se muestra.

En funcionamiento, un primer recipiente de prueba 703i puede colocarse en una primera ubicación (por ejemplo, frente a las fuentes de luz 708A, 708B), mientras que un segundo recipiente de prueba 703ii puede colocarse en una segunda

ubicación (por ejemplo, frente a las fuentes de luz 708C, 708D). Un tercer recipiente de prueba 703iii puede colocarse en una tercera ubicación en el tren adyacente a la segunda ubicación. Todos pueden moverse en cualquier dirección indicada por la flecha 725 de modo que los recipientes de prueba puedan residir frente a una o más de las fuentes de luz 708A-708D. Se puede proporcionar y adaptar un dispositivo de transporte 730 para mover la pluralidad de recipientes de prueba 705i, 705ii, 705iii en alineación con al menos algunas fuentes de luz del arreglo de fuentes de luz 708. Como se discutió anteriormente, todas las fuentes 708A-708D pueden iluminarse inicialmente. Luego, se pueden tomar lecturas a través de las diversas muestras de prueba 705i, 705ii.

Por ejemplo, la muestra de prueba 705i puede recibir en el detector 707 señales de luz cambiadas en la primera y segunda longitudes de onda de la primera y segunda fuentes de luz 708A, 708B apagando secuencialmente todas menos 708A y 708B, una tras otra. Asimismo, pueden tomarse lecturas a través de la muestra de prueba 705ii y recibirse en el detector 707 en la tercera y cuarta longitudes de onda apagando secuencialmente todas menos las fuentes de luz 708C, 708D, una tras otra. Entonces, el tren puede ser movido por el dispositivo de transporte 730. El dispositivo de transporte 730 puede ser un transportador móvil, una bandeja de casetes móvil o una rejilla de muestras móvil, una plataforma de robot o similar, de modo que se puedan tomar lecturas en las otras dos longitudes de onda en las muestras de prueba 705i y 705ii. Por ejemplo, las lecturas de la muestra de prueba 705i pueden haberse tomado primero en la posición en la que se representa la muestra de prueba 705ii, luego la muestra de prueba 705ii puede moverse a la posición mostrada ocupada por 705i y pueden tomarse lecturas en las otras dos longitudes de onda. Por lo tanto, debería ser evidente que se pueden tomar dos lecturas en cada estación/ubicación.

Si el aparato de iluminación puede hacerse lo suficientemente compacto, entonces cada tren de recipientes de prueba puede detenerse en un solo lugar donde se pueden obtener las cuatro lecturas de longitud de onda. Opcionalmente, el arreglo de fuentes de luz 708, el arreglo de lentes 711, el arreglo de filtros 716 y uno o más arreglo de aberturas 710, 718 pueden girarse 90 grados desde la orientación mostrada, de modo que el eje A se alinearé sustancialmente con un eje axial central de cada recipiente de prueba (por ejemplo, con el recipiente de prueba 705i). Por lo tanto, en esta orientación, las cuatro lecturas se pueden tomar en cada recipiente durante una parada.

De acuerdo con otro aspecto, el recipiente de prueba 703iii puede estar vacío y usarse para realizar una prueba de referencia. Por ejemplo, se puede ejecutar una prueba de línea de base cada dos muestras, o cada dos muestras que se analizan. Los recipientes vacíos, como el 703iii, pueden colocarse en cualquier lugar adecuado del tren y las pruebas de referencia se pueden realizar en los intervalos que se deseen.

Si bien la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, se han mostrado a modo de ejemplo en los dibujos realizaciones específicas de sistemas y aparatos y métodos de las mismas y se describen en detalle en el presente documento. Sin embargo, debe entenderse que no se pretende limitar la invención a los sistemas, aparatos o métodos particulares descritos, sino que, por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que caen dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para iluminar una muestra de prueba (105), que comprende:
 - 5 proporcionar un aparato de iluminación (102, 702) que tiene una pluralidad de fuentes de luz controlables (108A-108D; 708A-708D), cada una de las cuales tiene una longitud de onda de emisión; proporcionar un recipiente de prueba (103; 703i-703iii) que contiene la muestra de prueba (105); encender todas las fuentes de luz controlables (108A-108D; 708A-708D) y proporcionar una corriente constante a cada una de la pluralidad de fuentes de luz controlables (108A-108D; 708A-708D) durante un tiempo suficiente para garantizar
 - 10 que los transitorios se hayan extinguido y que la intensidad de cada una de la pluralidad de fuentes de luz (108A-108D; 708A-708D) se ha vuelto sustancialmente constante; luego apagar todas menos una de la pluralidad de fuentes de luz controlables (108A-108D; 708A-708D); recibir una señal de luz modificada en un solo detector (107, 707) desde la única fuente de luz que pasa a través de la muestra de prueba (105); y apagar repetidamente todas las fuentes de luz excepto una hasta que se obtengan lecturas
 - 15 en todas las longitudes de onda de interés.
 2. El método para iluminar de la reivindicación 1, donde la pluralidad de fuentes de luz emite señales de luz en cuatro longitudes de onda diferentes que tienen longitudes de onda centrales entre:
 - 20 355 nm y 375 nm, 405 nm y 425 nm, 460 nm y 480 nm, y 635 nm y 655 nm.
 - 25 3. El método para iluminar de la reivindicación 2, que comprende además pasar cada una de las señales de luz a través de una primera abertura correspondiente (110A-110D; 710A-710D) que tiene un diámetro entre aproximadamente 0,35 mm y aproximadamente 0,60 mm de manera que las señales de luz se limitan a una dirección hacia el recipiente de prueba.
 - 30 4. El método para iluminar de la reivindicación 2, que comprende además filtrar cada una de las cuatro longitudes de onda de luz diferentes de modo que las señales de luz filtradas que emanan hacia el recipiente de prueba tengan bandas de longitudes de onda filtradas entre:
 - 35 364 nm y 366 nm, 414 nm y 416 nm, 469 nm y 471 nm, y 644 nm y 646 nm.
 - 40 5. El método para iluminar de la reivindicación 2, que comprende además pasar cada una de la pluralidad de señales de luz a través de una lente correspondiente (111A-111D; 711A-711D) y luego a través de una segunda abertura correspondiente (118A-118D; 718A-718D) que tiene un diámetro entre aproximadamente 1,20 mm y aproximadamente 1,80 mm.
 - 45 6. Un aparato de iluminación (102, 702), que comprende: un soporte (104, 704) que incluye un primer brazo (104A, 704A) y un segundo brazo (104B, 704B) y un espacio (104D, 704D) entre los brazos adaptado para recibir un recipiente de prueba (103, 703i-703iii); un arreglo (108, 708) de fuentes de luz (108A-108D, 708A-708D) montado en el primer brazo (104A, 704A), teniendo cada fuente de luz (108A-108D; 708A-708D) una longitud de onda de emisión; un arreglo de lentes (111, 711) montado en el primer brazo (104A, 704A), una lente (111A-111D; 711A-711D) alineada con cada fuente de luz (108A-108D; 708A-708D) en el arreglo (108, 708) de fuentes de luz (108A-108D; 708A-708D) en una dirección de viaje de la señal de luz hacia el espacio (104D, 704D); un arreglo (116, 716) de filtros de paso de banda ópticos (116A-116D; 716A-716D), un filtro de paso de banda óptico (116A-116D; 716A-716D) alineado con cada fuente de luz (108A-108D; 708A-708D); al menos un arreglo de aberturas (110, 710);
 - 55 un único fotodetector (107, 707) montado en el segundo brazo (104B, 704B); y un controlador (220) adaptado para encender todas las fuentes de luz controlables (108A-108D; 708A-708D) y proporcionar una corriente constante a cada una de la pluralidad de fuentes de luz controlables (108A-108D; 708A-708D) durante un tiempo suficiente para asegurar que cualquier transitorio se haya extinguido y que la intensidad de cada una de la pluralidad de fuentes de luz (108A-108D; 708A-708D) se haya vuelto sustancialmente constante; luego apagar todas las fuentes de luz menos una (108A-108D; 708A-708D);
 - 60 recibir una señal de luz cambiada en el único fotodetector (107, 707) desde la única fuente de luz que pasa a través de la muestra de prueba (105); y apagar repetidamente todas las fuentes de luz excepto una hasta que se obtengan lecturas en todas las longitudes de onda de interés.
 - 65 7. El aparato de la reivindicación 6, donde el arreglo de fuentes de luz comprende diodos emisores de luz alineados a lo largo de un eje común que es paralelo al eje central (103A) del recipiente de prueba.

8. El aparato de la reivindicación 6, en donde el arreglo de fuentes de luz comprende cuatro fuentes de luz diferentes adaptadas para emitir cuatro longitudes de onda de luz diferentes que tienen longitudes de onda centrales entre:
- 5 355 nm y 375 nm,
405 nm y 425 nm,
460 nm y 480 nm, y
635 nm y 655 nm.
- 10 9. El aparato de la reivindicación 8, donde el arreglo de filtros de paso de banda comprende bandas de longitud de onda filtradas entre:
364 nm y 366 nm,
414 nm y 416 nm,
469 nm y 471 nm, y
15 644 nm y 646 nm.
10. El aparato de la reivindicación 8, donde al menos dos del arreglo de lentes comprenden curvaturas de radio diferentes.
- 20 11. El aparato de la reivindicación 6, que comprende un tubo de luz (114A-114D) inmediatamente antes de cada lente, incluyendo el tubo de luz (114A-114D) una pared que tiene un tratamiento superficial antirreflectante.
12. Aparato según la reivindicación 11, donde el tubo de luz comprende hilos en la pared.
- 25 13. El aparato de la reivindicación 6, que comprende un ensamble de acondicionamiento de luz que incluye:
el arreglo de lentes, incluyendo cada lente un diámetro exterior recibido en un bolsillo rebajado (112A-112D), una superficie de entrada plana y una superficie emisora curva;
un arreglo de tubos de luz (114A-114D) adaptados para canalizar la luz hacia las superficies de entrada plana del arreglo de lentes; y
30 el arreglo de aberturas está adaptado para limitar la extensión de la luz que entra en cada uno de los tubos de luz (114A-114D).
14. El aparato de la reivindicación 13, que comprende un segundo arreglo (118, 718) de aberturas (118A-118D; 718A-718D) entre el arreglo de lentes y el espacio entre los brazos adaptado para recibir el recipiente de prueba.
- 35 15. El aparato de la reivindicación 6, que comprende un dispositivo de transporte (730) adaptado para mover una pluralidad de recipientes de prueba (703i-703iii) en alineación con al menos algunas fuentes de luz del arreglo de fuentes de luz.

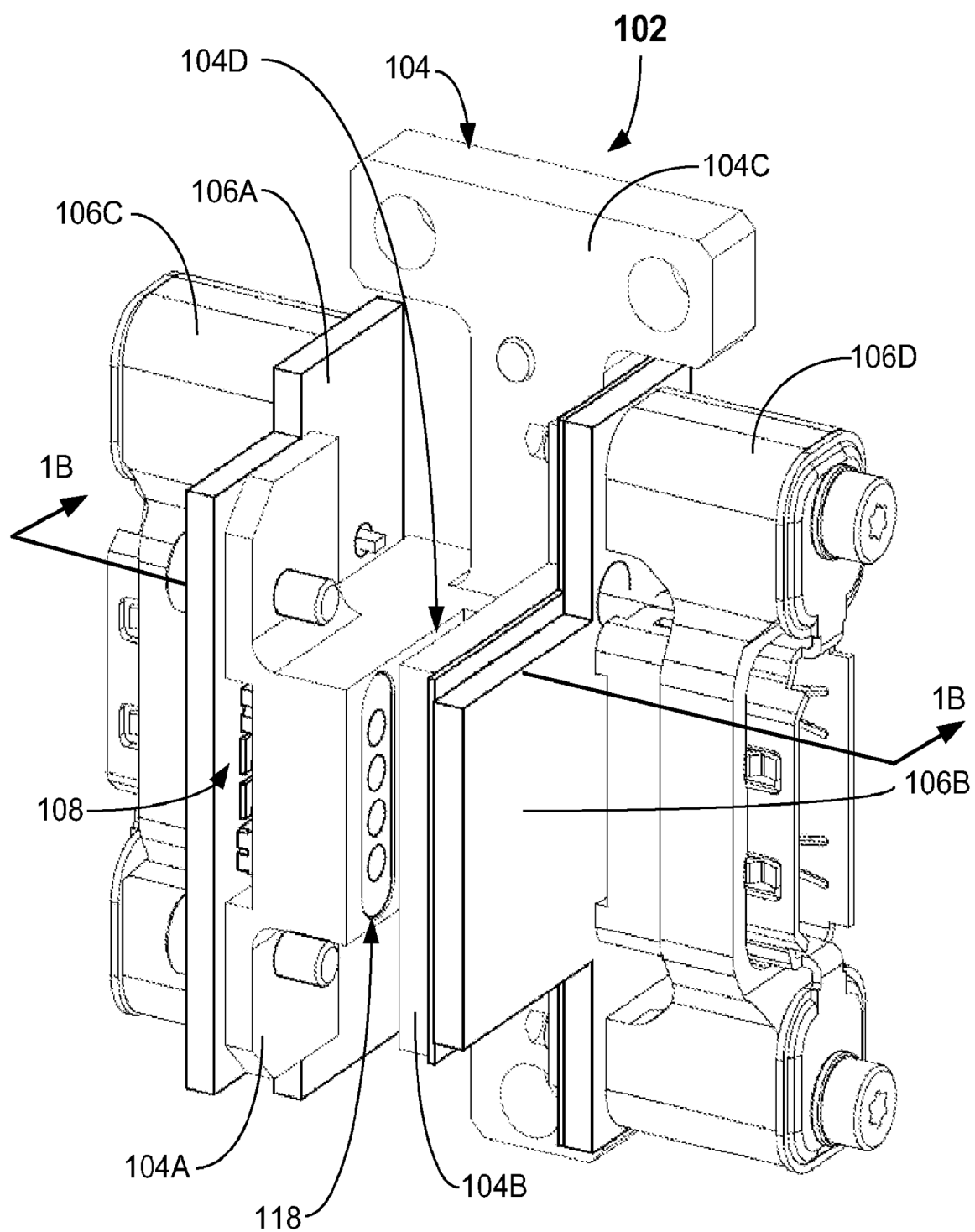


FIG. 1A

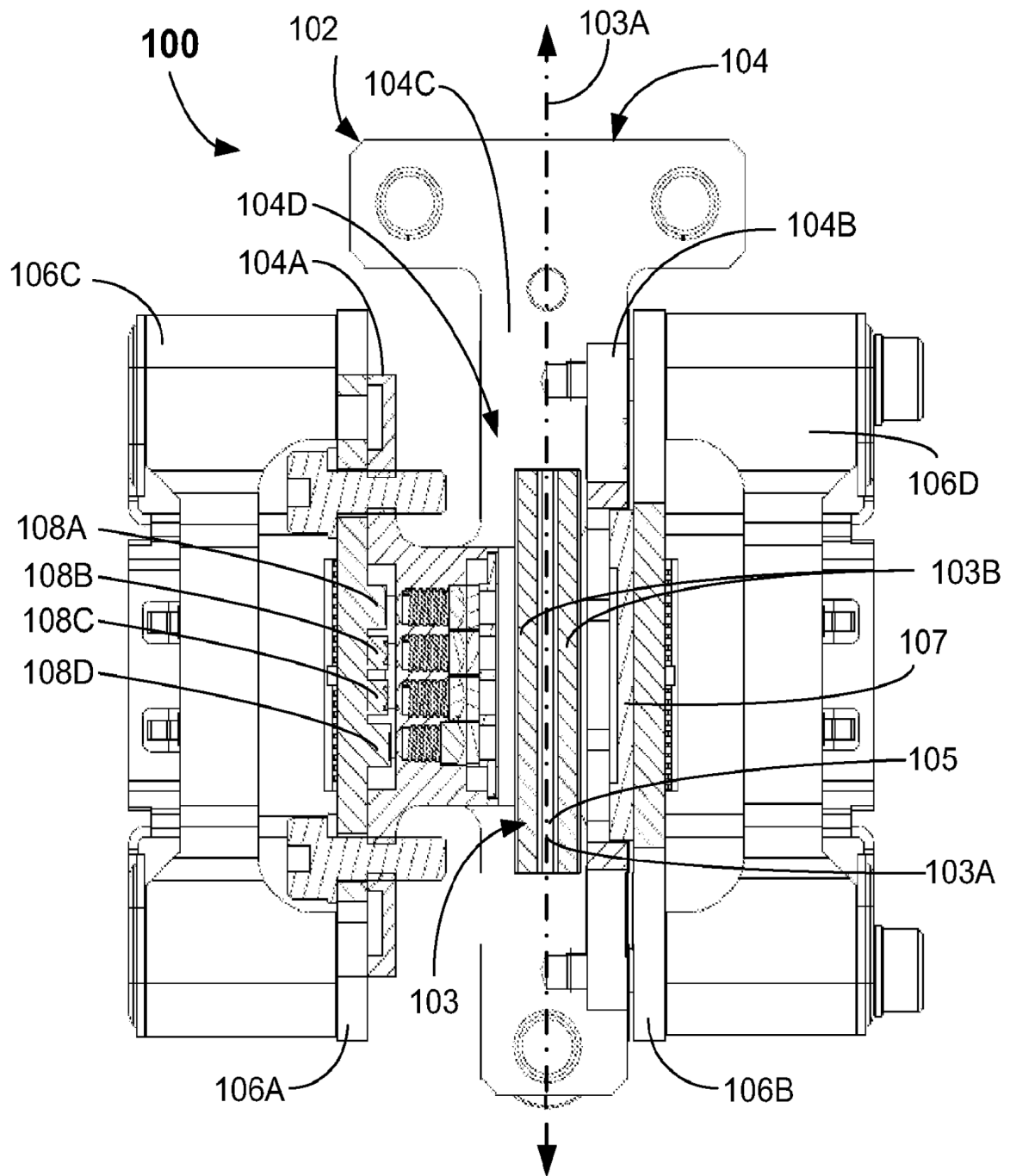


FIG. 1B

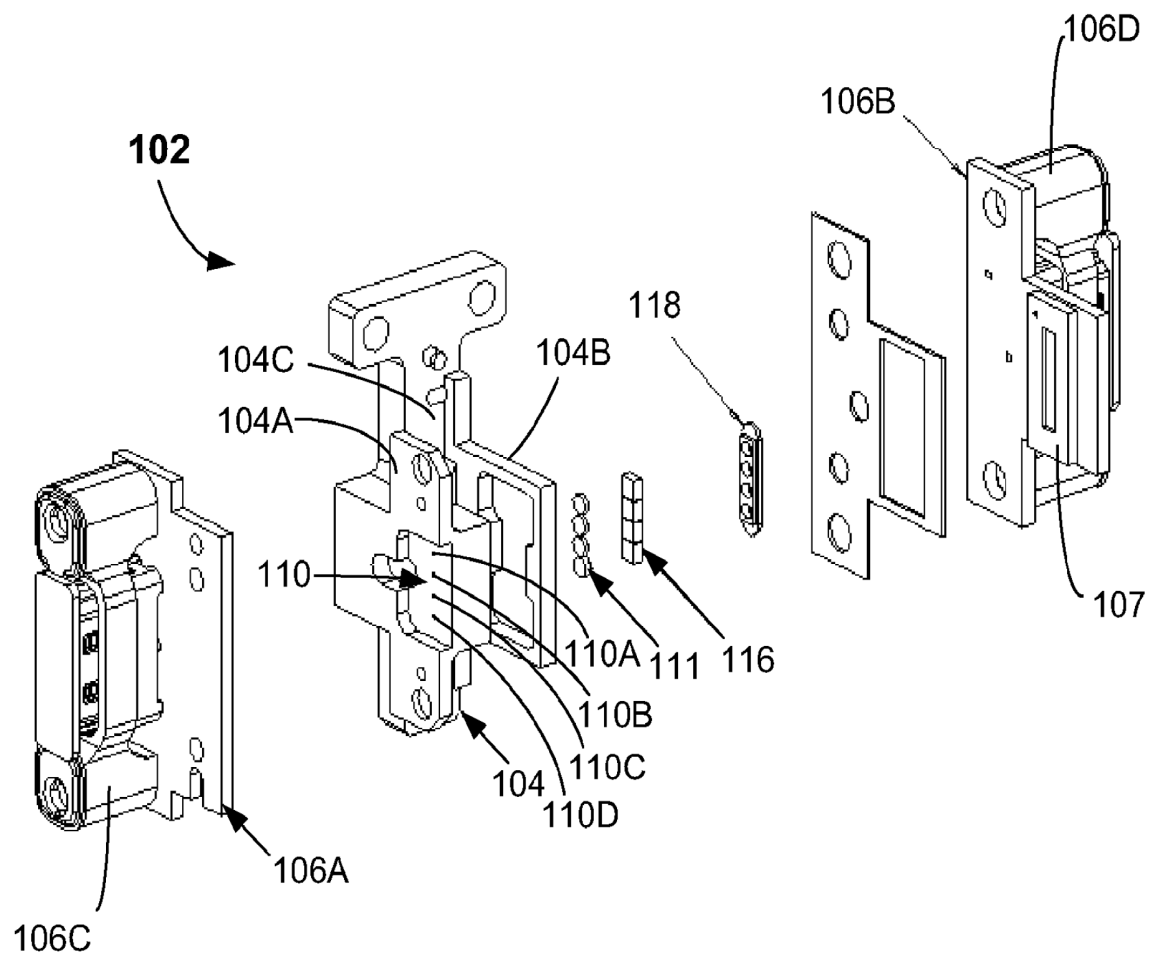
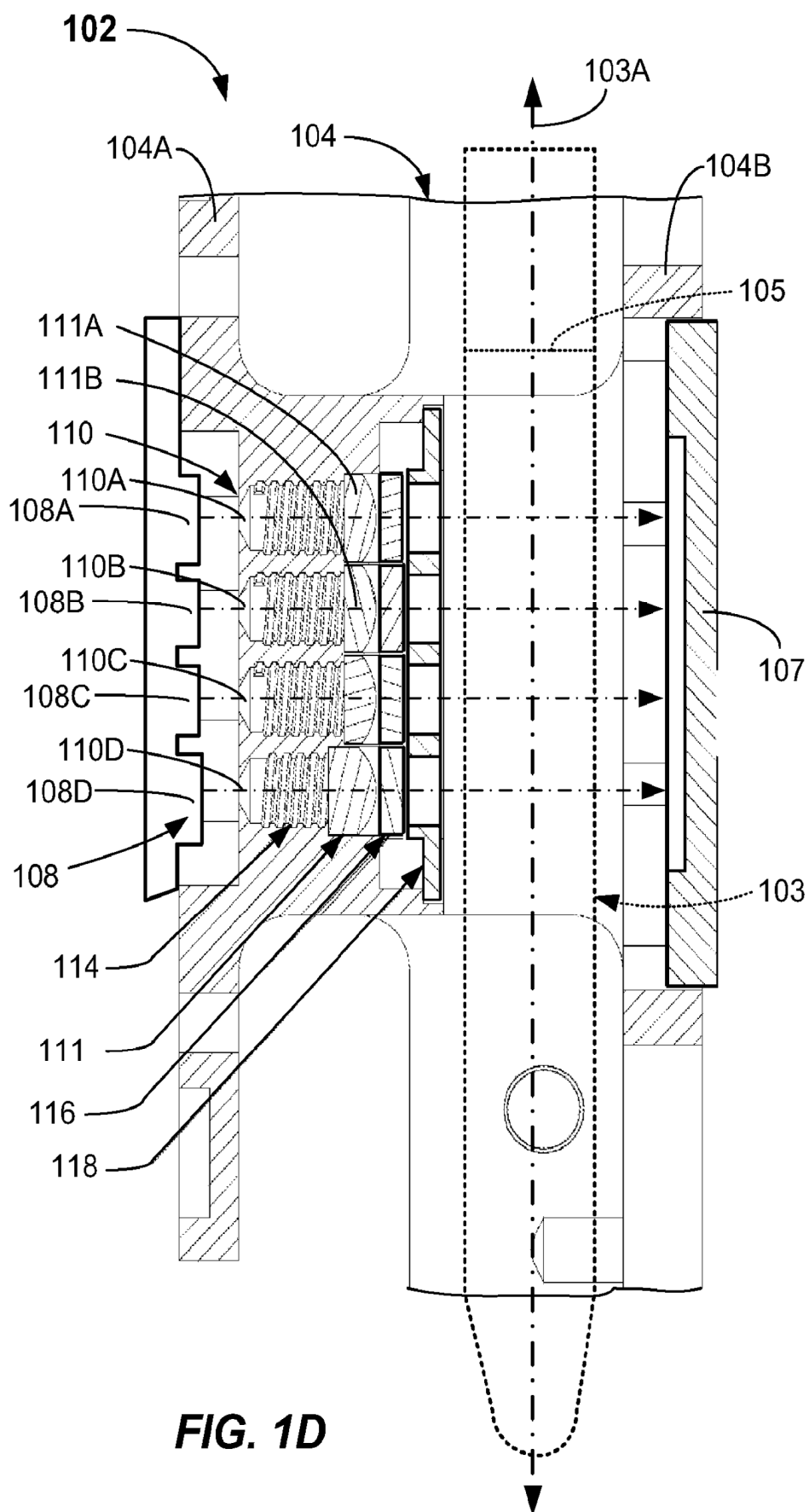


FIG. 1C



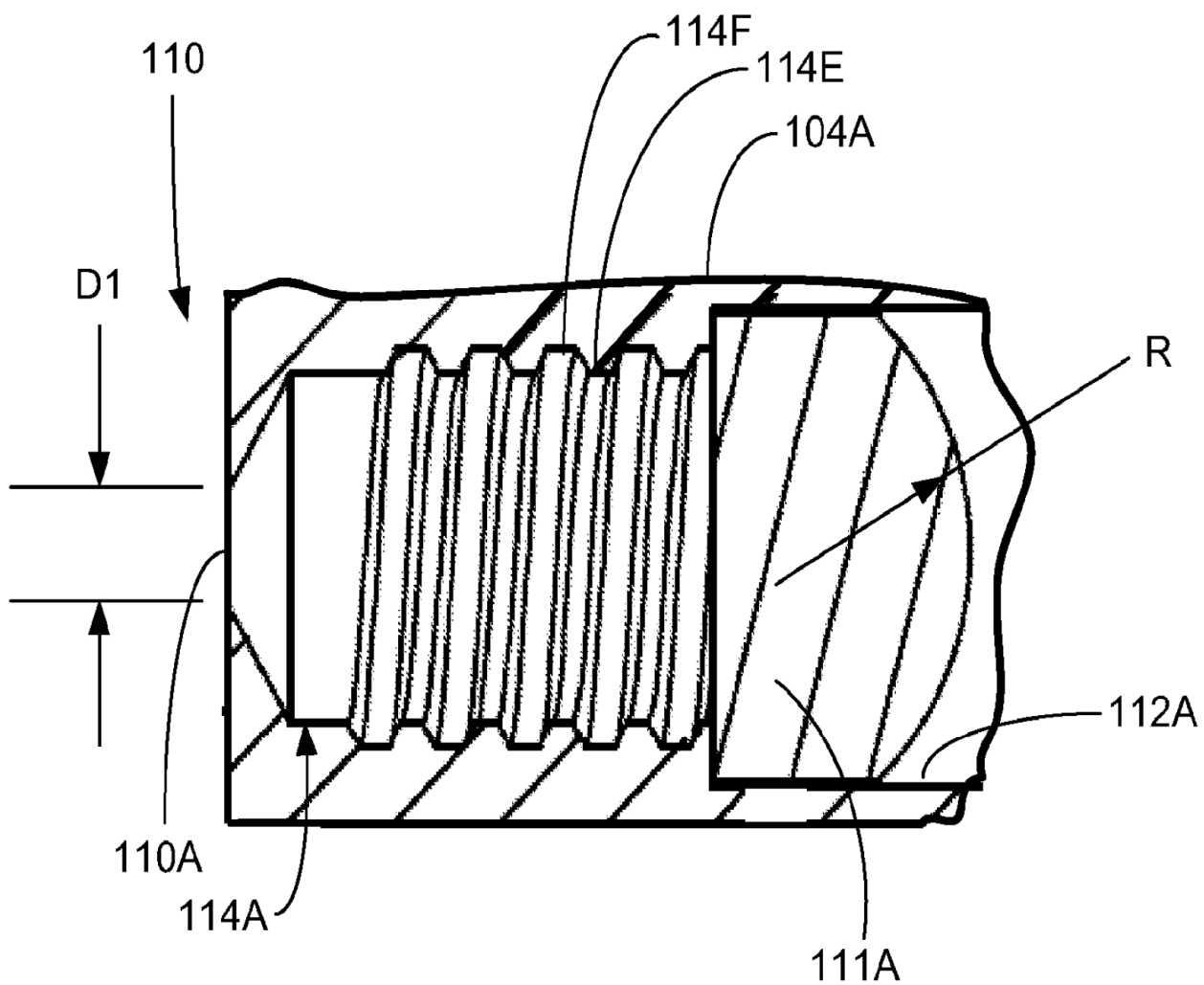


FIG. 1E

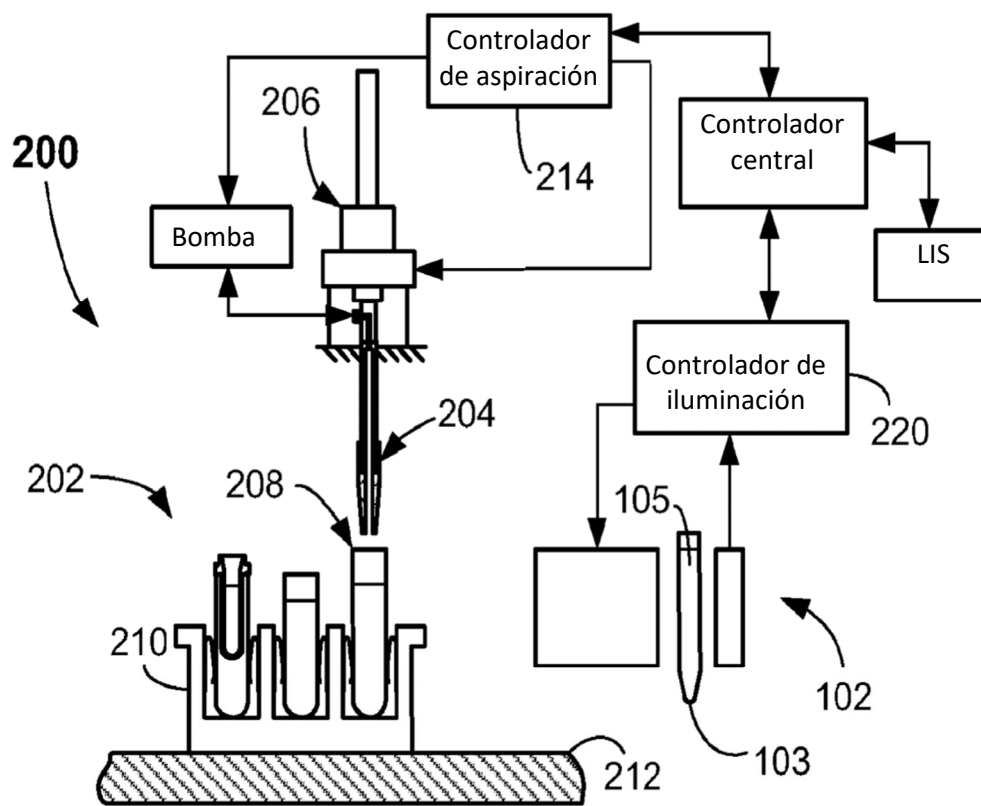


FIG. 2

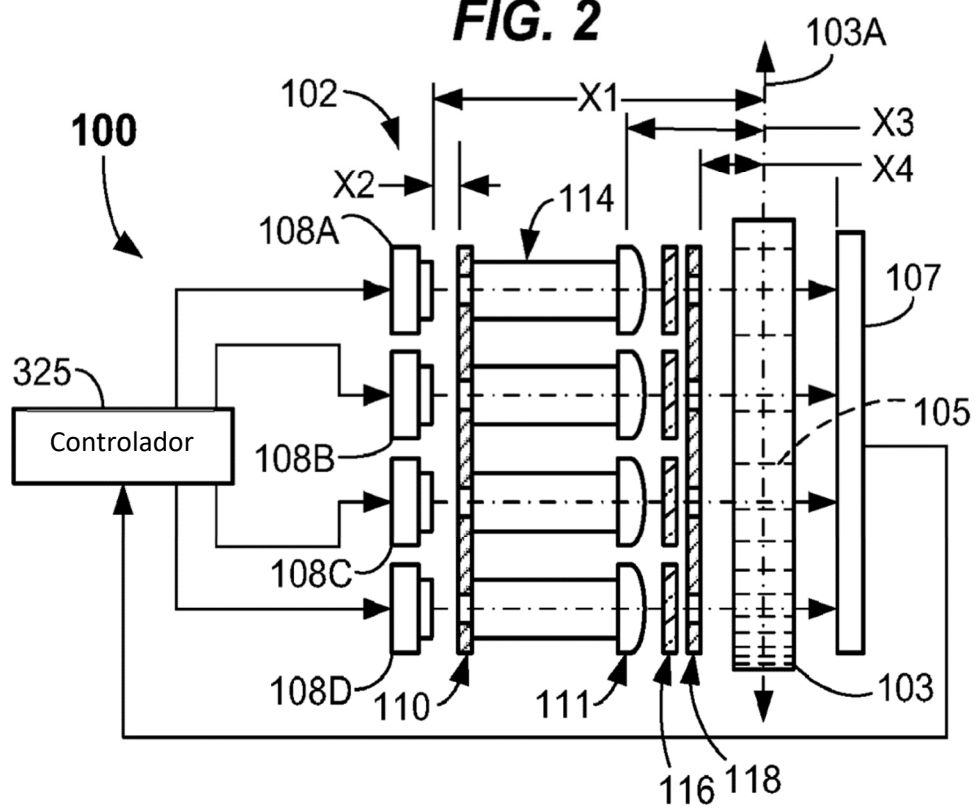


FIG. 3

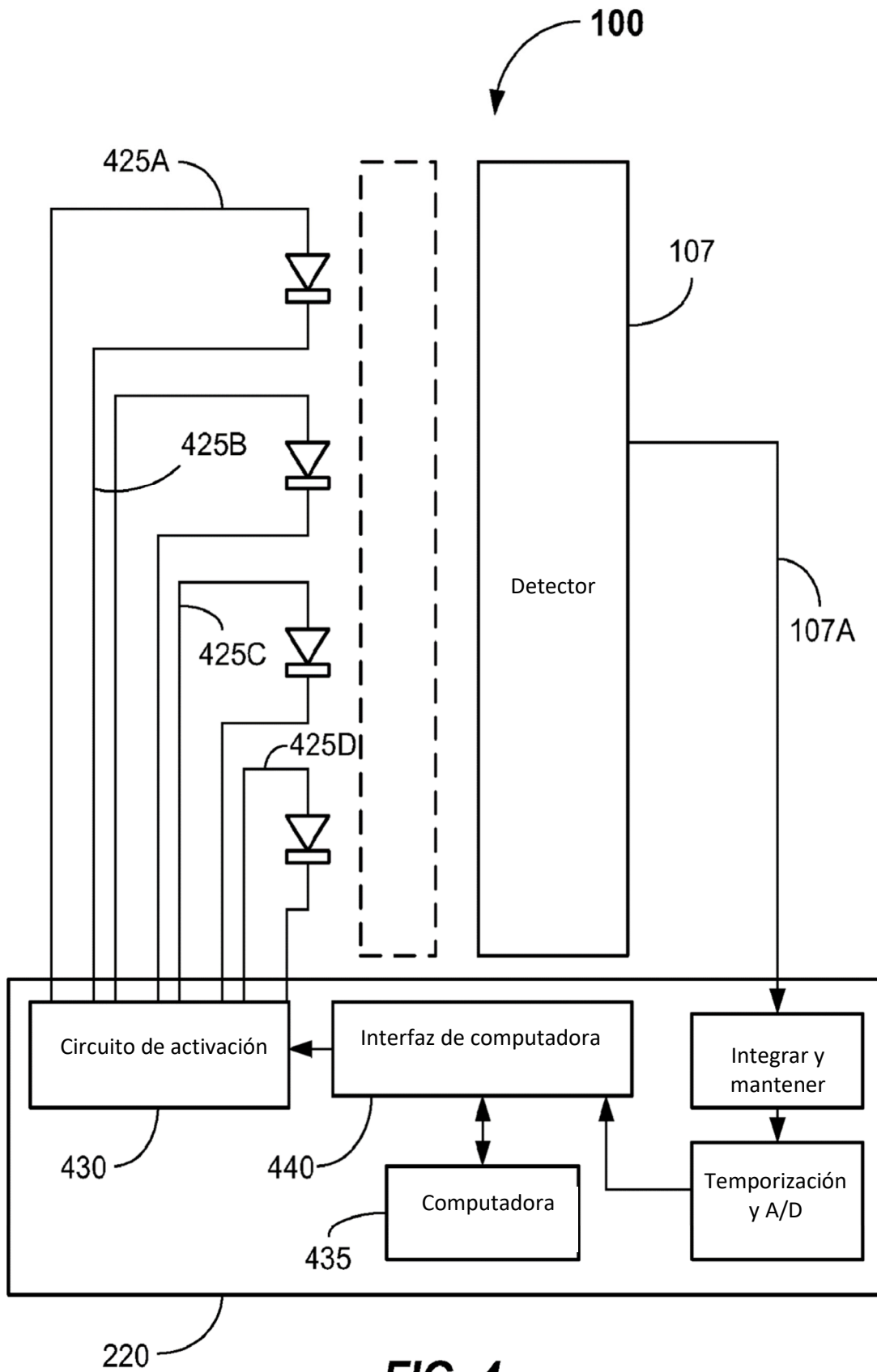


FIG. 4

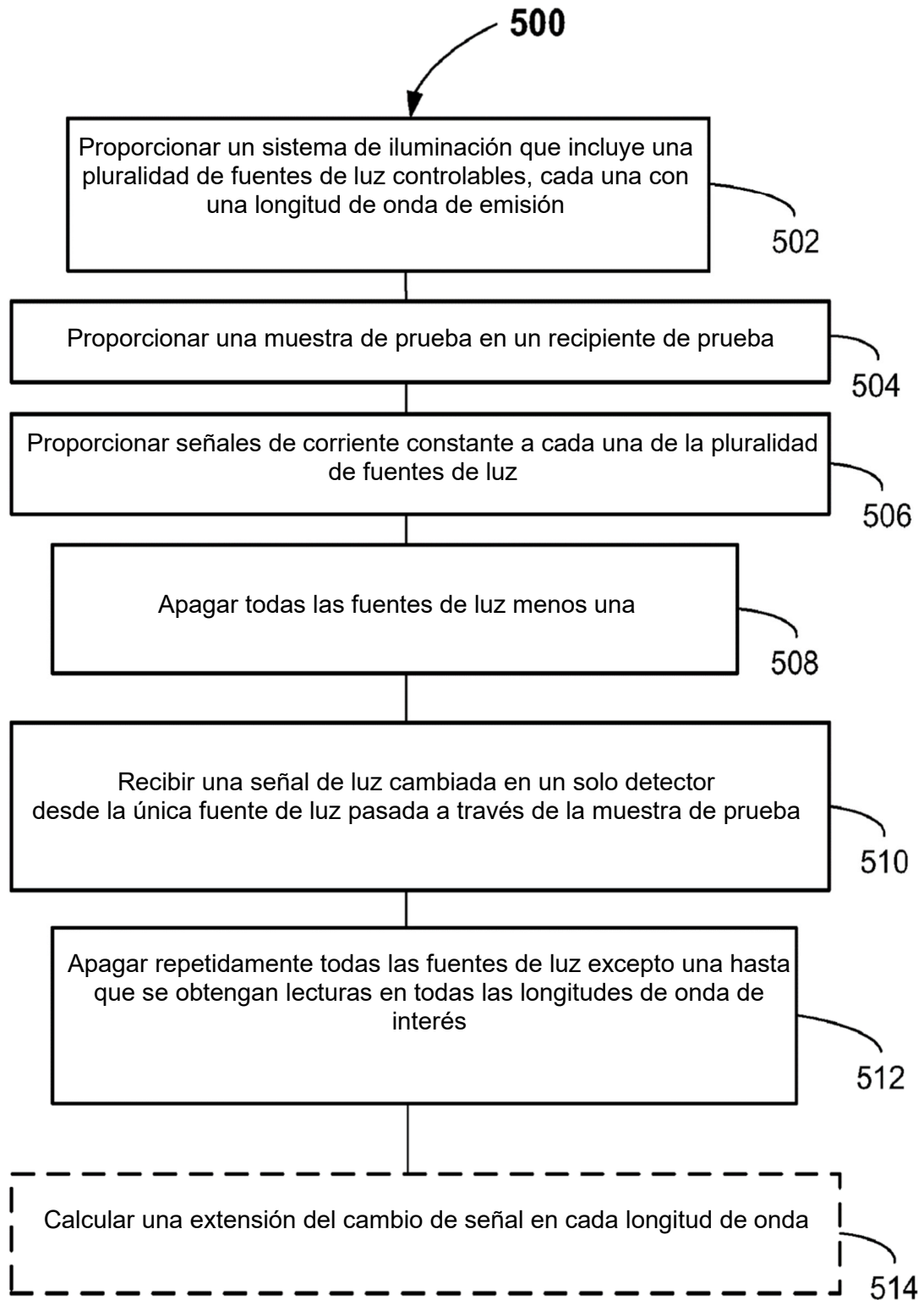


FIG. 5

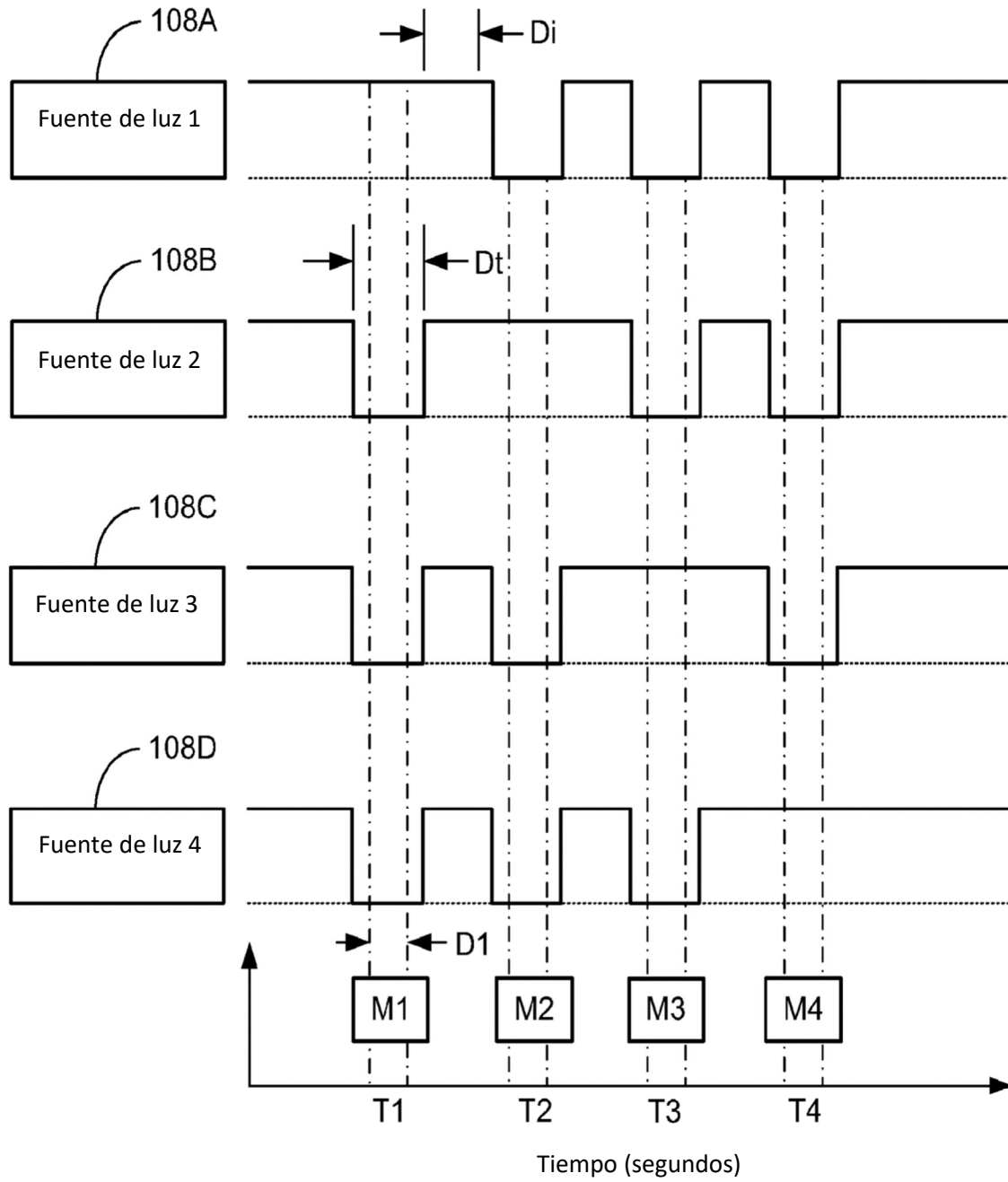


FIG. 6

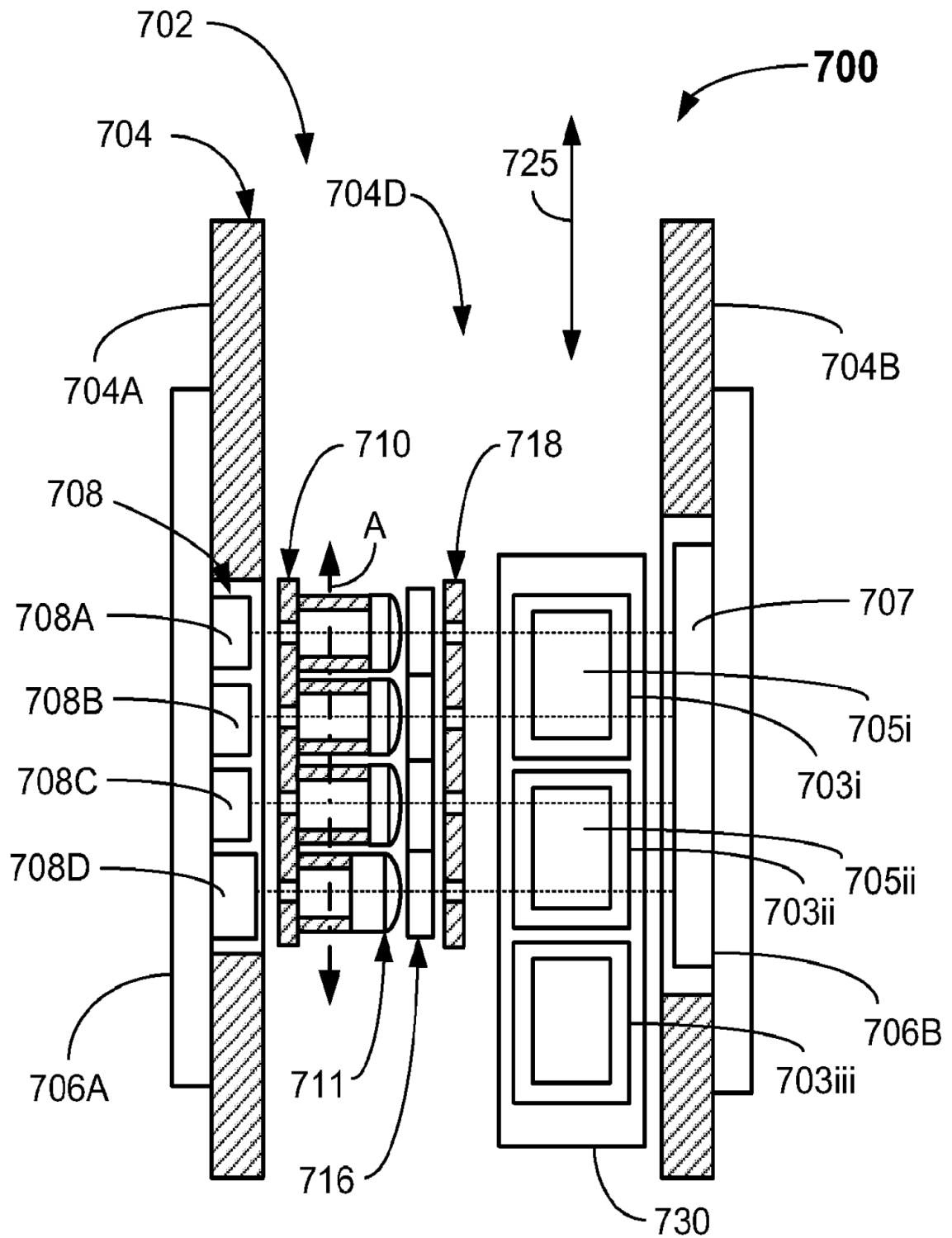


FIG. 7