

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 DIC. 1978

Concedido el Registro de la Propiedad Industrial con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

NUMERO

469835

AT

FECHA DE PRESENTACION

28 ABR. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
22921 A/77	28 Abril 1977	Italia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G01N	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"APARATO AUTOMÁTICO PARA LA DETERMINACION FOTOMETRICA DE LA CONCENTRACION DE BILIRRUBINA EN EL SUERO HUMANO".		
71 SOLICITANTE (S)		
E.L.V.I. S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
20100 MILAN (ITALIA) - P.le Giulio Cesare 14		
72 INVENTOR (ES)		
D. Guido CASATI		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Alfonso Durán Olivella		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un aparato automático para la determinación fotométrica de la concentración de bilirrubina en el suero humano.

Es conocido que la determinación de la concentración de la bilirrubina en el suero humano, y en particular en los recién nacidos, tiene a veces carácter de urgencia necesitando medidas que tienen que llevarse a cabo en cualquier momento del día y de la noche; se necesita además que dichas medidas puedan ser realizadas con gran facilidad y seguridad también por personas que no estén altamente especializadas.

Son ya conocidos aparatos para la determinación de la concentración de bilirrubina en el suero humano, que utiliza un método fotométrico según el cual se prevén hacer medidas en correspondencia de dos longitudes de ondas prefijadas de modo oportuno, para una de las cuales se tiene una absorción de luz causada por la bilirrubina y la hemoglobina presentes en el suero mientras que para la otra se tiene una absorción de luz, causada solo por la hemoglobina, que corresponden a la absorción de la longitud precedente.

Es evidente que con dichos aparatos es posible partiendo de la diferencia de las medidas hechas a las dos longitudes de onda, llegar a la concentración de bilirrubina presente en el suero.

Dichos aparatos conocidos son de uso complejo porque necesitan muchas operaciones de vuelta a cero del

instrumento, con posibilidad de errores y un gran empleo de tiempo.

- Objeto de la presente invención es proporcionar un aparato para la determinación de la concentración de
5. la bilirrubina en el suero según dicho método fotométrico. que sea completamente automático, permita la determinación de la concentración de bilirrubina en un tiempo muy corto con mucha precisión y que además pueda también ser utilizado por personal poco experto.
  10. En general, según la invención, se prevé un aparato automático para la determinación fotométrica de la concentración de la bilirrubina en el suero que comprende una fuente luminosa enfrentada a un detector amplificador logarítmico, y un soporte móvil para un primer y respecti-
  15. vamente un segundo filtro óptico, cada uno relativo a una longitud de onda prefijada, siendo mandado dicho soporte para disponer alternativa y cíclicamente los dos filtros en el trayecto de la luz entre un contenedor del suero y dicho detector; además el aparato comprende un generador de
  20. señales de sincronismo asociado con dicho soporte para emitir una señal de sincronismo cada vez que un filtro se encuentre en dicho trayecto de la luz, y un circuito apto para elaborar los impulsos que proceden del detector amplificador logarítmico y proporcionar una señal indicativa de
  25. la concentración de bilirrubina en el suero. La amplitud de dicha señal es proporcional a la diferencia entre los valores de dos impulsos contiguos relativos a las dos longitudes de onda diferentes. La salida del circuito elabora-

- dor está pues conectada con una entrada de un amplificador logarítmico y además con la entrada de un circuito de memoria analógico apto para retener durante la medición una señal indicativa del nivel de cero; la salida del
5. circuito de memoria está conectada a la segunda entrada del dicho amplificador logarítmico, la salida del cual es enviada a un aparato de lectura que proporciona la exacta indicación de la concentración de bilirrubina en la muestra examinada.
10. El aparato para la determinación fotométrica de la concentración de bilirrubina en el suero humano, según la presente invención, será descrito con mayores detalles haciendo referencia a las figuras anexas, en las cuales:
- La Fig. 1 representa un esquema de bloques del
15. aparato según la invención.
- La Fig. 2 representa un esquema de bloques en detalle del aparato de la figura 1.
- Las figuras de 3 a 8 muestran unos esquemas que ilustran el funcionamiento del aparato según la invención.
20. La Fig. 1 muestra un esquema general del aparato según la presente invención que comprende una fuente de luz -1- que emite un rayo luminoso hacia un detector amplificador -2-, atravesando un contenedor transparente -3-, en el cual se encuentra la muestra de suero que hay
25. que analizar y a través de un sistema de filtros, seguidamente descrito, que permite medidas a dos longitudes de onda  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  prefijadas. Puesto que la absorción de la luz de parte del suero, a las longitudes de onda prefija-

das, es una función exponencial de la concentración de bilirrubina y de hemoglobina, el circuito detector amplificador -2- está escogido de un tipo logarítmico de modo que tenga en su salida -4- unas señales de tensión o impulsos que indican la concentración de hemoglobina y de bilirrubina en el suero, como estará explicado seguidamente. Dichas señales son pues elaboradas en un aparato -5- provisto de un lector que da una indicación, por ejemplo bajo forma digital, del valor de concentración de la bilirrubina en la muestra examinada.

Con referencia siempre a la figura 1, el sistema de los filtros comprende un soporte móvil, por ejemplo en forma de un disco giratorio -6- que es accionado por un motorreductor -7- para girar con velocidad constante. El disco -6- presenta en posiciones opuestas diametralmente, dos filtros ópticos -8- y -9- alojados en el hueco -10- y respectivamente -11- de paso de la luz. Un filtro, por ejemplo el filtro -8- permite el paso de la luz que tiene una prefijada longitud de onda, inferior y establecida como por ejemplo una longitud de onda  $\lambda 1 = 453 \text{ nm}$  por la cual se tiene una absorción de luz a causa de la bilirrubina y de la hemoglobina presentes en el suero, mientras el segundo filtro -9- permite el paso de luz que tiene una longitud de onda superior a la precedente, por ejemplo una longitud de onda  $\lambda 2 = 575 \text{ nm}$  con la cual se tiene una absorción debida solamente a la hemoglobina. Dicho par de longitudes de onda  $\lambda 1$  y  $\lambda 2$  está escogido en modo oportuno, para que a dichos valores las absorciones de luz debi-

- das solo a la hemoglobina, que es el elemento que molesta la medida, sean idénticas. Es así evidente que elaborando oportunamente los impulsos eléctricos en salida del circuito detector amplificador -2-, es posible llegar a la
5. concentración de bilirrubina en el suero examinado por medio de la diferencia de las absorciones de los dos mencionados valores de  $\lambda$ . Esto se realiza por ejemplo con la elaboración de las señales del modo seguidamente descrito con referencia al esquema a bloques de la Fig. 2.
10. En la Fig. 1 está mostrado un generador de señales de sincronismo -12-, por ejemplo de tipo fotoeléctrico, que puede proporcionar en su salida -13- un impulso de sincronismo al elaborador -5- cada vez que uno de los filtros -8- y -9- se encuentra en el trayecto del rayo
15. de luz dirigido al detector amplificador -2-.
- En particular como muestra la Fig. 2, el elaborador -5- comprende un circuito -14- de muestra y mantenimiento de los impulsos que provienen del detector amplificador logarítmico -2-, cuyo circuito -14- está controlado
20. por señales de sincronismo que proceden de -2-. La salida del circuito de muestra -14- es enviada, a través de un circuito -15- de sustracción de la componente continua, a un circuito convertidor -16- que puede convertir la señal en corriente alternada en una señal en corriente
25. te continua.
- La salida del convertidor -16- es enviada a una entrada de un amplificador diferencial -17- y respectivamente a la entrada de una memoria -18- que está conec-

tada a la otra entrada del amplificador diferencial -17- ya dicho, para proporcionar una señal que indica el nivel de cero de la medida; un botón -19- sirve para llevar de nuevo a cero la memoria al principio de cada medida. La salida del amplificador diferencial -17-, proporcional a la diferencia de las señales presentes en sus dos entradas, cuyo valor corresponde ahora a la concentración efectiva de bilirrubina presente en la muestra en examen, es enviada por ejemplo a un convertidor analógico digital u otro aparato que pueda permitir una lectura de la medida hecha.

El funcionamiento del aparato será seguidamente explicado con referencia a las demás figuras.

La Fig. 3 representa la variación en el tiempo de los impulsos de tensión  $V_1$  presentes a la salida del amplificador logarítmico -2-, que son enviados a la entrada del circuito de muestra y mantenimiento -14-. La sucesión en el tiempo de los impulsos, Fig. 3, corresponden a la frecuencia de rotación del disco -6- de soporte de los filtros, por lo que a un impulso relativo a la longitud de onda  $\lambda_1$  sucede periódicamente un impulso relativo a la otra longitud de onda  $\lambda_2$ .

Se debe observar que el gráfico de la Fig. 3 es puramente indicativo del funcionamiento del aparato porque se supone que los impulsos representados son obtenidos en ausencia de la muestra del suero que hay que analizar, o con una probeta llena de agua destilada. La diferencia de amplitud entre los impulsos  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  es debida a la

diferencia de contestación a las dos longitudes de onda del complejo fuente luminosa-detector, y se puede reducir cuanto se quiera por medio de oportunas gelatinas neutras puestas en los filtros -8- y -9-, sin alterar por esto el principio del funcionamiento del aparato.

La Fig. 4 muestra la variación en el tiempo de los impulsos de sincronismo  $V_2$  provistos por el generador de sincronismo -12- por medio de los cuales se manda el circuito -14- de muestra y mantenimiento de las señales de salida del detector-amplificador -2-.

Como se ve en las figuras 3 y 4, los impulsos de sincronismo garantizan la adquisición de los impulsos en salida del detector-amplificador -2- fuera de los tiempos de subida y de bajada.

La Fig. 5 muestra en vez la variación en el tiempo de la señal  $V$  en salida del circuito -14- de muestra y mantenimiento, y respectivamente la figura 6 muestra la misma señal de figura 5 a la salida del circuito -15- después que ha sido sacada la componente continua. La señal presenta pues una variación periódica cuyo valor en amplitud es proporcional a la diferencia entre las señales  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  de la Fig. 3.

La salida  $V'$  del circuito -15- es enviada a un circuito convertidor -16- para convertir la señal alterna en una señal continua de valor proporcional a la amplitud de la misma señal alterna; a la salida del convertidor -16- se tendrá una señal de tensión proporcional siempre a la diferencia de iluminación presente en el detector -2-.

a las dos longitudes de onda prefijadas.

La salida del circuito convertidor -16- es enviada simultáneamente al circuito de memoria -18- y a una entrada de un amplificador diferencial -17-. La señal presente a la entrada de la memoria -18- está memorizada y mantenida en todo el tiempo de la medición para estar substancialmente provista en substracción a la señal presente a la otra entrada del amplificador diferencial -17-. Siendo por ahora las dos señales a las entradas del amplificador diferencial -17- de igual valor, la salida del amplificador -17- será nula, pero mientras la señal que viene de la memoria -18- será siempre igual por toda la operación de medida, la señal presente a la otra entrada cambiará con las muestras examinadas; es pues posible realizar de esta manera una función de cero automático para el aparato.

Examinamos ahora cual es el efecto generado sobre las señales de las Fig. 3, Fig. 5 y Fig. 6, con la introducción de una probeta -3- que contiene solo hemoglobina.

Puesto que las longitudes de onda  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  están prefijadas en modo que las densidades ópticas presentadas por la hemoglobina a las dos longitudes de onda sean idénticas y puesto que la salida del complejo detector-amplificador logarítmico -2- se supone que sea linealmente proporcional a la densidad óptica misma, se tendrán unas señales proporcionalmente reducidas de la misma cantidad, como está indicado esquemáticamente con líneas de trazos

en la Fig. 7.

Por lo tanto la tensión  $V'$  a la salida de los circuitos -15- y -16- será sustancialmente la misma a la precedente como muestra la zona continua de las Figuras 5 y 6. En la práctica el aparato tiene que seguir dando una indicación de cero.

Por cuanto se ha dicho se habrá comprendido que de este modo se ha realizado una compensación automática de la concentración de hemoglobina presente en el suero examinado, como es preciso en el método de medida fotométrico.

En la práctica con respecto al caso precedente con probeta que contiene agua destilada, habrá un único movimiento del nivel en continua en la señal de la Fig. 5 presente a la salida del verificador -14-.

Si en cambio se inserta una muestra que contiene bilirrubina se ve una fuerte absorción de la luz para la longitud de onda  $\lambda_1$  y una absorción casi nula para la longitud de onda  $\lambda_2$ ; en correspondencia se tendrán unas señales en salida del circuito detector amplificador -2- con grandes variaciones de nivel con respecto a las señales precedentes de Fig. 3; esto se ve con líneas de trazos en la Fig. 8. En consecuencia se tendrá una variación visible también de la tensión alterna en salida del circuito de muestra -14- y del circuito de sustracción de la componente continua -15-, como está indicado con líneas de trazos en las Figs. 5 y 6.

Esta nueva señal, convertida bajo forma de una

tensión continua el circuito -16-, es ahora enviada solo a la primera entrada del amplificador -17-, que deduce la señal de nivel 0 que proviene de la memoria -8- dando al convertidor -20- una señal proporcional a la concentración de bilirrubina presente en la muestra examinada.

Para controlar el contraste del aparato y poner en evidencia posibles anomalías de funcionamiento es posible introducir en el contenedor -3- un filtro de vidrio de color con transmisión a las dos longitudes de onda, de manera que corresponda a una lectura conocida sobre el aparato visualizador. Un mando de estandarización 20' permite variar la constante de conversión del convertidor analógico digital -20- de manera que sobre el visualizador se pueda leer el valor deseado y por lo tanto regular la ganancia de toda la cadena del aparato de medida.

Por cuanto se ha dicho e ilustrado en los dibujos anexos se habrá comprendido que se ha proporcionado un aparato para la determinación automática de la concentración de bilirrubina en el suero humano, que puede proporcionar de modo simple y rápido la indicación deseada. Se precisa que cuanto ha sido dicho y descrito con referencia a los ejemplos de las figuras anexas, ha sido hecho a solo título indicativo de la idea de solución de la invención que sustancialmente consiste en un aparato automático para la determinación del contenido de bilirrubina en el suero humano, en el cual

- un par de filtros ópticos, de longitud de onda prefijada, son repetidamente y periódicamente interpuestos en el trayecto de luz, entre la probeta que contiene la muestra examinada y un detector-amplificador del tipo logarítmico
5. que puede proporcionar señales de salida proporcionales a la absorción de luz que oportunamente elaboradas según cuando precedentemente dicho, son suministradas a una entrada de un amplificador diferencial en una entrada del cual se encuentra siempre presente una señal de nivel cero memorizada para realizar así una función de cero automática de la medida misma.

- Se confirma que el aparato podrá ser realizado también con componentes o con circuitos diferentes de los indicados, sin por esto alejarse del principio de la invención.
- 15.

Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del aparato descrito, será variable a los efectos de la actual Patente.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

- 1.- Aparato automático para la determinación fotométrica de la concentración de bilirrubina en el suero humano, caracterizado por el hecho de que comprende una fuente de luz dispuesta en frente de un detector-amplificador logarítmico, y un soporte móvil para un primero y respectivamente un segundo filtro óptico, cada uno relativo a una longitud de onda prefijada, siendo mandado dicho soporte para disponer alternativa y cíclicamente los filtros en el trayecto de la luz, entre un contenido del suero y dicho detector; el aparato comprende además un generador de señales asociadas a dicho soporte para emitir una señal de sincronismo cada vez que un filtro se encuentra en el trayecto de dicha luz, y un circuito apto para elaborar los impulsos que provienen del detector amplificador logarítmico proporcionando una señal cuyo valor es proporcional a la diferencia entre los valores de dos impulsos contiguos relativos a las dos dichas longitudes de onda; la salida del circuito elaborador está a su vez conectada a una entrada de un amplificador logarítmico, respectivamente a la entrada de un circuito de memoria apto para proporcionar, durante la medición, una señal indicativa de nivel cero a una segunda entrada del amplificador logarítmico dicho, cuya salida es enviada a un aparato de lectura apto para proporcionar la exacta indicación de concentración de bilirrubina en la muestra exami-

nada.

Sean cuales fueren las circunstancias que concu-  
rran en la esencialidad de la Patente de invención, defini-  
da en la anterior reivindicación, cuyo objeto es:

5. 2.- "APARATO AUTOMÁTICO PARA LA DETERMINACIÓN FO-  
TOMETRICA DE LA CONCENTRACION DE BILIRRUBINA EN EL SUERO  
HUMANO".

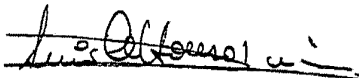
Consta la presente memoria de catorce hojas fo-  
liadas, mecanografiadas por una sola cara y de los dibu-  
10. jos unidos a la misma.

Barcelona. 28 ABR. 1978

P.A. de E.L.V.I. S.p.A.

ALFONSO DURÁN

p. p.



Fdo.: Luis A. Durán Moya

JR/mp

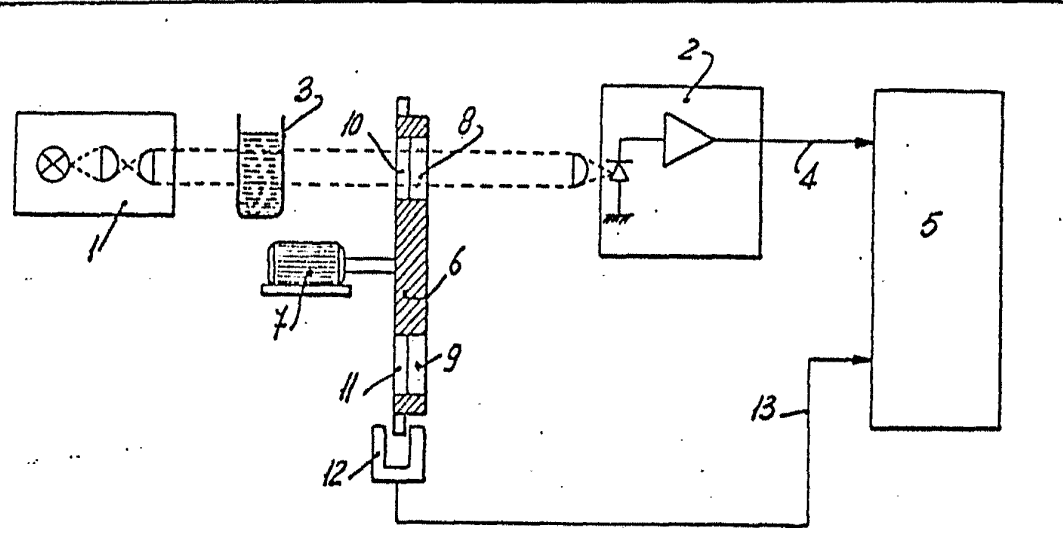


FIG. 1

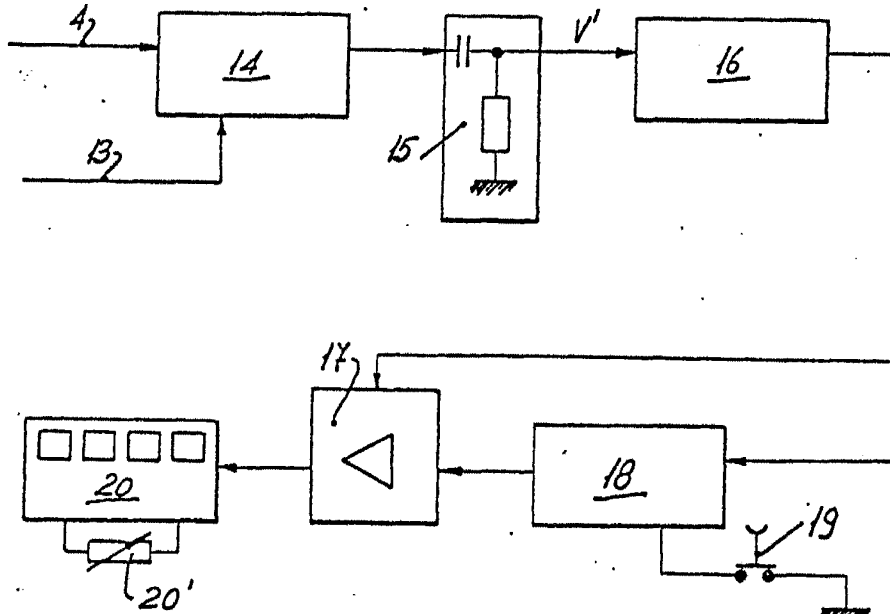


FIG. 2

BARCELONA, 28 ABR. 1978  
P. A. ALFONSO DURÁN

p.p.  
*[Signature]*

ESCALA VARIABLE

E.L.V.I. S.p.A.

2 HOJAS  
HOJANº2

