

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 452**

51 Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

G01N 21/53 (2006.01)

G01N 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2009 PCT/US2009/003219**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2010 WO10011246**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09800640 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2304409**

54 Título: **Módulo transductor y método para usar el módulo transductor**

30 Prioridad:

24.07.2008 US 178817

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

23.11.2020

73 Titular/es:

**BECKMAN COULTER, INC. (100.0%)
250 S. Kraemer Boulevard
Brea, CA 92821, US**

72 Inventor/es:

**WELLS, MARK, A.;
PEREZ, CARLOS, A. y
CANO, JOSE, M.**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 795 452 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

Módulo transductor y método para usar el módulo transductor

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a sistemas y métodos para analizar una muestra de sangre completa. Más específicamente, la presente invención se refiere a un módulo transductor para su uso en un instrumento de análisis de sangre.

Técnica anterior

15 En el diagnóstico de diferentes enfermedades y patologías, es común analizar la sangre periférica del paciente para diferenciar y enumerar los diversos componentes de la sangre, así como para determinar ciertos parámetros o características de esos componentes. Por ejemplo, una whole blood sample (muestra de sangre completa - WBS) generalmente comprende varios tipos de células (tanto células sanguíneas como células no sanguíneas) suspendidas en un medio líquido o plasma. Las células sanguíneas son de tres tipos básicos, a saber, glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas (trombocitos). En función del nivel de madurez, los glóbulos rojos se suelen clasificar además en tres subgrupos, a saber, nucleated red blood cells (glóbulos rojos nucleados - NRBC), glóbulos rojos reticulados ("retics") y red blood cells (glóbulos rojos maduros - RBCs). Los glóbulos blancos maduros se incluyen en uno de cinco subgrupos diferentes, a saber, monocitos, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y basófilos. Cada subgrupo de glóbulos blancos puede clasificarse además en subclases en base a su nivel respectivo de madurez, activación o anomalía. Las plaquetas son de tres tipos generales, a saber, plaquetas maduras, plaquetas reticuladas y plaquetas grandes. Un análisis de sangre exhaustivo determina las concentraciones respectivas y los porcentajes relativos de cada uno de los tipos y subgrupos de células anteriores.

30 Se han implementado diversas técnicas de medición, solas o en combinación, en instrumentos de análisis de sangre para diferenciar y enumerar los diversos componentes en una WBS. Por ejemplo, se usan mediciones de impedancia con corriente continua (CC) para medir el volumen de una célula. Las mediciones de impedancia con CC dimensionan con exactitud una célula dentro de un diluyente isotónico, independientemente del tipo de célula, orientación, madurez y/u otras características. Las mediciones con radiofrecuencia (RF) se utilizan para medir la conductividad de una célula para recoger información sobre el tamaño celular y la estructura interna, incluidos la composición química y el volumen nuclear. Además, cuando una célula se irradia con una fuente de luz, tal como un rayo láser, la célula dispersa luz en todas las direcciones. Las mediciones de dispersión de luz en varios ángulos distintos se utilizan para obtener información, tal como la granularidad celular, la lobularidad nuclear y la estructura de la superficie celular. Las mediciones de fluorescencia de una muestra de sangre teñida se han utilizado para diferenciar los componentes de la muestra de sangre. Los resultados respectivos de estas técnicas de medición a continuación se procesan para identificar y enumerar los componentes y, de esa manera, elaborar un informe de análisis de sangre detallado.

45 En US-6.288.652 ("la patente '652") se describe, entre otros, un instrumento de análisis de sangre. El instrumento de análisis de sangre de la patente '652 incluye un solo transductor para medir simultáneamente la impedancia con CC, la conductividad de RF, la dispersión de luz y las características de fluorescencia de las células sanguíneas que pasan una a una a través de una zona de inspección de las células en una cubeta de lectura. Se utiliza un láser para irradiar las células que pasan a través de la zona de inspección de las células. A continuación, se mide la dispersión de luz de las células individuales. Simultáneamente, se mide la fluorescencia de cada célula para identificar poblaciones de NRBC. Sin embargo, el uso de fluorescencia para identificar los NRBC es relativamente caro debido a los altos costes de los componentes del sistema y los tintes fluorescentes necesarios para teñir la muestra de sangre. Además, en la práctica, las tolerancias relativamente estrechas necesarias para el enfoque óptico y la alineación del láser dentro de la zona de inspección de las células presenta un reto de fabricación significativo.

50 En US-7.208.319 ("la patente '319") se describen, entre otros, métodos alternativos para diferenciar los NRBC. Los métodos de la patente '319 incluyen pasar una muestra de sangre preparada a través de una cubeta de lectura, irradiando las células individuales de la muestra a medida que pasan a través de la zona de inspección de las células de la cubeta de lectura y midiendo las combinaciones de impedancia con CC, la pérdida de luz axial, la dispersión de luz en ángulo pequeño y la dispersión de luz en ángulo mediano.

60 Se describen sistemas y métodos adicionales en las patentes US-5.125.737; US-5.616.501; US-5.874.311; US-6.232.125; US-7.008.792; y US-7.208.319.

65 En US-2005/174572 se refiere a un sistema citómetro. El sistema citómetro incluye un láser, que emite un rayo láser hacia una cubeta de un sistema de flujo de muestras, de manera que el rayo láser interactúa con el fluido de la muestra dentro de la cubeta. Entre el láser y la cubeta se dispone un filtro de paso de banda y un sistema de conformación del rayo y sistema óptico de enfoque. El sistema óptico incluye una lente de baja potencia positiva o

lente nativa y una lente de enfoque. Cada lente se puede ajustar en una etapa de ajuste que puede usarse para ajustar las posiciones X, Y y/o Z de la lente.

5 En US-4038556 se refiere a un método y aparato para la medición óptica simultánea de varias características de partículas suspendidas en un líquido. El aparato incluye una estructura de paso de muestras a través de la cual pasan las partículas. La estructura de paso de muestras se alinea con un primer detector óptico. La emisión de una fuente de luz se dirige a la estructura de paso de muestras mediante un dispositivo de alineación que alinea la luz y la estructura de paso de muestras. Un segundo detector óptico se configura para recibir la luz que pasa por la estructura de paso de muestras.

10 En US-2007/0105231 se refiere a un instrumento de hematología para realizar análisis de plaquetas. El sistema usa un iniciador óptico y recoge datos en ubicaciones del sensor óptico relativas a un eje óptico del rayo láser que ilumina las células. Un sensor axial mide la pérdida de luz axial producida por una partícula en el orificio de iluminación de la cubeta de lectura. Además, el instrumento puede incluir una unidad de RF.

15 En US-2004/0038413 se refiere a métodos y a un aparato para diferenciar los tipos de células sanguíneas en base a su respectiva dispersión de luz distintiva. El aparato comprende una cubeta de lectura óptica y una fuente de luz para irradiar las partículas que pasan a través de la cubeta de lectura. El aparato también comprende un primer detector colocado en una ubicación para detectar la luz retrodispersada y un segundo detector colocado en una ubicación para detectar otro efecto mensurable. Se proporciona una unidad lógica y de control para recibir las señales eléctricas de los
20 detectores y para diferenciar las plaquetas de partículas que no sean plaquetas en base a las señales.

En US-5 376 988 se refiere a un aparato que se puede mover en paralelo para su uso en un aparato de
25 posicionamiento utilizado en diversos aparatos de medición, máquinas herramientas de precisión y aparatos con exposición de semiconductores, y un dispositivo de movimiento de la lente en un aparato de exposición que lo usa.

En US-6042249 se refiere a una unidad óptica iluminadora para un instrumento analítico y a un método para alinear los
componentes de la unidad iluminadora. La unidad iluminadora incluye una fuente de rayos, opcionalmente un filtro
espacial, una máscara, que tiene un orificio de conformación del rayo, y una lente de enfoque. Estos componentes ópticos
se montan sobre placas de montaje, bastidores o cilindros de montaje, que a su vez se acoplan a una superficie de
30 montaje de la unidad. Cada placa o bastidor de montaje se puede mover en las direcciones x e y, perpendiculares al rayo.

Breve resumen de la invención

35 Según la presente invención, se proporciona un módulo transductor para analizar una muestra de sangre completa como se define en la reivindicación 1 y un método de uso del módulo transductor como se define en la reivindicación 11.

Breve descripción de las figuras

40 Los dibujos adjuntos que se incorporan aquí forman parte de la memoria descriptiva e ilustran realizaciones de un módulo transductor y métodos para analizar una muestra de sangre. Junto con la descripción, los dibujos sirven, además, para explicar los principios y para permitir que un experto en la(s) técnica(s) pertinente(s) fabrique y utilice los módulos transductores y los métodos descritos en la presente memoria. En los dibujos, los mismos números de referencia indican elementos idénticos o funcionalmente similares.

45 La Fig. 1 es un diagrama de bloques del sistema de un instrumento de análisis de sangre que incorpora un módulo transductor según una realización presentada en la presente memoria.

La Fig. 2 es un diagrama de bloques del módulo transductor de la Fig. 1.

50 La Fig. 3 es una vista en perspectiva de un módulo transductor según una realización presentada en la presente memoria.

La Fig. 4 es una vista lateral del módulo transductor de la Fig. 3.

55 La Fig. 5 es una vista seccional del módulo transductor de la Fig. 3.

La Fig. 6 es una vista seccional alternativa del módulo transductor de la Fig. 3.

60 La Fig. 7 es una vista seccional de una unidad detectora de dispersión de luz según una realización presentada en la presente memoria.

La Fig. 8 es una vista seccional de una unidad detectora de dispersión de luz según otra realización presentada en la presente memoria.

65 La Fig. 9 es una vista seccional de una unidad detectora de dispersión de luz según otra realización presentada en la presente memoria.

La Fig. 10 es una vista seccional de una lente montada sobre una bisagra de flexión según una realización presentada en la presente memoria.

5 La Fig. 11 es una vista seccional de una lente montada sobre una bisagra de flexión según una realización presentada en la presente memoria.

La Fig. 12 es un diagrama de flujo que ilustra un método para analizar una muestra de sangre.

Descripción detallada de las realizaciones

10 La siguiente descripción detallada de módulos transductores y métodos para analizar una whole blood sample (muestra de sangre completa - WBS) hace referencia a los dibujos adjuntos que ilustran realizaciones ilustrativas. Otras realizaciones son posibles. Se pueden realizar modificaciones en las realizaciones descritas en la presente memoria sin abandonar el ámbito de la presente invención. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada no pretende ser limitativa. Además, resultará evidente para el experto en la técnica que los sistemas y métodos descritos a continuación pueden implementarse en muchas realizaciones diferentes de hardware, software y/o firmware. Se entiende que cualquier hardware, software y/o firmware real descrito no es limitativo. El funcionamiento y el comportamiento de los sistemas y métodos presentados se describen entendiendo que se pueden realizar modificaciones y variaciones de las realizaciones dado el nivel de detalle presentado.

20 Antes de describir en detalle los módulos transductores y los métodos presentados para analizar una WBS, es útil describir un ámbito ilustrativo en el que se puedan implementar los módulos transductores y métodos. Como se ha descrito anteriormente, se han desarrollado diversos instrumentos de análisis de sangre para diferenciar y enumerar diversos componentes en una WBS. Como tal, los módulos transductores y los métodos que se presentan en la presente memoria son particularmente útiles en el ámbito de un instrumento de análisis de sangre. Aunque la descripción proporcionada incorpore los módulos transductores y los métodos en un instrumento de análisis de sangre, los módulos transductores y los métodos no deben limitarse al ámbito de un instrumento de análisis de sangre. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente cómo incorporar los módulos transductores y los métodos presentados en ámbitos alternativos, tales como, por ejemplo, sistemas de citometría de flujo, sistemas de clasificación de células, sistemas de análisis de ADN, etc.

30 La Fig. 1 es un diagrama de bloques del sistema de un módulo transductor 100 incorporado en un instrumento 105 de análisis de sangre. Dentro del instrumento 105 hay tres bloques principales del sistema, a saber, un sistema 120 de preparación, un sistema o módulo transductor 100 y un sistema 140 de análisis. Aunque el instrumento 105 se describa en la presente memoria a un nivel muy alto, con referencia únicamente a los tres bloques (120, 100 y 140) principales del sistema, el experto en la técnica entenderá fácilmente que el instrumento 105 incluye muchos otros componentes del sistema como, por ejemplo, procesador(es) de control central(es), sistema(s) de visualización, sistema(s) fluido(s), sistema(s) de control de temperatura, sistema(s) de control de seguridad del usuario, etc.

40 Durante su funcionamiento, se presenta una muestra 110 de sangre completa (WBS) al instrumento 105 para su análisis. La WBS 110 preferiblemente se aspira en el instrumento 105. Las técnicas de aspiración son conocidas por los expertos en la técnica pertinente. Después de la aspiración, la WBS 110 se envía al sistema 120 de preparación. El sistema 120 de preparación recibe la WBS 110 y realiza las operaciones necesarias para preparar la WBS 110 para mediciones y análisis posteriores. Por ejemplo, el sistema 120 de preparación puede separar la WBS 110 en alícuotas predefinidas para presentarlas al módulo transductor 100. El sistema 120 de preparación puede incluir, además, cámaras de mezclado para poder añadir reactivos adecuados a las alícuotas. Por ejemplo, si se va a analizar la diferenciación de poblaciones de subgrupos de glóbulos blancos de una alícuota, se puede añadir un reactivo de lisis a la alícuota para fragmentar y eliminar los RBCs. El sistema 120 de preparación puede incluir también componentes de control de temperatura para controlar la temperatura de los reactivos y/o cámaras de mezclado. Los controles de temperatura adecuados mejoran la consistencia de las operaciones del sistema 120 de preparación.

50 Las alícuotas predefinidas se transfieren al módulo transductor 100 desde el sistema 120 de preparación. Como se describe con mayor detalle más adelante, el módulo transductor 100 realiza las mediciones previstas. Los parámetros medidos se envían a continuación al sistema 140 de análisis para el procesamiento de datos. El sistema 140 de análisis incluye algoritmos computerizados para evaluar los parámetros medidos, identificar y enumerar los componentes de la WBS, y posteriormente, elaborar un informe 150 de análisis de sangre detallado. Por último, la muestra sobrante del módulo transductor 100 se dirige a un sistema 160 de desecho externo (o de forma alternativa interno).

60 La Fig. 2 es un diagrama de bloques del sistema que ilustra componentes del módulo transductor 100. El módulo transductor 100 incluye una fuente de luz, tal como un láser 210. En una realización, el láser 210 es un láser de estado sólido de 635 nm y 5 mW. El láser 210 emite un rayo 215. En la realización mostrada, un sistema 220 de alineación y enfoque ajusta el rayo 215, de manera que un rayo resultante 225 se enfoque y coloque en una zona 233 de inspección de las células de una cubeta 230 de lectura. La cubeta 230 de lectura recibe una alícuota de muestra del sistema 120 de preparación. En una realización, se emplean fluidos adicionales (no mostrados) para permitir el enfoque hidrodinámico de la alícuota de muestra en la cubeta 230 de lectura. La alícuota fluye generalmente a través de la zona 233 de inspección de las células, de manera que sus componentes pasan a través de la zona 233 de inspección de las células uno a uno. En una realización, se emplea una zona de

inspección de las células, tal como la descrita en la patente '652. Por ejemplo, la zona 233 de inspección de las células se puede definir mediante una sección transversal cuadrada con unas dimensiones de aproximadamente 50 x 50 micrómetros, y con una longitud (medida en la dirección del flujo) de aproximadamente 65 micrómetros.

5 Como podrá apreciar el experto en la técnica, la cubeta 230 de lectura incluye dos electrodos 231, 232 para realizar mediciones de impedancia con CC y conductividad de RF de las células que pasan a través de la zona 233 de inspección de las células. Las señales de los electrodos 231, 232 se transmiten a continuación al sistema 140 de análisis.

10 El rayo 225 irradia las células que pasan a través de la zona 233 de inspección de las células produciendo una dispersión 240 de luz. En la realización mostrada en la Fig. 2, la dispersión 240 de luz se detecta a través de una unidad 250 detectora de dispersión de luz. La unidad 250 detectora de dispersión de luz difiere de las unidades previamente disponibles en que comprende una primera unidad 250A detectora de dispersión de luz y una segunda unidad 250B detectora de dispersión de luz posterior a la primera. Como se ilustra mejor en la Fig. 7, la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz incluye una primera región fotoactiva 715 para detectar y medir la upper median angle light scatter (dispersión de luz en ángulo mediano superior - UMALS). La primera unidad 250A detectora de dispersión de luz también incluye una segunda región fotoactiva 710 para detectar y medir la lower median angle light scatter (dispersión de luz en ángulo mediano inferior - LMALS). En una realización, la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz incluye además una o varias máscaras para bloquear la dispersión de luz en algunas partes de las regiones fotoactivas y, de esa forma, mejorar la relación señal-ruido del detector. Por ejemplo, en la realización mostrada en la Fig. 7, se proporciona una máscara 720. Además, en la realización mostrada en la Fig. 7 se proporciona una abertura 251 para permitir que la dispersión de luz en ángulo pequeño pase más allá de la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz y, de esa forma, alcance y sea detectada por una segunda unidad 250B detectora de dispersión de luz. Unos cables 750 transmiten la señal desde la unidad 250A detectora de dispersión de luz al sistema 140 de análisis para su procesamiento posterior.

25 En una realización alternativa, como se muestra en la Fig. 8, la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz se puede diseñar como un sensor dividido. Como se muestra en la Fig. 8, la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz incluye una primera región fotoactiva 815 para detectar y medir la upper median angle light scatter (dispersión de luz en ángulo mediano superior - UMALS), y una segunda región fotoactiva 810 para detectar y medir la lower median angle light scatter (dispersión de luz en ángulo mediano inferior - LMALS). La abertura 251 se proporciona para permitir que la dispersión de luz en ángulo pequeño pase más allá de la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz y, de esa forma, alcance y sea detectada por la segunda unidad 250B detectora de dispersión de luz. Aunque la abertura 251 se muestre como una abertura circular en las Figs. 7 y 8, la abertura 251 no se limita en tamaño o forma y puede diseñarse según cualquier tamaño o forma adecuada. Los cables 850 transmiten la señal desde la unidad 250A detectora de dispersión de luz al sistema 140 de análisis para su procesamiento posterior.

35 En una realización, una segunda unidad 250B detectora de dispersión de luz incluye uno o más sensores de low angle light scatter (dispersión de luz en ángulo pequeño - LALS). En la realización ilustrada en la Fig. 9, la segunda unidad 250B detectora de dispersión de luz incluye cuatro sensores LALS 970 dispuestos radialmente alrededor de un sensor 960 de axial light loss (pérdida de luz axial - ALL). Los sensores LALS 970 y el sensor ALL 960 se montan sobre una placa base 910, tal como una printed circuit board (placa de circuito impreso - PCB) y se cubren con una máscara 325. En la realización mostrada, se usa una pluralidad de tornillos 930 (solo se muestra un tornillo) para fijar la máscara 325 a la placa 910. Una pluralidad de aberturas 920 en la máscara 325, incluida una abertura central 921, permite un control más preciso de los ángulos de dispersión de luz que alcanzan los sensores 960, 970. El uso de la máscara 325 permite al fabricante limitar los ángulos de dispersión de luz más allá de los límites de fabricación de los sensores LALS y del sensor ALL. Por ejemplo, un fabricante puede usar sensores LALS de tamaño más grande y, a continuación, emplear la máscara 325 para definir los ángulos de dispersión de luz precisos que medir. Si los sensores LALS y ALL se fabrican con las tolerancias adecuadas, entonces no se necesitaría la máscara 325.

50 En una realización, la primera región fotoactiva 815 se utiliza para detectar y medir la UMALS, que se define como dispersión de luz en ángulos entre aproximadamente 20 y aproximadamente 43 grados. En realizaciones alternativas, la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz puede medirse y/o colocarse de tal manera que la primera región fotoactiva 815 se use para detectar y medir la dispersión de luz en ángulos mayores de aproximadamente 43 grados. La segunda región fotoactiva 810 se utiliza para detectar y medir la LMALS, que se define como la dispersión de luz en ángulos entre aproximadamente 9 y 19 grados. En realizaciones alternativas, la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz puede medirse y/o colocarse de manera que la segunda región fotoactiva 815 se use para detectar y medir la dispersión de luz en ángulos menores de aproximadamente 9 grados. Una combinación de UMALS y LMALS se define como median angle light scatter (dispersión de luz en ángulo mediano - MALS), que es la dispersión de luz en ángulos entre aproximadamente 9 grados y aproximadamente 43 grados. Los sensores LALS 970 se utilizan para detectar y medir la LALS, que se define como dispersión de luz en ángulos de menos de aproximadamente 10 grados, incluidos 1,9 +/- 0,5 grados, 3,0 grados +/- 0,5 grados, 3,7 grados +/- 0,5 grados, 5,1 grados +/- 0,5 grados, 6,0 grados +/- 0,5 grados y 7,0 grados +/- 0,5 grados. El sensor ALL 960 se utiliza para detectar y medir la pérdida de luz en ángulos menores de aproximadamente un grado y, en una realización, los ángulos menores de aproximadamente 0,5 grados. Como tal, la unidad presentada y las estructuras equivalentes difieren de las unidades previamente disponibles en que proporcionan medios para detectar y medir la ALL y múltiples ángulos de dispersión de luz distintos. Por ejemplo,

la unidad 250 detectora de dispersión de luz, incluidos los circuitos y/o unidades de procesamiento adecuados, proporciona un medio para detectar y determinar la UMALS, LMALS, LALS, MALS y ALL.

La Fig. 3 es una vista en perspectiva de un módulo transductor 100 según una realización presentada en la presente memoria. La Fig. 4 es una vista lateral del módulo transductor de la Fig. 3. La Fig. 5 es una vista seccional ampliada de un módulo transductor 100 que muestra la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz montada de forma adecuada dentro de la cubeta 230 de lectura. La Fig. 6 es una vista seccional alternativa del módulo transductor 100. Como ilustración, la Fig. 6 representa la primera unidad 250A detectora de dispersión de luz retirada parcialmente de la cubeta 230 de lectura.

En la realización representada en las Figs. 3 a 6, el módulo transductor 100 incluye generalmente un láser 210 relativamente fijo, un sistema 220 de alineación y enfoque, una cubeta 230 de lectura relativamente fija y una unidad 250 detectora de dispersión de luz. Estos componentes se montan sobre una placa base 305 y, posteriormente, se incorporan en un instrumento de análisis de sangre. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que, en realizaciones alternativas, uno o más componentes del módulo transductor 100 pueden retirarse o colocarse en otro lugar. Un experto en la técnica también comprenderá fácilmente que, en una realización alternativa, uno o más componentes del módulo transductor 100 pueden reemplazarse por componentes equivalentes para realizar funciones similares.

Según la invención, el láser 210 se monta sobre el bloque 307 en una posición relativamente fija. Como se usa en la presente memoria, el término "fijo" o "relativamente fijo" no pretende significar que se fije permanentemente, sino que pretende significar "anclado de tal manera que un usuario final no necesite hacer ajustes en su posición". La posición relativamente fija del láser 210 se diferencia de los sistemas disponibles previamente, donde un usuario final debería realizar ajustes tediosos y que requieren mucho tiempo tanto del láser como de la cubeta de lectura para enfocar y colocar adecuadamente el rayo láser en la zona de inspección de las células de la cubeta de lectura. En el sistema representado en las Figs. 3 y 4, el rayo emitido por el láser 210 se enfoca y coloca mediante el sistema 220 de alineación y enfoque. El sistema 220 de alineación y enfoque incluye una primera lente 411 montada en un primer medio 413 de ajuste (como se muestra mejor en la Fig. 10) y una segunda lente 311 montada en un segundo medio 313 de ajuste (como se muestra mejor en la Fig. 11), en donde el segundo medio de ajuste se monta sobre un soporte móvil 315.

Según la invención, el primer medio 413 de ajuste es una bisagra de flexión, montada sobre el bloque 309. Según se representa, el primer medio 413 de ajuste incluye un tornillo 1010 de fijación y un muelle 1020 de fijación para el ajuste de posición de la primera lente 411. El ajuste de posición de la primera lente 411 proporciona, de este modo, el movimiento lateral, y, por tanto, la alineación lateral del rayo que pasa a través de la primera lente 411. Las bisagras de flexión son bien conocidas, como se describe en la patente US-4.559.717. Como deducirá un experto en la técnica, cualquier estructura equivalente puede emplearse con el objetivo final de proporcionar la alineación lateral del rayo láser que pasa a través de la primera lente 411. Como tal, el primer medio 413 de ajuste, y sus equivalentes, proporcionan un medio para la alineación lateral del rayo láser en la dirección x con respecto al láser 210.

Según la invención, el segundo medio 313 de ajuste es una bisagra de flexión montada sobre el soporte móvil 315. El segundo medio 313 de ajuste incluye un tornillo 1110 de fijación y un muelle 1120 de ajuste para el ajuste de posición de la segunda lente 311. El ajuste de posición de la segunda lente 311 proporciona de esta forma un movimiento longitudinal (o vertical) y, por tanto, la alineación longitudinal del rayo láser que pasa a través de la segunda lente 311. Como deducirá un experto en la técnica, cualquier estructura equivalente puede emplearse con el objetivo final de proporcionar alineación longitudinal del rayo láser que pasa a través de la segunda lente 311. Como tal, el segundo medio 313 de ajuste, y sus equivalentes, proporcionan un medio para la alineación longitudinal del rayo láser en la dirección y con respecto al láser 210.

El experto en la técnica deberá entender que, aunque la realización descrita anteriormente presente un primer medio 413 de ajuste para proporcionar la alineación lateral y un segundo medio 313 de ajuste que proporciona la alineación longitudinal; un sistema en donde el primer medio 413 de ajuste proporcione la alineación longitudinal y el segundo medio 313 de ajuste proporcione la alineación lateral sería un sistema equivalente.

El soporte móvil 315 se proporciona para colocar de forma axial el punto focal del rayo láser que pasa a través de la segunda lente 311. El soporte móvil 315 incluye una unidad 317 de cuña, un muelle 450 de empuje y un tornillo 319 de fijación para desplazar el soporte móvil 315 hacia delante o hacia atrás, a lo largo de la dirección z con respecto al láser 210. El movimiento hacia delante y hacia atrás del soporte móvil 315 sitúa el punto focal del rayo láser en la zona 233 de inspección de las células de lectura 230. Como tal, el soporte móvil 315, y sus equivalentes, proporcionan un medio para colocar de forma axial el punto focal del rayo láser en la dirección z con respecto al láser 210.

El movimiento de posición y/o ajuste del primer medio 413 de ajuste, del segundo medio 313 de ajuste y del soporte móvil 315 permite colocar de forma precisa el punto focal del rayo láser dentro de la zona 233 de inspección de las células. Como tal, un fabricante puede fijar una cubeta 230 de lectura a un bloque 321 del sistema con respecto al láser 210, dentro de las tolerancias de fabricación, y después proporcionar ajustes finos de la posición del punto focal del rayo láser para irradiar adecuadamente la zona 233 de inspección de las células de la cubeta 230 de lectura.

Al recibir irradiación mediante el rayo láser, la dispersión de luz se detecta mediante una unidad detectora de dispersión de luz, tal como la unidad 250 detectora de dispersión de luz ilustrativa descrita anteriormente. Por ejemplo, la unidad 250 detectora de dispersión de luz está representada de forma que comprende una primera unidad 250A detectora de dispersión de luz montada dentro de una cubeta 230 de lectura y una segunda unidad 250B detectora de dispersión de luz montada sobre un bloque 323 del sistema.

La Fig. 12 es un diagrama de flujo que ilustra un método 1200 de análisis de una muestra de sangre utilizando, por ejemplo, el módulo transductor 100. Un experto en la técnica apreciará que el método presentado en la Fig. 12 no se limita al uso exclusivo con el módulo transductor 100 descrito en la presente memoria, sino que puede realizarse utilizando sistemas alternativos.

En la etapa 1210, se aspira una WBS en un instrumento de análisis de sangre. En la etapa 1220, la muestra de sangre se prepara dividiendo la muestra en alícuotas y mezclando las muestras de alícuotas con reactivos adecuados. En la etapa 1230, las muestras en alícuotas se pasan a través de una cubeta de lectura en un sistema transductor, de manera que los componentes de las muestras en alícuotas pasen a través de una zona de inspección de las células uno a uno. Los componentes se irradian mediante una fuente de luz, tal como un láser. En la etapa 1240, se mide cualquier combinación de conductividad de RF 1241, impedancia DC 1242, LALS 1243, ALL 1244, UMALS 1245 y/o 1246 LMALS. Las mediciones de UMALS 1245 y LMALS 1246 pueden utilizarse a continuación para determinar la MALS 1247. De forma alternativa, la MALS 1247 puede medirse directamente. A continuación, las mediciones resultantes se procesan, en la etapa 1250, para finalmente elaborar un informe de análisis de sangre. El método 1200 difiere de los métodos anteriormente conocidos en que el sistema descrito anteriormente permite la medición simultánea de la ALL con múltiples ángulos de dispersión de luz distintos. Por ejemplo, el método 1200 mide simultáneamente la UMALS, LMALS, MALS, LALS y ALL.

Ejemplos

Los siguientes párrafos sirven como ejemplos de los sistemas descritos anteriormente. Los ejemplos proporcionados son ejemplos proféticos, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Ejemplo 1

En un ejemplo, el módulo transductor según la presente invención comprende una unidad detectora de dispersión de luz que comprende una primera unidad detectora de dispersión de luz y una segunda unidad detectora de dispersión de luz. La primera unidad detectora de dispersión de luz incluye una primera región fotoactiva para detectar la UMALS, una segunda región fotoactiva para detectar la LMALS y una abertura proporcionada para permitir que la dispersión de luz del ángulo pequeño pase más allá de la primera unidad detectora de dispersión de luz. La segunda unidad detectora de dispersión de luz es posterior a la primera unidad detectora de dispersión de luz e incluye un sensor de pérdida de luz axial. La segunda unidad detectora de dispersión de luz incluye, además, uno o más sensores de la LALS dispuestos próximos al sensor de pérdida de luz axial.

Ejemplo 2

En un ejemplo que no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un sistema de alineación del enfoque de luz láser para usar en un módulo transductor que comprende un primer medio de ajuste para la alineación lateral de un rayo láser y un segundo medio de ajuste para la alineación longitudinal del rayo láser. El segundo medio de ajuste se monta sobre un soporte móvil, de manera que el movimiento del soporte posiciona axialmente un punto focal del rayo láser. En un ejemplo que no forma parte de la invención reivindicada, el primer medio de ajuste incluye una primera lente, en donde el movimiento de posición de la primera lente alinea el rayo láser en una dirección x, el segundo medio de ajuste incluye una segunda lente, en donde el movimiento de posición de la segunda lente alinea el rayo láser en una dirección y, y el movimiento del soporte móvil sitúa el punto focal del rayo láser en una dirección z, en donde la dirección x, la dirección y y la dirección z son relativas a una fuente de rayo láser. En ejemplos alternativos, el primer medio de ajuste incluye una bisagra de flexión y el segundo medio de ajuste incluye una bisagra de flexión.

Ejemplo 3

En un ejemplo que no se reivindica en la presente memoria, se proporciona un módulo transductor que comprende una fuente de luz láser fija, una primera lente próxima a la fuente de luz láser para la alineación lateral de un rayo láser emitido mediante la fuente de luz láser, una segunda lente montada sobre un soporte móvil, en donde la segunda lente proporciona la alineación longitudinal del rayo láser y en donde el movimiento del soporte posiciona axialmente un punto focal del rayo láser, y una cubeta de lectura fija.

Ejemplo 4

En un ejemplo, que no se reivindica en la presente memoria, el módulo transductor comprende una fuente de luz láser fija, una primera lente próxima a la fuente de luz láser para el ajuste lateral de un rayo láser emitido mediante la fuente de luz láser, una segunda lente montada sobre un soporte móvil, en donde la segunda lente

ajusta longitudinalmente el rayo láser y en donde el movimiento del soporte posiciona axialmente un punto focal del rayo láser, una cubeta de lectura fija y una unidad detectora de dispersión de luz. La unidad detectora de dispersión de luz incluye una primera unidad detectora de dispersión de luz que tiene una primera región fotoactiva para detectar la UMALS, una segunda región fotoactiva para detectar la LMALS y una abertura proporcionada para permitir que la dispersión de luz de ángulo pequeño pase más allá de la primera unidad detectora de dispersión de luz. La unidad detectora de dispersión de luz también incluye una segunda unidad detectora de dispersión de luz posterior a la primera unidad detectora de dispersión de luz. La segunda unidad detectora de dispersión de luz incluye un sensor de ALL. En un ejemplo, el módulo transductor además comprende uno o más sensores de LALS dispuestos próximos al sensor de pérdida de luz axial.

Ejemplo 5

En un ejemplo que no forma parte de la presente invención, se proporciona un método que comprende aspirar una muestra de sangre, preparar la muestra de sangre para su análisis y pasar la muestra de sangre a través de una cubeta de lectura en un sistema transductor, de manera que el sistema transductor irradie la muestra de sangre. El método incluye además, detectar y medir parámetros de dispersión de luz de ALL, LALS, UMALS y LMALS. El método puede comprender, además, detectar y determinar la impedancia con CC, conductividad de RF y MALS. De forma alternativa, el método puede comprender calcular la MALS a partir de la UMALS y LMALS medidas.

Ejemplo 6

En un ejemplo que no forma parte de la presente invención, se proporciona un método que comprende aspirar una muestra de sangre, preparar la muestra de sangre para su análisis y pasar la muestra de sangre a través de una cubeta de lectura en un sistema transductor de manera que el sistema de transductor irradie la muestra de sangre, y detectar y medir la ALL y cuatro ángulos distintos de dispersión de luz.

La descripción anterior de la invención se ha presentado con fines ilustrativos y descriptivos. No se pretende que sea exhaustiva o que limite la invención a la forma precisa descrita. A la luz de las enseñanzas anteriores, otras modificaciones y variaciones pueden ser posibles. Las realizaciones se escogieron y describieron para explicar mejor los principios de la invención y su aplicación práctica y, de esa forma, permitir que otros expertos en la técnica utilicen de forma óptima la invención en diversas realizaciones y diversas modificaciones que consideren adecuadas para el uso particular contemplado.

REIVINDICACIONES

1. Un módulo transductor (100) para analizar una muestra (110) de sangre completa, que comprende:
 - 5 una cubeta (230) de lectura relativamente fija configurada para recibir la muestra (110) de sangre completa;
 - una fuente (210) de luz láser relativamente fija configurada para emitir un rayo láser (215) para la irradiación de la muestra de sangre completa dentro de la cubeta (230) de lectura;
 - 10 una primera lente (411) próxima a la fuente (210) de luz láser, en donde la primera lente (411) está montada sobre una primera bisagra (413) de flexión configurada solo para ajustar la alineación lateral del rayo láser (215) en la dirección x con respecto a la fuente (210) de luz láser; y
 - una segunda lente (311) para la alineación longitudinal del rayo láser (215), en donde la segunda lente (311) está montada sobre una segunda bisagra (313) de flexión montada sobre un soporte móvil (315) y el movimiento del soporte móvil (315) posiciona axialmente un punto focal del rayo láser (215) en la dirección z con respecto a la fuente (210) de luz láser; en donde la segunda bisagra (313) de flexión está configurada solo para ajustar la alineación longitudinal del rayo láser (215) en la dirección y con respecto a la fuente (210) de luz láser.

- 20 2. El módulo transductor de la reivindicación 1, que además comprende: una unidad (250) detectora de dispersión de luz que incluye,
 - 25 una primera unidad (250A) detectora de dispersión de luz que tiene una primera región fotoactiva (715, 815) para detectar la dispersión de luz del ángulo mediano superior, una segunda región fotoactiva (710, 810) para detectar la dispersión de luz del ángulo mediano inferior y una abertura (251) proporcionada para permitir que la dispersión de luz del ángulo pequeño pase más allá de la primera unidad (250A) detectora de dispersión de luz, y
 - una segunda unidad (250B) detectora de dispersión de luz posterior a la primera unidad (250A) detectora de dispersión de luz, en donde la segunda unidad (250B) detectora de dispersión de luz incluye un sensor (960) de pérdida de luz axial.

3. El módulo transductor de la reivindicación 2, que además comprende: al menos un sensor (970) de dispersión de luz de ángulo pequeño dispuesto próximo al sensor (960) de pérdida de luz axial.

- 35 4. El módulo transductor de la reivindicación 2, en donde la primera o segunda unidad (250A, 250B) detectora de dispersión de luz incluye una máscara (720, 325).

- 40 5. El módulo transductor de la reivindicación 1, que además comprende:
 - un bloque (307); y
 - una placa base (910),
 - en donde la fuente (210) de luz láser está montada sobre el bloque (307), y
 - en donde el bloque (307) está montado sobre la placa base (910).

- 45 6. El módulo transductor de la reivindicación 1, en donde la primera bisagra (413) de flexión comprende:
 - un primer tornillo (1010) de fijación; y
 - un primer muelle (1020) de ajuste,
 - 50 en donde la rotación del primer tornillo (1010) de fijación ajusta la posición lateral de la primera lente (411).

7. El módulo transductor de la reivindicación 1, en donde la segunda lente (311) se monta sobre una segunda bisagra (313) de flexión y la segunda bisagra de flexión se monta sobre el soporte móvil (315), en donde además la segunda bisagra (313) de flexión comprende:
 - un segundo tornillo (1110) de fijación; y
 - un segundo muelle (1120) de ajuste,
 - 55 en donde la rotación del segundo tornillo (1110) de fijación ajusta la posición de la segunda lente (311).

- 60 8. El módulo transductor de la reivindicación 1, en donde el soporte móvil (315) está configurado para moverse en una dirección axial del módulo transductor.

- 65 9. El módulo transductor de la reivindicación 1, en donde el soporte móvil (315) comprende: una unidad (317) de cuña;

un muelle (450) de empuje; y
un tercer tornillo (319) de fijación,
en donde la rotación del tercer tornillo (319) de fijación ajusta la posición axial del soporte móvil (315).

- 5
10. El módulo transductor de la reivindicación 1, en donde la primera lente (411), la segunda lente (311) y la cubeta (230) de lectura están dispuestas de tal manera que, durante el funcionamiento, la luz láser pasa a través de la primera lente (411) y la segunda lente (311) antes de pasar a través de la cubeta (230) de lectura.
- 10 11. Un método para usar el módulo transductor de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:
- 15 alinear lateralmente el rayo láser (215) emitido por la fuente (210) de luz, en donde el paso de alinear lateralmente el rayo láser (215) comprende ajustar la posición de la primera lente (411) utilizando la primera bisagra (413) de flexión;
- alinear longitudinalmente el rayo láser (215) emitido por la fuente (210) de luz, en donde el paso de alinear longitudinalmente el rayo láser (215) comprende ajustar la posición de la segunda lente (311) utilizando la segunda bisagra (313) de flexión montada sobre un soporte móvil (315);
- y
- 20 posicionar axialmente un punto focal del rayo láser (215), en donde el paso de posicionar axialmente un punto focal del rayo láser (215) comprende desplazar el soporte móvil (315) axialmente.
12. El método de la reivindicación 11, en donde la primera bisagra (413) de flexión comprende un primer tornillo (1010) de fijación y un primer muelle (1020) de ajuste, y el paso de alinear lateralmente el rayo láser (215) comprende además el paso de rotar el primer tornillo (1010) de fijación para ajustar la
- 25 posición lateral de la primera lente (411).

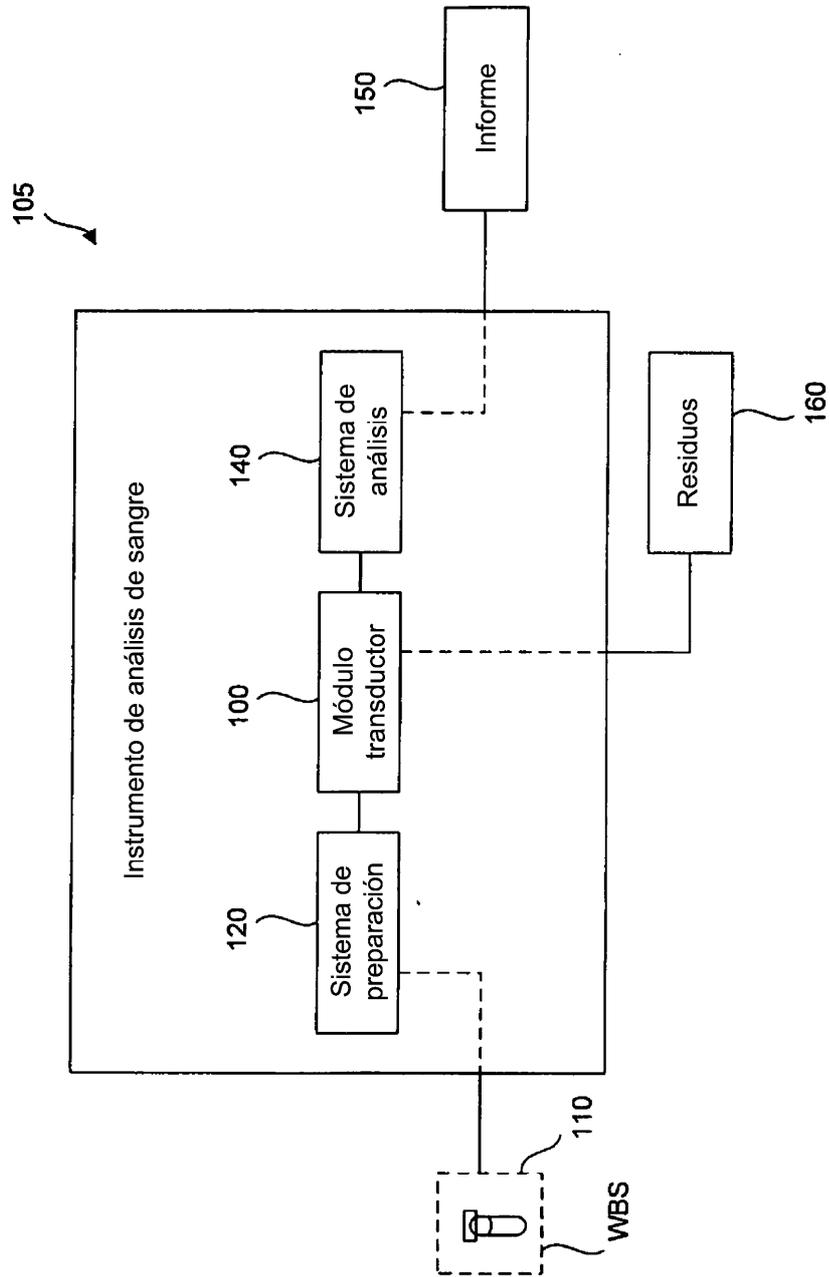


FIG. 1

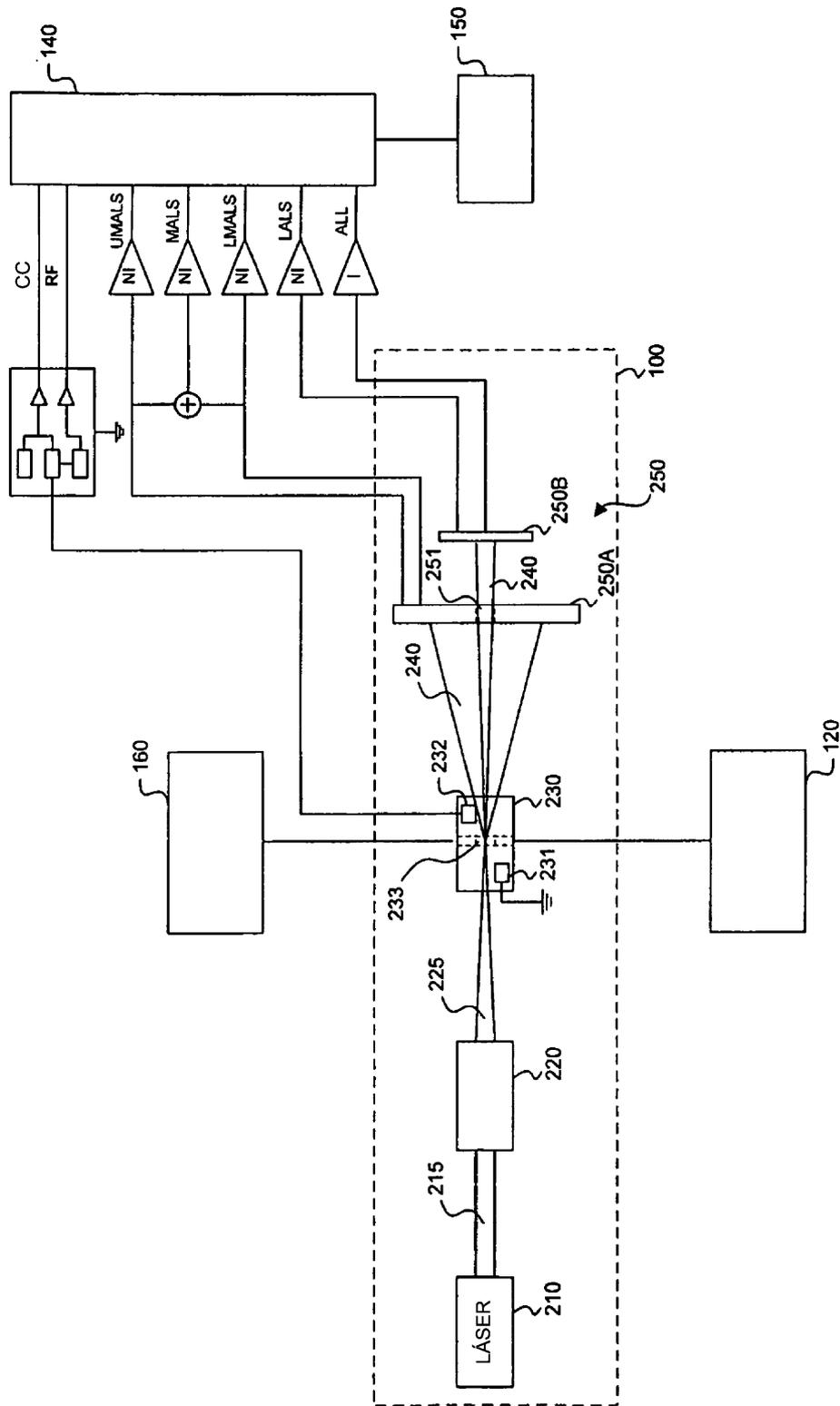


FIG. 2

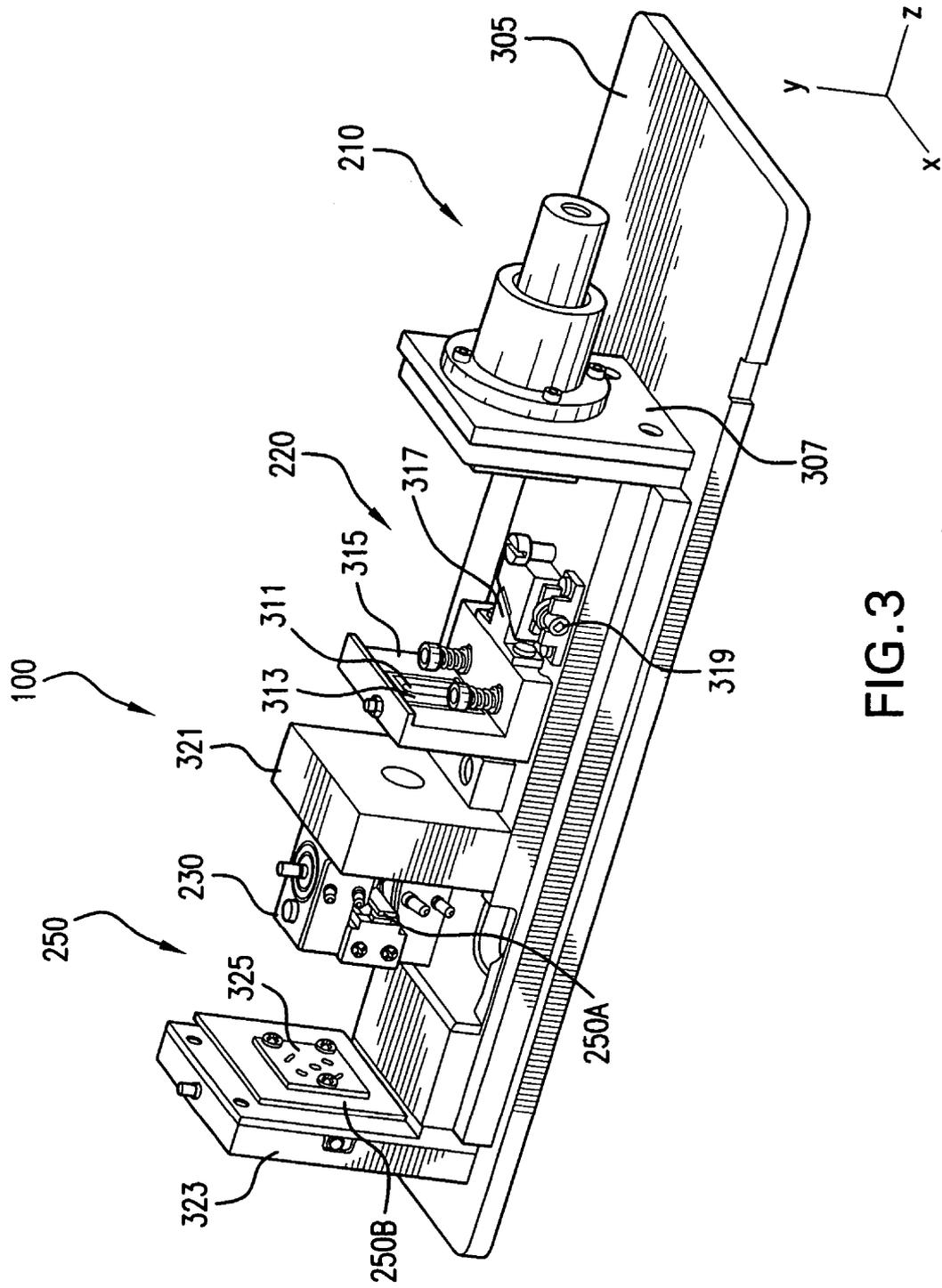


FIG. 3

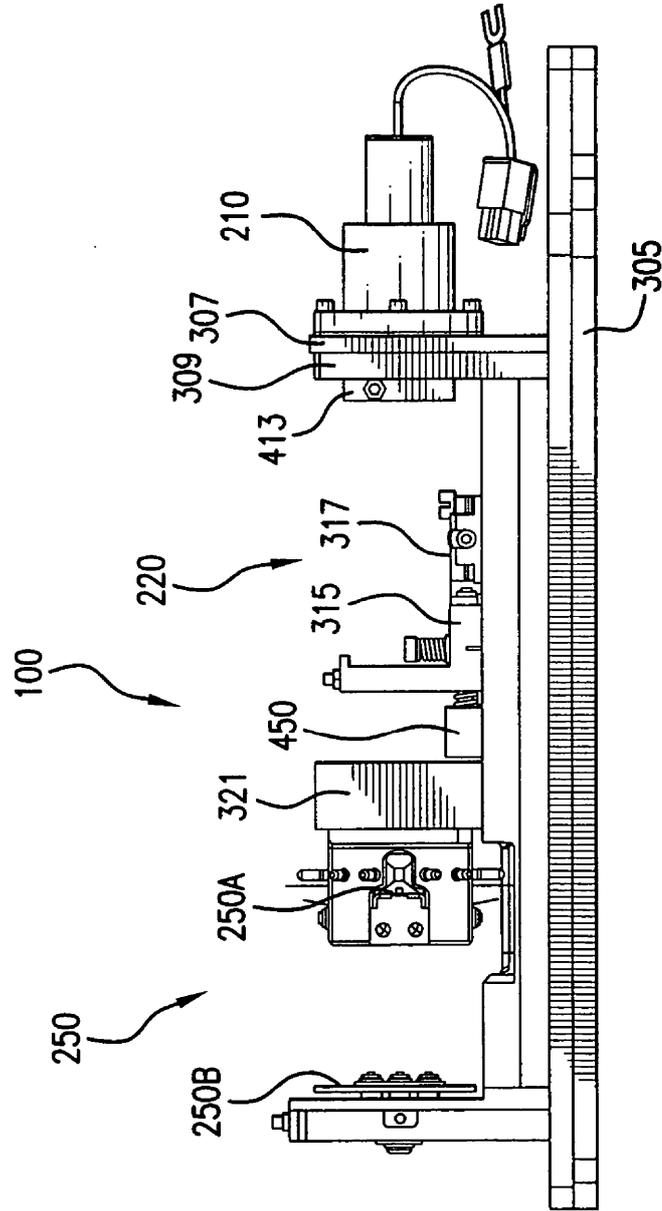


FIG.4

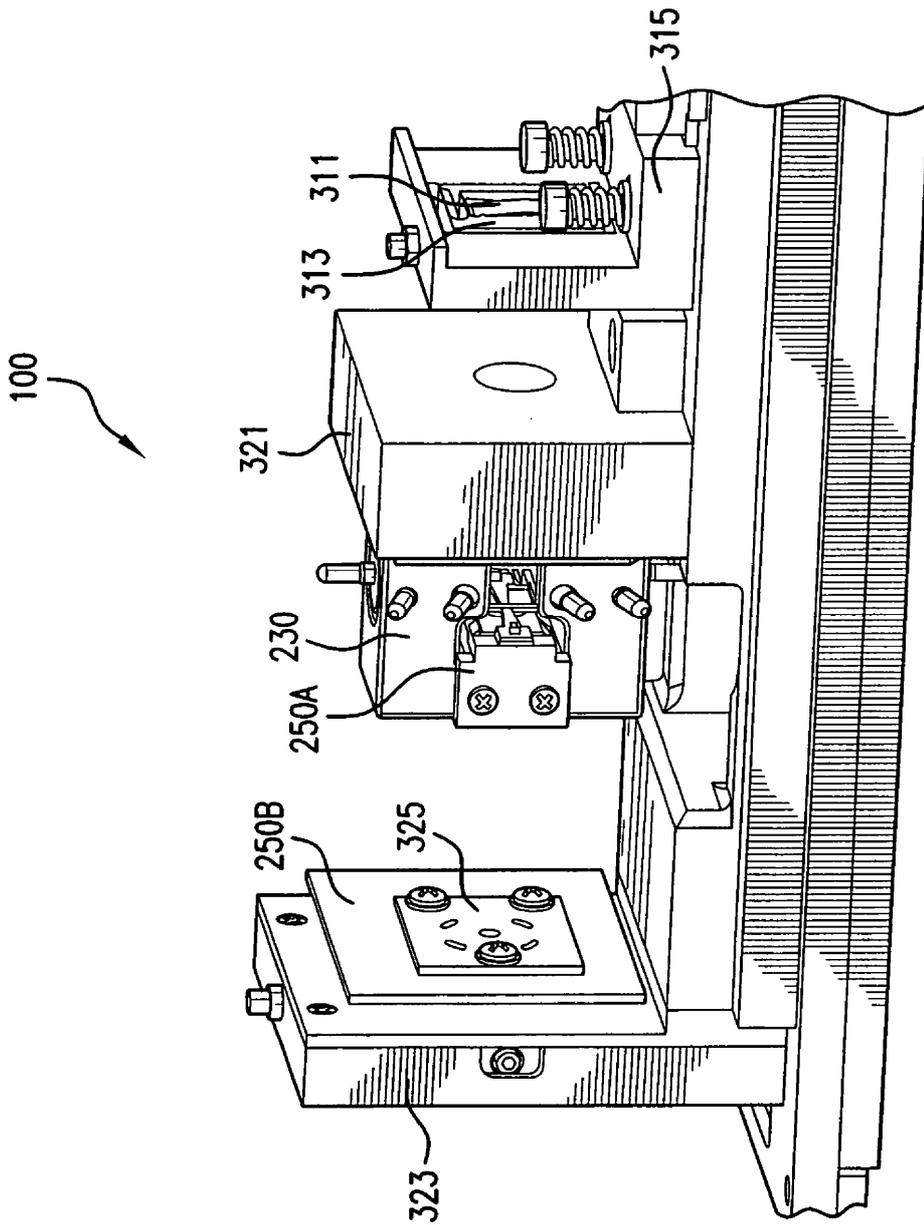


FIG.5

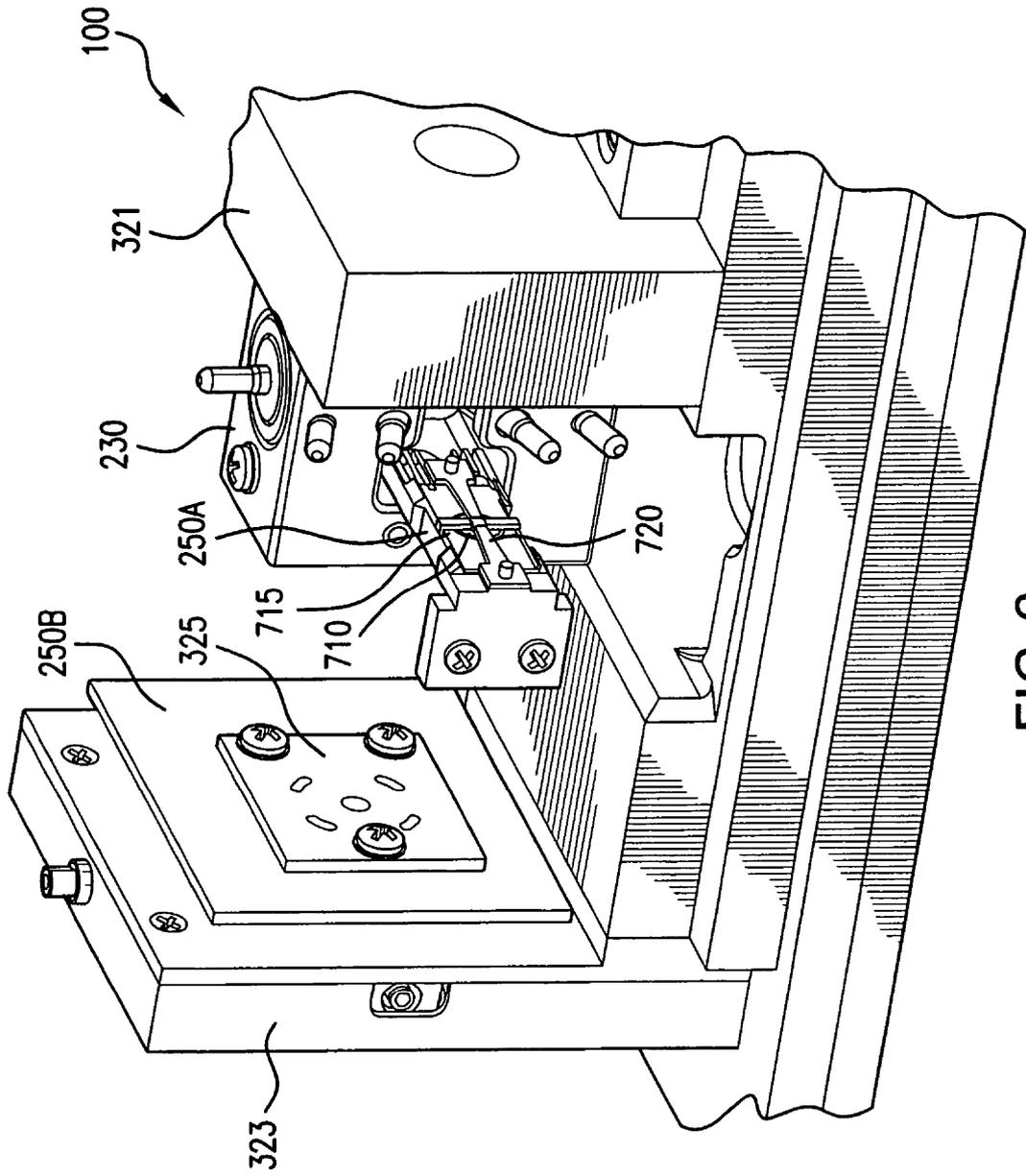


FIG.6

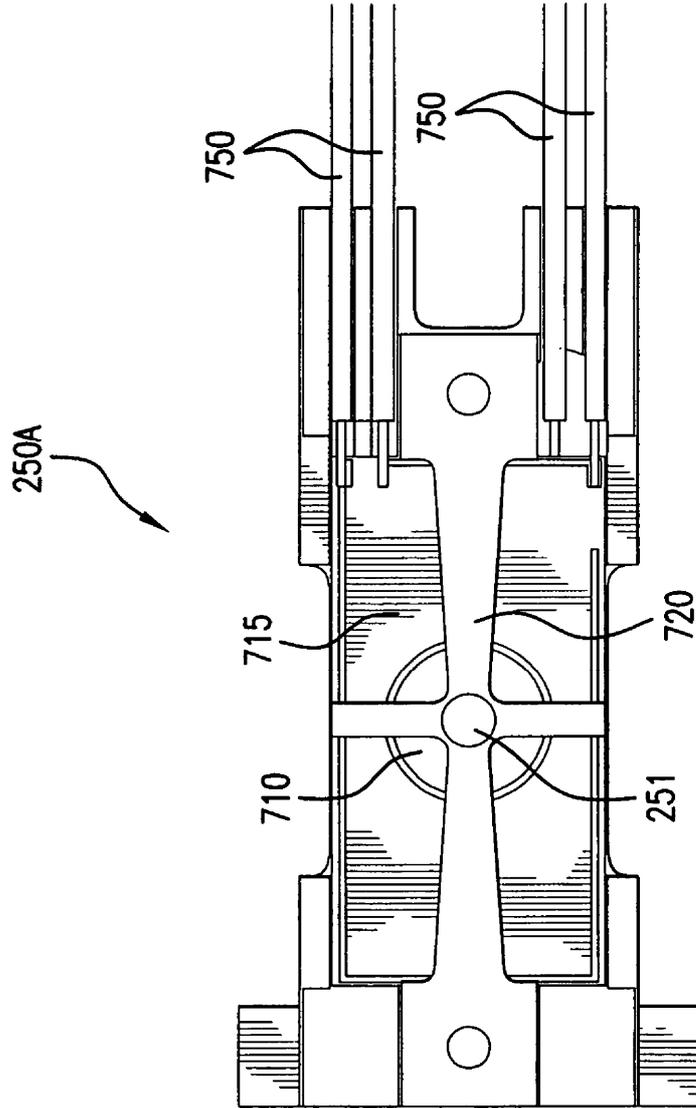


FIG. 7

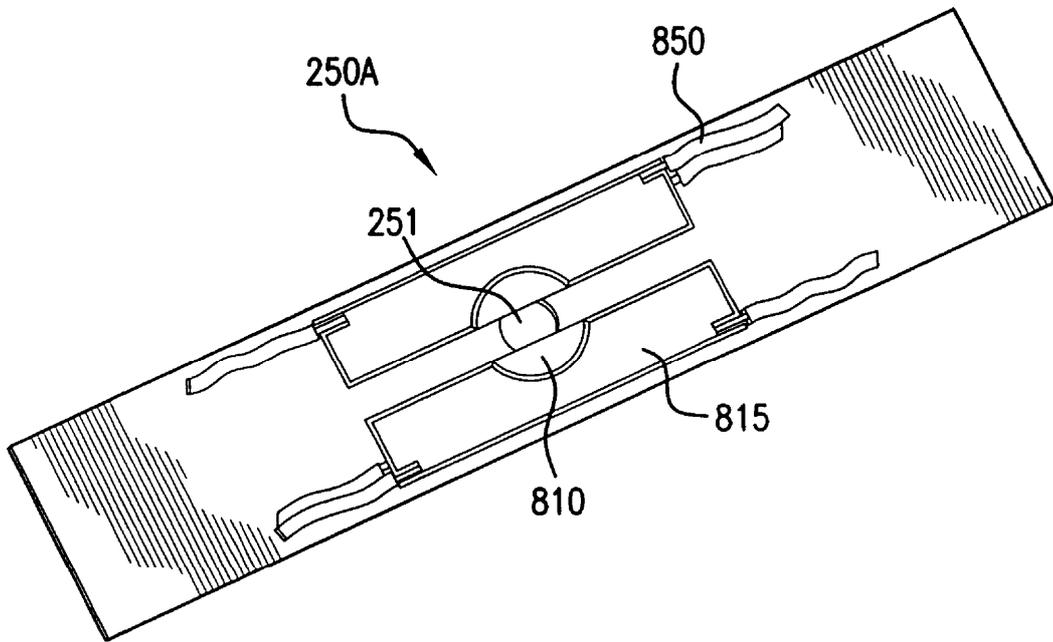


FIG. 8

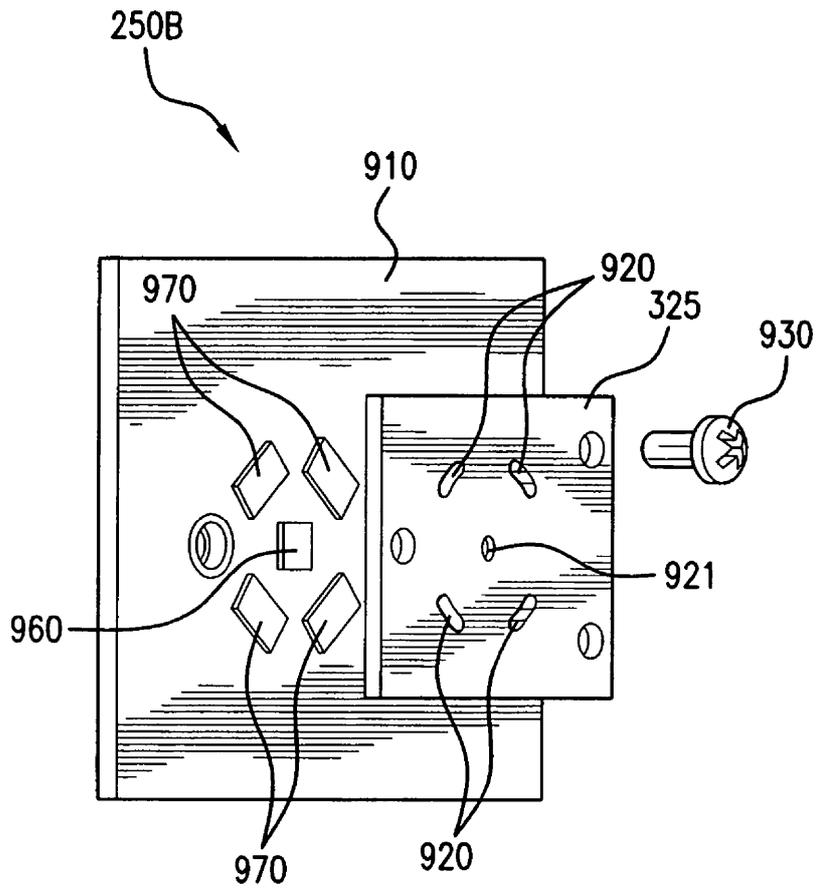


FIG. 9

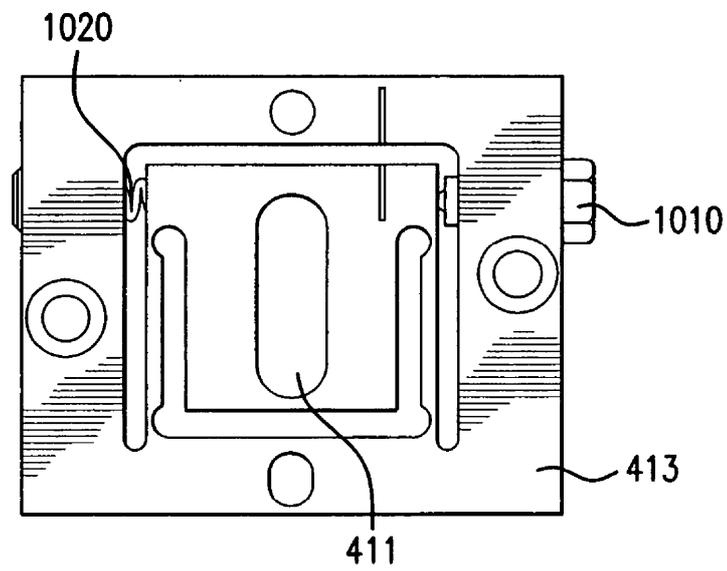


FIG. 10

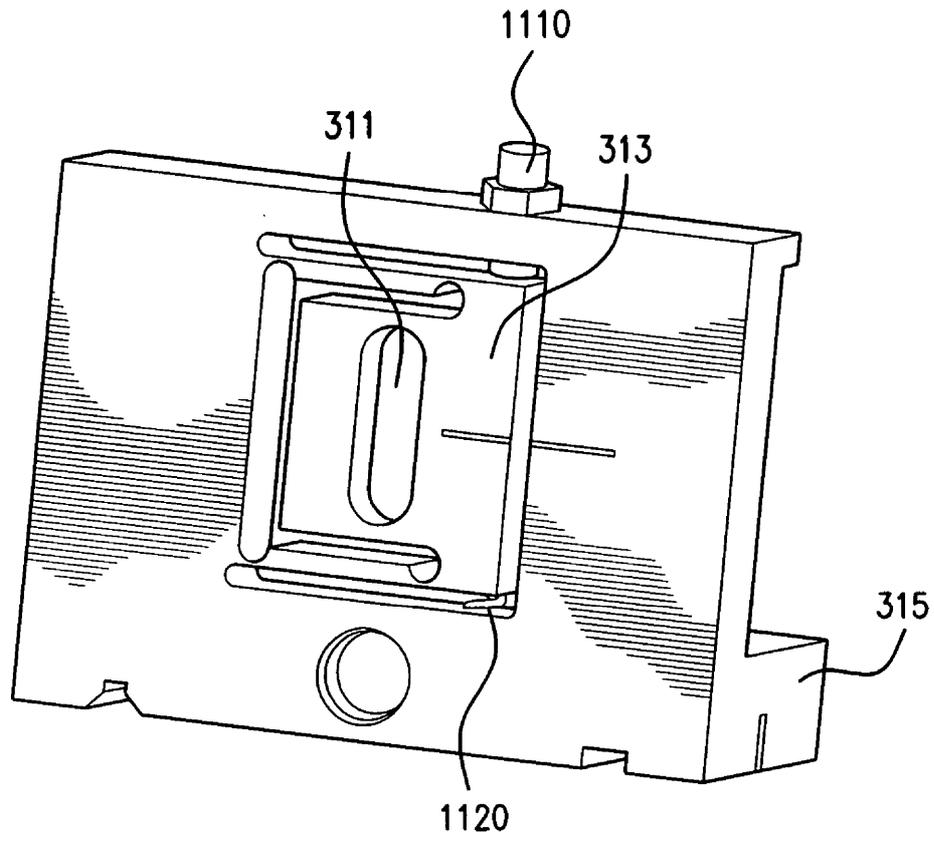


FIG.11

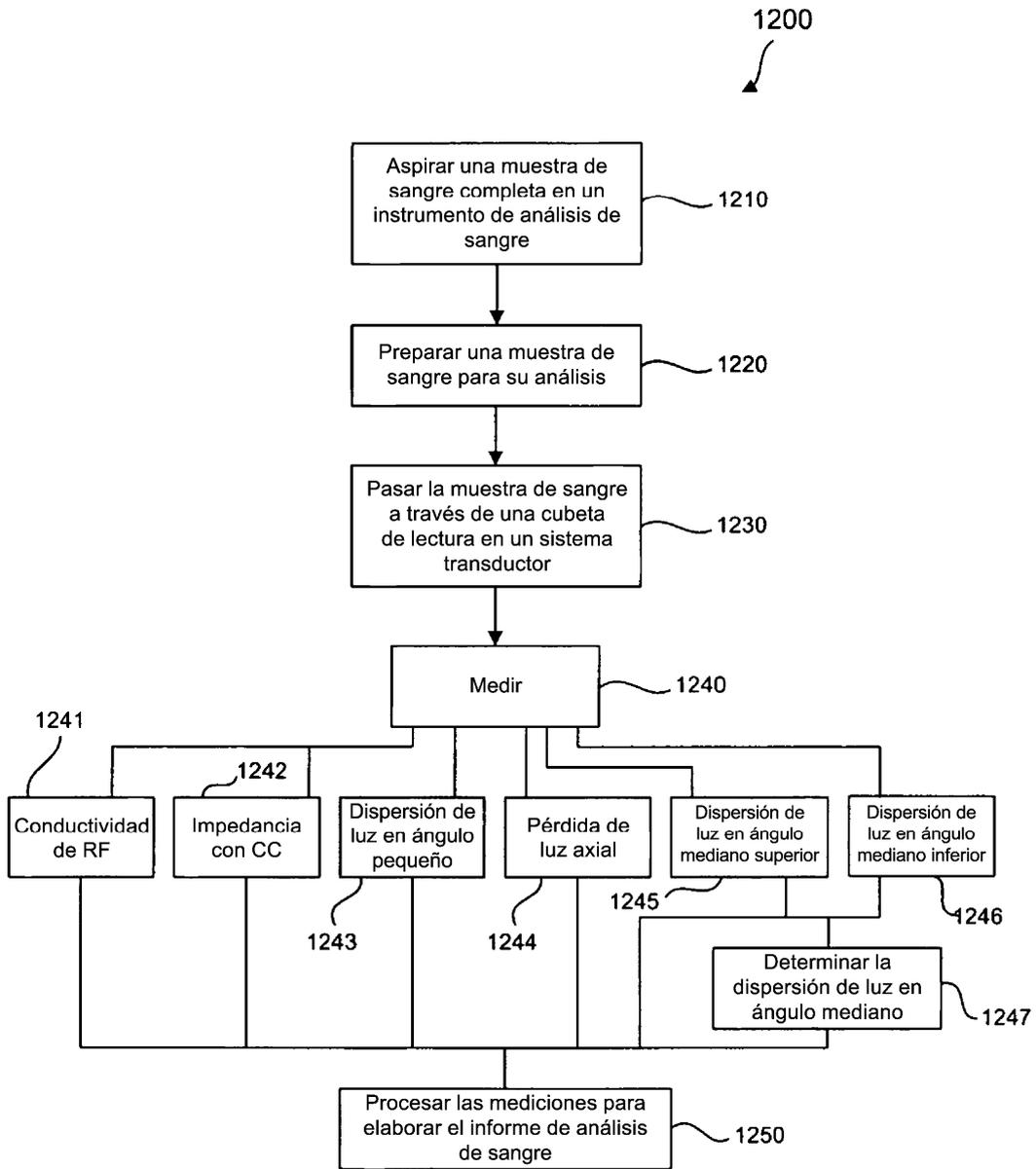


FIG. 12