



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110383035 A

(43)申请公布日 2019.10.25

(21)申请号 201880018505.7

(22)申请日 2018.02.20

(30)优先权数据

62/472472 2017.03.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/018742 2018.02.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/169651 EN 2018.09.20

(71)申请人 美国西门子医学诊断股份有限公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 A.伊斯迈尔 E.盖罗尔施泰因

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 任霄 王丽辉

(51)Int.Cl.

G01N 1/44(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 35/02(2006.01)

G01N 35/04(2006.01)

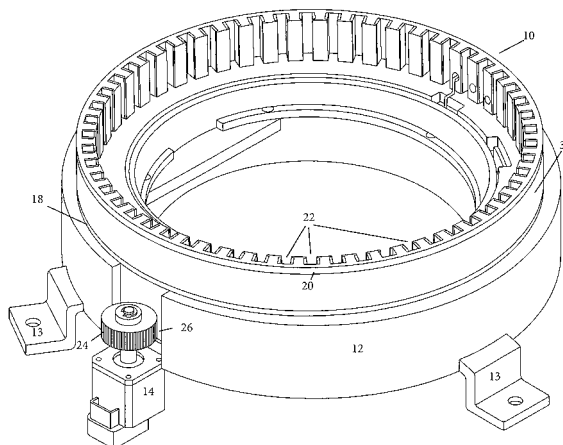
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

## (54)发明名称

用于诊断分析仪中的培育系统的热控制的系统和方法

## (57)摘要

一种用于体外诊断分析仪中的培育系统,其利用固定基部和保持反应比色皿的可旋转环。通过将加热元件直接安装到所述可旋转环并且使用温度控制器和热传感器检测所述环的温度来控制所述温度以便提供热调节,所述温度控制器和热传感器中的任一者可以安装到所述环。



1. 一种用于免疫测定中的热调节培育器,其包括:  
固定基部;  
培育环,其包括被配置成保持多个比色皿的主体,其可旋转地耦合到所述固定基部;  
加热元件,其热附连到所述培育环,使得所述加热元件与所述培育环一起旋转;  
至少一个热传感器,其被配置成直接测量所述培育环的温度;以及  
热控制器,其被配置成响应于所述至少一个热传感器的实时测量结果控制所述加热元件,以便使所述培育环维持在预先确定的温度范围内。
2. 根据权利要求1所述的热调节培育器,其中,所述加热元件是包括导电材料和聚合物材料的柔性加热元件。
3. 根据权利要求1所述的热调节培育器,其中,所述热控制器安装到所述培育环。
4. 根据权利要求1所述的热调节培育器,其进一步包括被配置成将功率从所述固定基部传导到所述培育环的电滑环。
5. 根据权利要求4所述的热调节培育器,其中,所述热控制器安装到所述固定基部,并且至少一个滑环被配置成将电信号从所述热控制器传导到所述加热元件。
6. 根据权利要求1所述的热调节培育器,其中,所述至少一个热传感器与所述培育环的表面热接触地安装。
7. 一种用于免疫测定中的热调节培育器,其包括:  
固定基部;  
培育环,其可旋转地耦合到所述固定基部,其包括:
  - 多个槽,其被配置成保持多个比色皿,
  - 一个或更多个温度传感器,其被配置成感测所述培育环的温度,以及
  - 加热元件,其与所述培育环的大致整个圆周热接触地热附连到所述培育环;以及热控制器,其被配置成控制所述加热元件以使所述培育环维持在预先确定的温度范围内。
8. 根据权利要求7所述的热调节培育器,其中,所述加热元件是包括导电材料和聚合物材料的柔性加热元件。
9. 根据权利要求7所述的热调节培育器,其中,所述热控制器安装到所述培育环。
10. 根据权利要求7所述的热调节培育器,其进一步包括被配置成将功率从所述固定基部传导到所述培育环的电滑环。
11. 根据权利要求10所述的热调节培育器,其中,所述热控制器安装到所述固定基部,并且至少一个滑环被配置成将电信号从所述热控制器传导到所述加热元件。
12. 根据权利要求7所述的热调节培育器,其进一步包括第二培育环,所述第二培育环具有一个或更多个温度传感器以及与所述第二培育环的大致整个圆周热接触的第二加热元件。

## 用于诊断分析仪中的培育系统的热控制的系统和方法

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求于2017年3月16日提交的美国临时申请序列号62/472,472的优先权,其内容以全文引用方式并入本文中。

### 背景技术

[0002] 体外诊断 (IVD) 允许实验室基于对患者流体样本实施的测定来帮助疾病的诊断。IVD包括与患者诊断和疗法相关的各种类型的分析测试和测定,所述患者诊断和疗法可以由对从患者的体液或脓疮取得的液体样本的分析来实施。这些测定通常通过包含患者样本的流体容器(例如管子或小瓶)已经装载到其上的自动化免疫测定分析仪或临床化学分析仪(分析仪)进行。所述分析仪从小瓶提取液体样本并且使所述样本与特殊反应比色皿或管子(通常称为反应器皿)中的各种试剂组合。

[0003] 模块化方法通常用于分析仪。一些较大系统包括实验室自动化系统,其可以使患者样本在一个样本处理模块和另一模块之间穿梭。这些模块包括一个或更多个站,包括样本处置站和测试站。测试站是专门用于某些类型的测定中并且为分析仪中的样本提供预先限定的测试服务的单元。示例性测试站包括免疫测定 (IA) 和临床化学 (CC) 站。在一些实验室(通常包括较小实验室)中,这些测试站可以提供为独立/单独分析仪或测试模块,从而允许操作者针对实验室中的每一站处的CC或IA测试手动装载和卸载单独的样本或样本托盘。

[0004] 典型IA分析仪模块是使用磁分离和化学发光读数使异质免疫测定自动化的临床分析仪(集成到更大分析仪中或单独使用)。免疫测定利用存在用于所测试的分析物的特异性抗体或用于所测试的抗体的特异性抗原。此类抗体将与患者的样本中的分析物结合以形成“免疫复合物”。为了在免疫测定中使用抗体,以特定方式对其进行改性以适应测定的需要。在异质免疫测定中,一种抗体(捕获抗体)结合到固相(IA模块的磁性颗粒的微悬浮液),以允许使用磁场的分离、后跟洗涤过程。这在夹入式测定和竞争性测定中例示。示例性IA模块菜单可以包括这些格式的额外变化。

[0005] 在典型夹入式测定格式中,使用两种抗体,每一种抗体被选择成结合到分析物的分子(其通常是蛋白质)上的不同结合位点。一种抗体偶联到所述磁性颗粒。另一种抗体偶联到吡啶酯分子(AE)。在测定期间,将样本和两种经改性的抗体试剂添加到比色皿。如果分析物存在于患者的样本中,则这两种经改性的抗体将结合并“夹入”分析物分子。然后,施加磁场,其将磁性颗粒吸引到比色皿的壁,并且洗掉多余试剂。留在比色皿中的唯一AE标记的抗体是通过与磁性颗粒的夹入形成来形成免疫复合物的抗体。然后添加酸溶液以使AE释放到溶液中,所述溶液还包括化学发光反应所需的过氧化氢。然后添加碱以致使其分解,从而发射光(参见以下反应式 - 在各种测定中使用多种AE,但是基本化学过程大致相同)。光被发射为持续几秒的闪光并且在光度计中收集和测量。集成光输出被表示为相对光单位(RLU)。将其与标准曲线进行比较,所述标准曲线通过使剂量-响应曲线拟合至由相同分析物在其临床范围内的已知标准生成的RLU值而生成。夹入式测定产生直接剂量-响应曲线,其中较高分析物剂量对应于增加的RLU。

[0006] 竞争性测定格式适用于仅使用一种抗体的分子。此抗体偶联到磁性颗粒。第二测定试剂包含偶联到AE的分析物分子。在测定期间,试剂的量被选择成使得来自患者的样本的分析物和AE标记的分析物竞争有限量的抗体。患者分析物越多,则越少AE标记的分析物将结合到抗体。在磁分离和洗涤之后,比色皿中AE的唯一来源是来自已经通过抗体结合到磁性颗粒的AE标记的分析物。如之前那样添加酸和碱,并且针对夹入式测定描述剂量分析。竞争性测定产生反剂量-响应曲线,其中较高信号对应于患者样本中较低量的分析物。

[0007] IA分析仪模块磁性颗粒试剂也称为“固相”,并且AE标记的试剂称为“lite试剂”。IA分析仪模块提供硬件和软件以使得能够按随机-接近方式并且以高吞吐量同时运行各种格式的多个测定。

[0008] 培育环(incubation ring)在典型IA分析仪/模块的核心处。为实施上述测定,反应需要在良好控制的温度范围(通常与人体的标称温度一致)下进行。培育环提供经调节的热主体以确保当比色皿在IA模块中移动时比色皿维持此温度范围。通过提供环,可以提供到比色皿的随机接近。这允许并行实施具有不同长度的测定,从而同时允许一些比色皿接收分析物/试剂,一些接收样本试样,一些待分析,一些待洗涤等等。然后可以在处理器控制下按规则间隔移动所述环以确保反应在对所述反应的分析之前在受控培育温度下发生达规定时间间隔。

[0009] 培育器环相对于固定基部旋转,其通常由附连到所述基部的马达驱动,所述马达驱动所述移动环上的齿轮环或带。为调节温度,通常通过由控制器驱动的常规加热元件来加热所述基部,所述控制器接收来自与所述基部热接触的温度传感器的热反馈。所述热受控基部加热所述基部和培育器环之间的空气间隙,这加热比色皿。提供封装件以帮助隔绝内部的整个空气体积。通过驻留在经热调节的空气中,所述环当在稳态条件中时维持所设定的温度。然而,此设置的瞬态响应不是理想阻尼的并且基本上具有热迟滞,因为所述环经由周围空气以及经加热的基部和所述环之间的空气间隙被间接加热。另外,通过提供经加热的基部来维持热均匀性,所述基部通常由金属(例如经机加工的铝)制成,这增加基部结构的成本。

## 附图说明

[0010] 图1是用于与一些实施例一起使用的示例性培育环系统的透视图;

图2是用于与一些实施例一起使用的示例性培育环系统的俯视图;

图3是用于与一些实施例一起使用的示例性培育环系统的横截面视图;

图4是用于与一些实施例一起使用的示例性培育环系统的透视横截面视图;并且

图5是用于与一些实施例一起使用的示例性培育环系统的透视横截面视图。

## 具体实施方式

[0011] 培育环的实施例利用与所述环的可旋转主体直接热接触的加热元件来克服控制回路中的热迟滞问题以便调节所述培育环的温度。反应比色皿被放置在培育环中的槽中并且通过与所述环的接触(并且通过与所述环接触或紧邻在比色皿和所述环的槽之间存在任何小空气间隙的位置来位于所述槽中,通过传导、辐射和对流过程)来加热。槽是被设计成接受比色皿并使其牢固地保持在培育环中的任何孔口。通过将加热元件放置成与可旋转环

直接接触,所述加热元件可以比依赖于间接加热培育环(例如,通过加热通过空气间隙与所述环分离的固定基部,从而有效形成低温烤箱,从而经由所述空气间隙传递热量)的常规培育环更直接地将比色皿加热到受控温度(例如,接近主体温度)。

[0012] 加热静态基部的现有技术系统在经加热的静止基部和保持比色皿的旋转培育环之间具有空气间隙。即,移动环通过小空气间隙寄生地耦合到浅口杯,这形成欠阻尼系统。在超出基部处的设定点温度的情况下,所述系统在恢复热平衡方面受到限制,并且因此阻碍最佳性能。解决此问题的一种方法是在加热基部的同时测量基部的温度。然而,这简单地产生烤箱效应,由此,静止基部加热培育系统的内部空气腔。同时,移动的培育环内的空比色皿在一定温度(例如培育系统外部的环境温度)下开始。样本试样和冷冻试剂被分配到这些比色皿中。这在培育环和静止基部之间导致热迟滞。因此,加热和测量静止基部并且寄生地加热培育环导致所述环的温度的变化的不准确性。

[0013] 在加热静止基部的同时、对移动环应用不同测量技术并不解决此问题。例如,在使用非接触式IR传感器来测量移动环的温度的情况下,移动环的经加热的基部之间的空气间隙仍导致延迟,这可能导致系统欠阻尼或过阻尼。如果欠阻尼,则系统的非最佳响应产生环,由此,温度超出设定点,从而导致所述环太热达一定时间,这在培育系统中是不期望的。为解决此,可以向热源添加冷却功能或者使用不适于培育系统的随机-接近吞吐量的更复杂的预测性控制方案。

[0014] 实施例通过使加热元件从常规放置在静止基座上移动到培育环的可旋转主体来克服这些控制回路的热迟滞问题。然后,通过测量培育环的温度,可以去除控制回路延迟。由于培育环旋转,使加热元件移动到旋转构件存在某些电气问题。即,用于加热加热元件的电流必须施加到旋转环。类似地,在其中环的温度测量经由所述环上的热接触的传感器发生和其中所述传感器产生DC信号的实施例中,所述信号应该从所述旋转环传导到控制器。

[0015] 实施例通过使用一个或多个滑环来解决将电流传输到加热元件以及从旋转环到控制器的传感器读数的问题。滑环是允许功率和电信号从静止结构到旋转结构的传输的机电设备。滑环可以用于在传输功率或信号时需要旋转的机电系统中。还称为旋转电气接口、旋转电连接器、集电器、转环或电动旋转接头,通常在滑环马达、用于交流电(AC)系统和交流电机的发电机、包装机械、电缆卷筒和风力涡轮机中找到这些环。其可以在旋转物体上用于传递功率、控制信号或者模拟或数字信号。通常,滑环由静止石墨或金属触点(电刷)组成,其摩擦通过(rub on)旋转金属环的外侧直径。当金属环转动时,电流或信号通过静止电刷传导到金属环,从而进行连接。如果需要多于一个电气电路,则沿着旋转轴线堆叠额外的环/电刷组件。电刷或环静止,并且另一部件旋转。

[0016] 在一些实施例中,使用多个滑环。例如,旋转培育器环的主体可以经由静态基部和培育器环之间的球轴承(或者经由滑环)接地。第一滑环可以在热控制器的方向上传输电流以加热直接安装到培育器环的加热元件,使得所述加热元件与培育器环直接热接触并且经由所述滑环提供功率。第二滑环可以用于传输来自与培育器环直接热接触地安装的热传感器的传感器信号。在一些实施例中,多个热传感器直接安装到培育器环,每一热传感器使用滑环来传输传感器信号。在一些实施例中,使用滑环来传输接地信号。在一些实施例中,使用电感耦合来传输控制或功率信号。

[0017] 在一些实施例中,热控制器直接安装到旋转培育器环,从而最小化传输信号所需

的滑环的个数。例如,可以用于接地信号、功率和配置串行接口(例如I<sup>2</sup>C接口)的滑环。同时,在这些实施例中,加热元件和一个或多个温度传感器与任何控制电路和热控制器一起直接安装到旋转培育器环。虽然这增加了培育器环的复杂性,但是从静态基部去除了复杂性,并且改进了热反馈回路的性能使其优于加热和监测静态基部、而非旋转培育器环的现有技术系统。

[0018] 在一些实施例中,加热元件是柔性加热器,以允许加热元件大致均匀地施加到旋转培育环的圆周。柔性加热器是符合表面的设备,其需要加热,并且通常采用电功率来转换为热量。例如,柔性加热元件可以包卷在培育环的外部周围,使得超过95%的圆周具有经由粘合剂施加到其的加热元件的一部分。即,当加热元件被充能时,大致整个圆周均匀地接收热能。培育环的外圆周或内圆周通常为圆柱形。虽然所述圆柱的轴向尺寸不必具有均匀的加热,但是理想地,沿所述圆柱的圆周尺寸均匀地施加热量(例如,宽度不及所述圆柱、但覆盖95%的加热器带)。通过使用柔性加热器(或模制成匹配培育环的圆周的加热器),所述加热器可以安装成与所述环的主体均匀地热接触,而无空气间隙。在一些实施例中,可以使用热的良好导体(例如铝)作为培育环的材料以减轻任何热不均匀性,从而允许到容纳在培育环中的比色皿的均匀加热。

[0019] 示例性柔性加热元件包括导体,例如可以可选地包卷在温度稳定的聚合物中的金属线圈或箔。在一些实施例中,嵌入在DuPont Kapton聚合物膜中的聚酰亚胺箔提供柔性加热元件,所述柔性加热元件可以通过适当粘合剂容易地施加到培育环的圆周。一些实施例利用嵌入在纤维加强硅树脂中的金属膜的加热器。

[0020] 在一些实施例中,板上的温度控制器设置在大约为4 cm x 4 cm x 5 mm的小控制器板包装中。此轻质控制板可以容易地放置在培育环主体内或安装到其。由此控制器板使用的温度读数可以由热敏电阻提供。热敏电阻是可以用于测量接触表面的温度的便宜的相当精确的预校准温度传感器。通过将温度控制器板放置在培育环主体上或中,可以使用多个热敏电阻,而不增加用于携带传感器信号的电滑环的个数。通过将热敏电阻直接布线到旋转环上的控制板,可以在传感器信号中避免可能由电滑环的旋转导致的噪声。

[0021] 在一些实施例中,温度控制器安装到静态基部,并且用于充能加热器的控制信号经由电滑环从控制器传输到柔性加热器。在这些实施例中,温度信号可以由热敏电阻或经由滑环直接安装到旋转培育器环的其它热传感器形成。在一些实施例中,热感测经由IR非接触方法完成。IR传感器可以查看由旋转培育器环发射的IR范围并且将其转化为温度。IR传感器可以放置在静态基座上,从而允许传感器信号硬布线到温度控制器,而无需中间滑环。

[0022] 将加热器放置成与旋转培育器环直接热接触、而非通过加热静态基部的优点可以包括以下。形成简化热传递路径,其避免基部和旋转环之间的空气间隙。通过使基部从热控制回路解耦来消除对加热基部的需要。这可以允许不同材料选择(例如,模制塑料、而非铝)并且设计静态基部。此外,由于无需加热基部,因此可以使用消耗较少功率的较低功率密度的加热器。通常,培育系统将因加热器靠近温度传感器的直接接触而更快地达到规定温度。当较冷样本放置到培育环中的比色皿中时,这还确保比色皿更快地升温。通过将热控制器直接放置在旋转环中,可以使用更紧凑和不那么复杂的控制模块,而无需额外布线。培育环可以被组装成独立的物体,其中唯一的电气接口是滑环,从而降低静态基部的电气复杂性。

[0023] 图1是示例性培育环10和静态基部12的透视图。所述静态基部包括用于安装到免疫分析仪系统的凸缘13。马达14(例如,步进马达)驱动培育环10,其位于静态基部12的顶部上、在所述基部的环形凹部18中。培育环10包括由机加工或模制铝制成的主体20,其在培育环的内圆周周围具有多个开口槽22。槽22被设计成连接矩形比色皿。这些比色皿由无菌塑料材料制成并且是一次性的。在一些实施例中,所使用的槽仅在顶部处开口并且可以具有任何合适形状。马达14移动齿轮24,齿轮24连接培育环上的周向环齿轮以移动所述环来随机接近比色皿。移液管然后可以接近经由马达移动到环中的某一位置的比色皿。图1(以及其它图)中的系统通常放置在封装件的内部以有助于热稳定性。加热元件30包卷在培育环主体的圆周的外侧周围。热控制器与多个热敏电阻一起附连到培育环的下侧,所述多个热敏电阻与每一环的主体热接触地按相等间隔放置在培育环周围。在此视图中,多个电滑环被遮蔽,其用于向培育环中的热控制器提供功率、接地和配置信号。

[0024] 图2是培育系统40的替代实施例的顶视图。在此实施例中,提供一对培育环42和44。较大半径培育环42和较小半径培育环44被同心地提供。这以大致相同的占用面积大约使培育系统的容量翻倍。与图1中所示的系统一样,静态基部46具有用于允许其安装在免疫分析仪中(例如,经由凸缘48或适配器板)的装置。环齿轮50放置在外侧培育环42的主体的外侧上并且连接安装到静态基部46的步进马达的驱动齿轮52。环齿轮54还安装到内部培育环的主体的内侧圆周并且由安装到静态基部的单独的步进马达齿轮56驱动。这允许随机接近任一培育环,从而允许环旋转以便通过连接所述环的移液管中的各个站接近比色皿。每一环包括被配置成接受适当形状的比色皿的多个圆形槽。关于图1描述加热元件和热控制器放置在哪些培育环中的每一者上。

[0025] 图3是示例性培育系统的剖视图,其示出静态基部12和围绕所述静态基部旋转的培育环10之间的界面。所述静态基部包括培育环跨骑在其中的环形凹部18。环形球轴承58提供用于使培育环10在此凹部18内旋转的低摩擦装置。一对电滑环60也在此凹部内,其向培育环提供至少功率和接地信号。在所述环的外侧圆周上,柔性加热元件30大致包卷在整个圆周周围以提供均匀的加热。

[0026] 图4是图1中所示的实施例的剖视透视图。与图3中所示的示例一样,静态基部12包括培育环10跨骑在其中的环形件。球轴承58提供润滑并允许培育环的低摩擦旋转。在此示例中,三个电滑环60设置在所述凹部内以允许从免疫分析仪的其余部分或基部内的电路(包括管理整个系统并配置热控制器的处理器)提供配置、功率和接地信号。多个热敏电阻62安装到环10。此控制可以包括设定目标温度、设定PID值、设定阈值等等。示例性热控制器可以包括PID控制器或基于阈值的/开关控制器以将温度维持在给定范围内。在一些实施例中,PID控制是优选的,其基于电路或基于软件。

[0027] 图5是图2中所示的实施例的三维剖视图。在此实施例中,两个同心的培育环42和44跨骑在由静态基部46提供的多个唇缘64的顶上。这些唇缘充当轨道以允许两个环的受控旋转。静态基部46内的凹部允许比色皿的底部无障碍地通过。在两个环之间间隔开的轨道66上的多个电滑环60允许信号从基部内的电路传递到每一环内的热控制器。加热元件30放置在每一相应环的主体的内圆周和外圆周上。多个热敏电阻62安装到每一环。在此所示出的实施例中,控制板70安装到基部的下侧,其包括用于连接到免疫分析仪的其余部分的通信接口、马达控制器和用于调节培育环的温度的热控制器72。在一些实施例中,热控制器72

直接安装到每一培育环42和44的主体并且经由电滑环与板70通信。

[0028] 用于向免疫分析仪内的培育器系统提供热控制的示例性方法包括提供至少一个培育环,所述培育环具有放置在所述环的圆周周围的加热元件。控制器设置在所述环内用于通过加热元件的选择性激活来调节所述环的温度。功率和信号经由电滑环从静态基部提供到控制器。在一些实施例中,无线地提供用于配置控制器的信号。温度控制器被配置成感测所述培育环的至少一预先确定的温度设定点。温度控制器然后监测热敏电阻或也热安装到所述环的其它温度传感器中的一者或更多者。温度控制器将这些热读数(例如这些读数的平均值)提供到控制电路以提供反馈信号。例如,将热敏电阻值的平均值提供到电位、积分和差分电路(或者用软件虚拟化),并且将这些电路的输出的加权和作为控制信号提供到驱动加热元件的输出。这提供PID控制。然后将控制信号提供到加热元件以提供根据需要加热加热元件的电流。此控制回路通过基于温度传感器读数不断调整到加热元件的输出来继续调节温度。

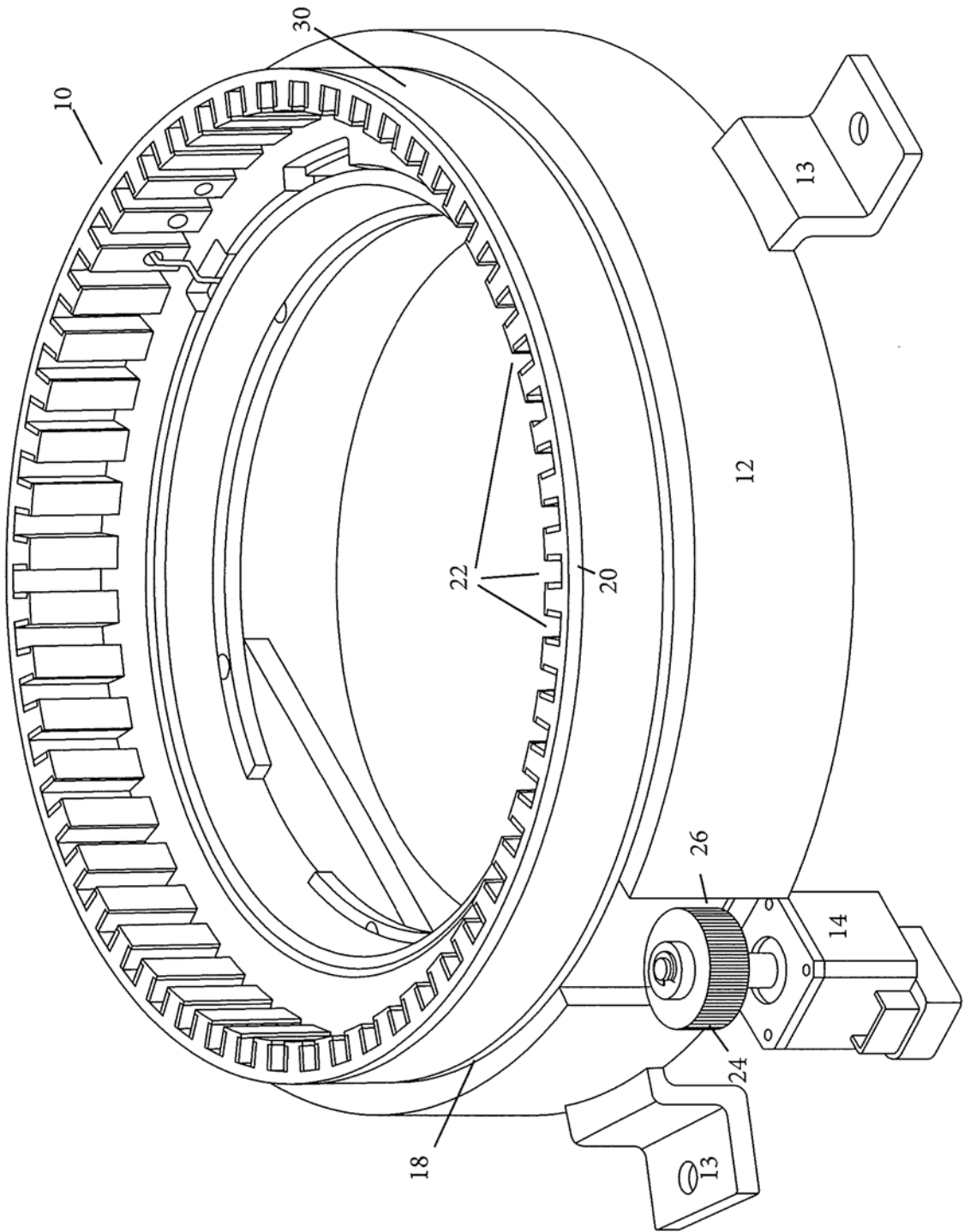


图 1

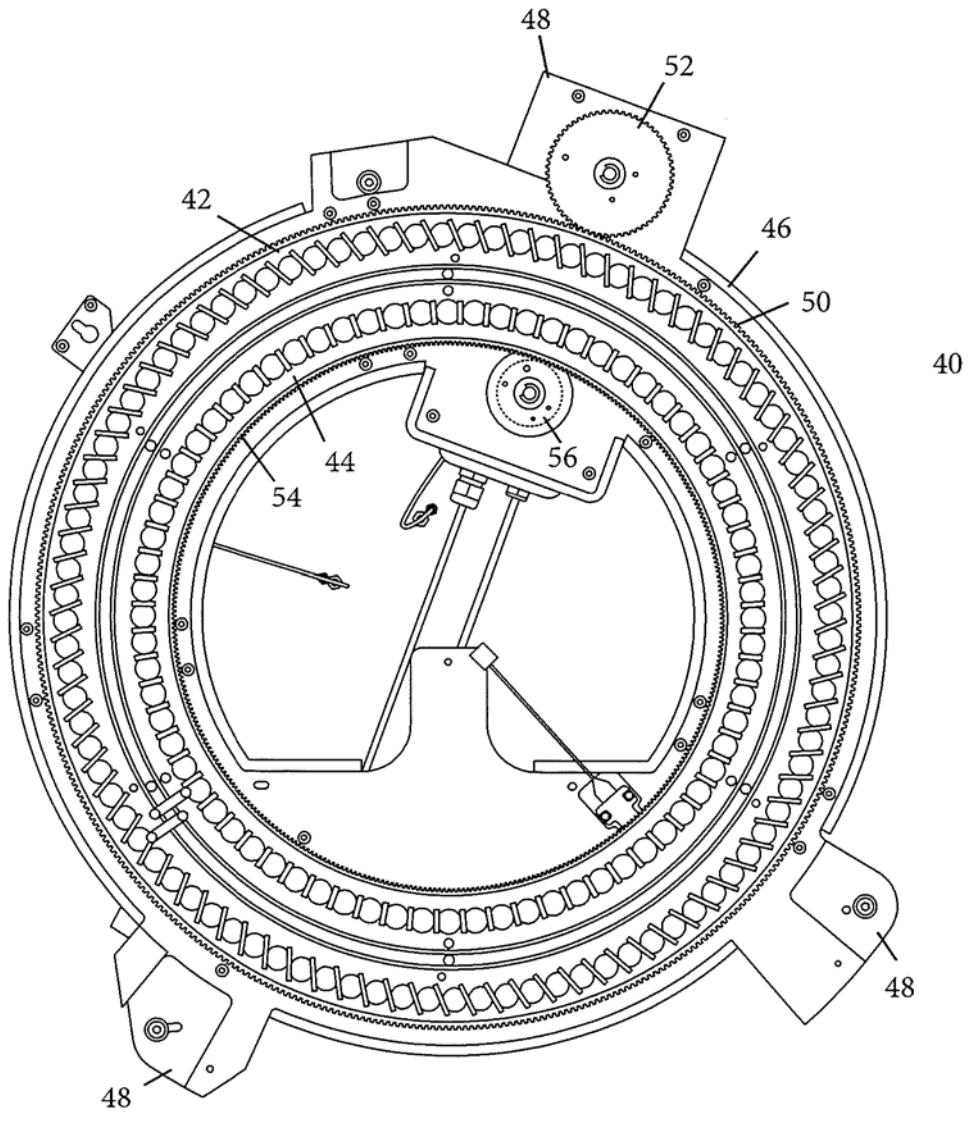


图 2

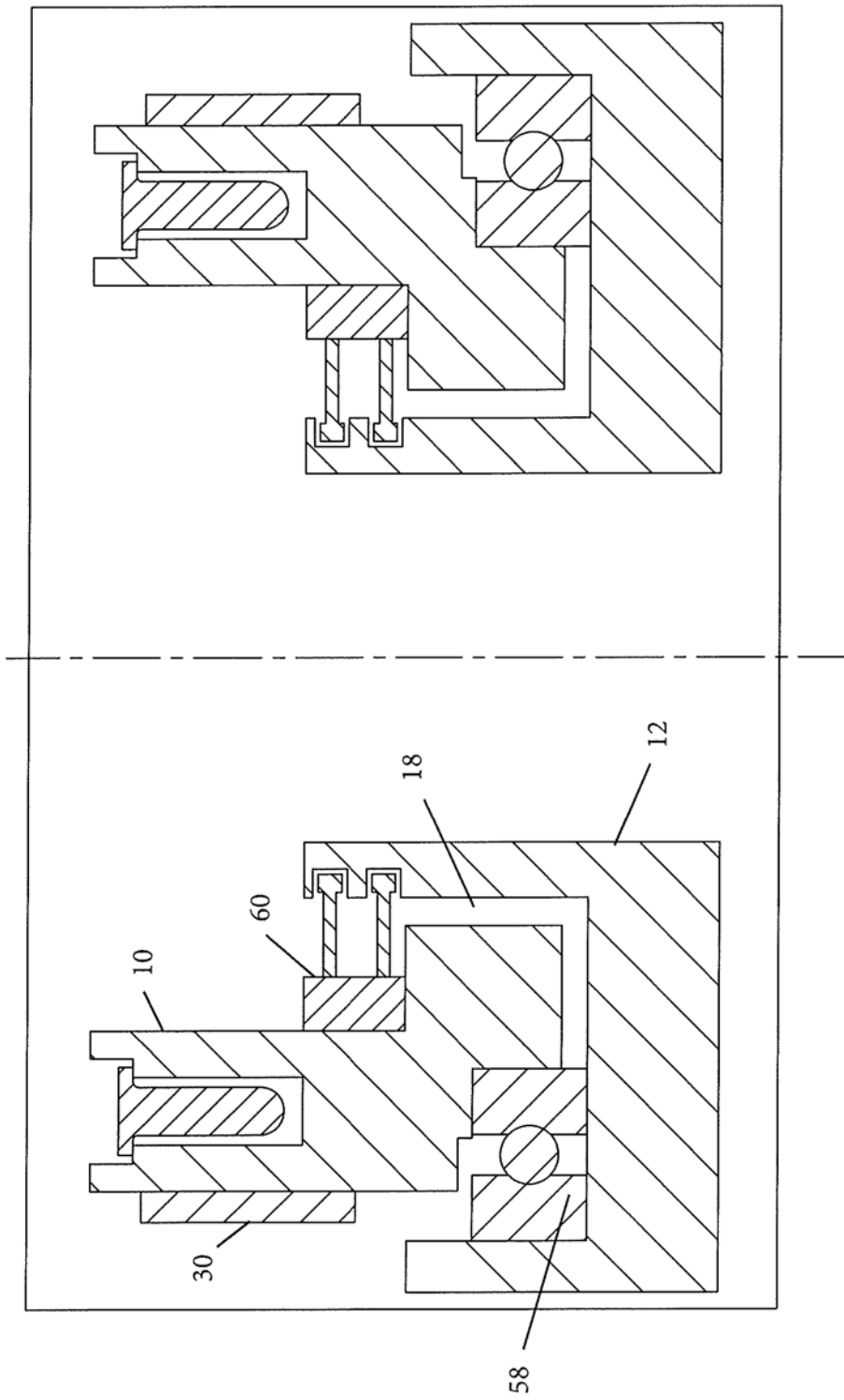


图 3

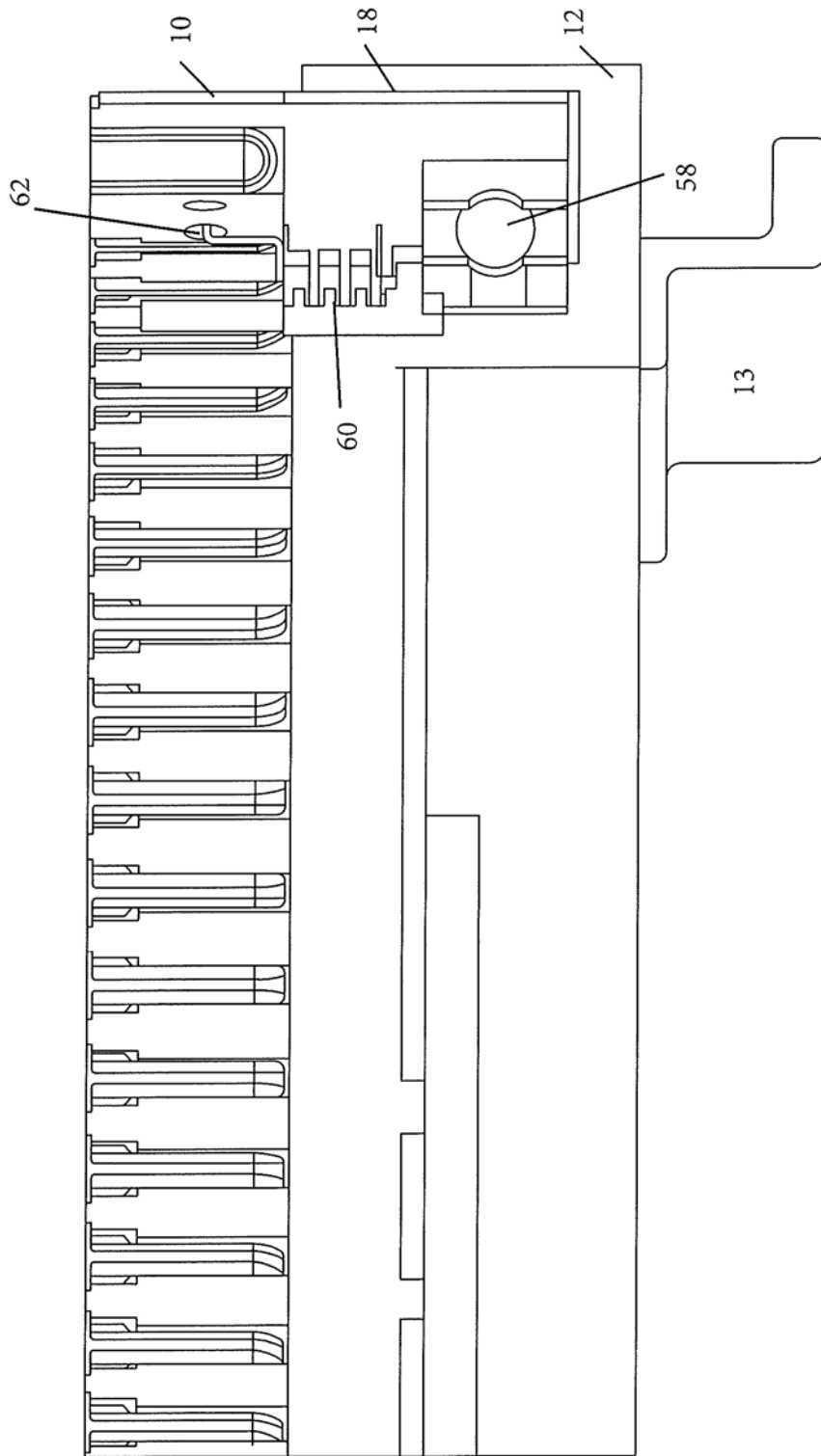


图 4

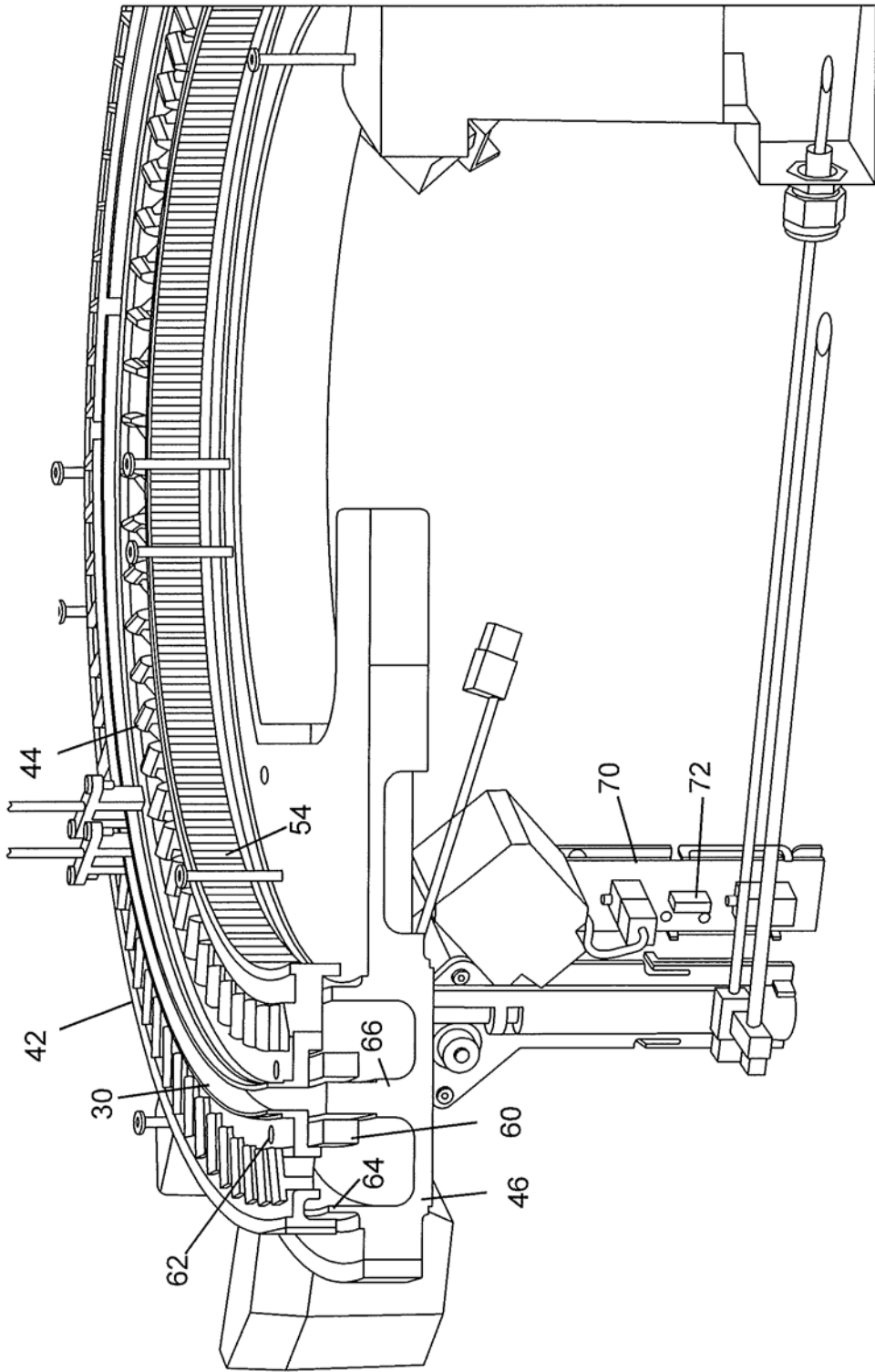


图 5

专利名称(译)	用于诊断分析仪中的培育系统的热控制的系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN110383035A</a>	公开(公告)日	2019-10-25
申请号	CN201880018505.7	申请日	2018-02-20
发明人	A.伊斯迈尔 E.盖罗尔施泰因		
IPC分类号	G01N1/44 G01N33/53 G01N35/02 G01N35/04		
CPC分类号	B01L7/00 B01L9/06 B01L2300/0803 B01L2300/123 B01L2300/1827 G01N35/04 G01N2035/00356 G01N2035/00376 G01N2035/0439 G01N33/53 G01N35/021 H04L1/1671		
代理人(译)	任霄 王丽辉		
优先权	62/472472 2017-03-16 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

一种用于体外诊断分析仪中的培育系统，其利用固定基部和保持反应比色皿的可旋转环。通过将加热元件直接安装到所述可旋转环并且使用温度控制器和热传感器检测所述环的温度来控制所述温度以便提供热调节，所述温度控制器和热传感器中的任一者可以安装到所述环。

