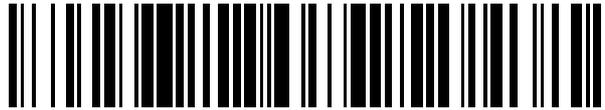


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 364**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**G01N 33/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08103526 .3**

96 Fecha de presentación: **14.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **1987765**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Oxímetro**

30 Prioridad:

**03.05.2007 EP 07450085**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**10.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**10.12.2012**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE 124  
4002 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**STIMPFL, PETER;  
HUEMER, HERFRIED;  
STROHMEIER, MANFRED y  
UNTERSBERGER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 392 364 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).

## DESCRIPCION

## Oxímetro

5 La invención se refiere a un oxímetro para la determinación espectrofotométrica in vitro de derivados de la hemoglobina y, como mínimo, otro analito de una muestra, preferentemente una muestra de sangre hemolizada, con una única fuente de luz, la cual emite una radiación de medición, presentando una cámara de muestra, por ejemplo, una cubeta de medición para recibir la muestra, un dispositivo de detección que recibe un espectro de la radiación de medición después de su interacción con la muestra y un dispositivo de evaluación conectado posteriormente al dispositivo de detección el cual, en base al espectro recibido con el dispositivo de detección, determina los derivados de la hemoglobina y, como mínimo, un analito adicional.

15 Los oxímetros que actualmente se encuentran en el mercado presentan principalmente lámparas de incandescencia como fuentes de luz. En la publicación "Technical Aspects of Bilirubin Determination in Whole Blood" ("Aspectos técnicos de la determinación de bilirrubina de sangre entera"); de HALLEMANN y otros; Point of Care Volumen 4, número 1, Marzo 2005 se describe un módulo de oxímetro de un analizador de gases en sangre (Analizador de gas en sangre OMNI ("OMNI Blood Gas Analyzer")), en el cual se evalúa además de derivados de hemoglobina, también la bilirrubina como analito espectroscópico adicional. Como fuente de luz se utiliza una lámpara de halógeno con espectro amplio.

20 Se conoce por el documento JP 2004-108781 un espectroscopio en el que la luz emitida por un LED de luz blanca es desconectada en sus componentes espectrales antes de la radiación de una muestra, mediante dos retículas de difracción, siendo radiada sobre la muestra a través de una ranura de proyección, para determinar, por ejemplo, un analito en la muestra. Se conocen también variantes con una geometría de transmisión y variantes con una geometría de reflexión, de manera que la intensidad transmitido o bien reflejada, son medidas una después de otra para cada longitud de onda. Es un inconveniente de este espectroscopio conocido, la evaluación muy engorrosa en cuanto a tiempo necesario de un espectro con ayuda de las dos retículas de difracción, las cuales descomponen la luz de medición en sus componentes espectrales.

30 Por el documento US 2005/0154277 A1 se conoce un espectroscopio miniaturizado "in vivo", que puede evaluar dentro del cuerpo, por ejemplo, hemorragias en el tracto gastrointestinal mediante el análisis espectral de los derivados de la hemoglobina eventualmente existentes. Como fuente de luz, se pueden utilizar entre otros elementos LED.

35 Además, por el documento US 2005/0267346 A1 se conoce un oxímetro no invasivo mediante el cual se proyecta luz a un tejido bien irrigado por la sangre en la yema del dedo o en el lóbulo de la oreja, de manera que en base a la absorción por la sangre de una luz pasante o en el procedimiento de reflexión se llevan a cabo conclusiones sobre la composición de la sangre (saturación de oxígeno). Como fuente de luz se puede utilizar un LED de luz blanca, de manera que, no obstante, antes de la radiación, en el tejido se deben utilizar un filtro o una retícula de difracción para radiar a los tejidos solamente longitudes de onda definidas.

45 Por el documento US 6.262.798 B1 se conoce un procedimiento de oximetría para la realización de mediciones en sangre no hemolizada. En este procedimiento de medición, se radian, una después de otra, múltiples longitudes de onda monocromáticas definidas en la muestra, de manera que se utilizan disposiciones de LED de varios colores distintos o lámparas de color blanco de tipo conocido anteriormente, de los cuales se puede radiar mediante un monocromatizador zonas de longitud definidas, separadas por filtrado, las cuales se pueden aplicar a la muestra.

50 En la publicación "Blood gases and oximetry: calibration-free new dry-Chemistry and optical technology for near-patient testing" ("Gases en sangre y oximetrías: nueva química en seco sin calibración y tecnología óptica para pruebas en pacientes"); Boalth y otros; Clinica Chimica Acta 307 (2001) 225-233 se da a conocer un sistema espectrofotométrico para oximetría in vitro, que funciona mediante un LED de luz blanca como fuente de luz. Para la determinación de los derivados de la hemoglobina, se evalúa en este caso el rango de longitudes de onda de 470-670 nm mediante un dispositivo CCD lineal de 128 canales y se tiene en cuenta para la evaluación. Este rango de longitudes de onda sobrepasa el rango de longitudes de onda normalmente utilizado para la determinación de los derivados de la hemoglobina, de manera que se hace posible la corrección de los derivados de la hemoglobina contra bilirrubina como sustancia de posible alteración que superpone las absorciones de la hemoglobina en zonas parciales. Este rango de longitudes de onda ampliado se utilizará solamente para la corrección de los derivados de la hemoglobina a determinar, pero no para la determinación de la bilirrubina como analito adicional.

60 Para la preparación de una luz policromática con elementos LED, se conocen los llamados LED de conversión de luminiscencia, los cuales muestran longitudes de ondas de emisión en forma de una o varias longitudes de onda que serán modificadas mediante capas de conversión de luminiscencia de manera tal que al final se radiará una luz policromática de banda ancha. Estas fuentes de luz se describen por ejemplo en el documento US 2005/0127385 A1. La luz policromática radiada se compone en este caso de una zona espectral de onda corta de las primeras longitudes de onda de emisión, la cual será radiada desde un chip LED como emisor primario y una zona espectral

de longitud de onda larga, la cual será emitida como emisor secundario de las capas de material colorante excitadas a través de la emisión primaria del LED como emisor secundario.

5 Además, el documento US 6.809.347 B2 describe un LED, emisor de luz blanca, el cual comprende un LED de luz azul o bien luz UV y una capa de luminóforo dispuesto por encima de aquel, que absorbe una parte de la luz azul o UV emitida por el LED, y finalmente emite luz en la zona espectral de onda larga, de manera que mediante la superposición se genere luz blanca, cuya composición espectral puede ser definida por modificación de la capa de luminóforo.

10 Finalmente, el documento EP 1 473 771 A1 describe una forma de construcción alternativa de un LED de luz blanca, el cual está compuesto de varias capas de LED, por lo menos parcialmente transparentes, emisores de luz, de diferentes longitudes de onda, que están dispuestas una encima de otra, de manera que en la dirección de la radiación se superponen las zonas individuales de longitud de onda de emisión y como suma se emite luz blanca. Los documentos WO 2005/084 527 y US 639 3 310 describen el sistema espectroscópico con fuentes de luz de banda ancha para la determinación de derivados de hemoglobina en la sangre.

15 Es objetivo de la invención el desarrollar un oxímetro para la determinación espectrofotométrica in vitro de derivados de la hemoglobina en una muestra preferentemente de tipo médico, de forma que se consigue un módulo de medición compacto, con el cual es posible una evaluación rápida de los espectros de medición, de manera que, a parte de los derivados de la hemoglobina, se deben evaluar otros analitos adicionales. Además, se debe garantizar la suficiente estabilidad (desviación reducida) y una larga vida útil de la fuente de luz. El oxímetro debe presentar características de fácil manejo por el usuario, poca complicación de mantenimiento a causa de la larga duración de las fuentes de luz y una elevada exactitud de los resultados de la medición.

20 Estos objetivos se consiguen de acuerdo con la invención, de manera que las fuentes de luz consisten en un LED policromático que emite en una zona espectral B para la determinación de los derivados de la hemoglobina, en el que los derivados de la hemoglobina muestran una absorción significativa y para la evaluación de, como mínimo, otros analitos emiten radiación de medición, como mínimo, en otra zona espectral A, en la cual el, como mínimo, un analito adicional presenta una absorción significativa. La radiación de medición debe ser absorbida en una magnitud significativa de modo tal que, por ejemplo, para un procedimiento de análisis de componentes múltiples, se disponga de valores de absorción suficientemente diferenciables de los derivados de la hemoglobina y de los otros analitos. Estas zonas espectrales apropiadas son, por ejemplo, para la determinación de derivados de la hemoglobina las zonas de 520-670 nm y para la determinación de bilirrubina la zona de 450-500 nm.

25 Bajo el concepto de LED policromático, se comprenderá esencialmente un LED de luz blanca, por ejemplo, del tipo de los documentos antes citados US 2005/0127358 A1, US 6.809.347 B2 ó EP 1 473 771 A1, cuya zona de longitudes de onda de emisión y desarrollo de la intensidad están adecuados a las características de absorción de los derivados de la hemoglobina a determinar y en caso deseado se ampliarán para determinar un analito adicional.

30 De acuerdo con una primera variante de la invención, la fuente de luz de medición puede ser un LED de conversión luminiscente que comprende, como mínimo, un emisor primario y, como mínimo, un emisor secundario, de manera que el emisor primario emite radiación de medición en la zona espectral A, y el emisor secundario emite en la zona espectral B.

35 En una solución de este tipo, que es preferente, que se basa en un LED de conversión de luminiscencia, se ajusta el desarrollo espectral (intensidad de la luz con dependencia de la longitud de la onda), según el tipo, número y cantidad del fósforo utilizado, así como mediante la elección adecuada de la longitud de onda de excitación (tipo y número de los emisores primarios) y se adecuan de manera óptima a los analitos de la muestra a determinar. Esta forma constructiva de una fuente luminosa tiene contra las fuentes de luz convencionales el aspecto positivo adicional que la luz a emitir presenta sobre la superficie de salida utilizada para la medición de la fuente de luz o bien sobre la zona de ángulo de emisión utilizado para la medición de la fuente de luz un espectro esencialmente homogéneo. Estas características de emisión son significativas en especial para la reducción de la sensibilidad a la tolerancia con respecto al posicionado de los componentes ópticos del sistema de medición del oxímetro. En este caso, es ventajosa en especial la magnitud de la superficie que emite un LED, en comparación con el de una lámpara de alógeno convencional, que posibilita un direccionamiento tolerante al máximo de los errores del sistema óptico del oxímetro.

40 De acuerdo con una segunda variante de la invención, la fuente de luz contiene varias capas emisoras de luz con diferentes espectros de emisión, de manera que, como mínimo, una de las capas emisoras de luz emite radiación de medición en la zona espectral A y, como mínimo, otra de las capas emisoras de luz emite radiación de medición en una zona espectral B, de manera que las capas emisoras de luz están dispuestas dentro de la fuente de luz, una con respecto a la otra, de manera tal que la radiación de medición presenta sobre la superficie de salida utilizada para la medición de la fuente de luz o bien sobre la zona de ángulo de emisión utilizada para la medición de la fuente de luz un espectro esencialmente homogéneo.

65

De acuerdo con esta forma de realización, se pueden utilizar también capas emisoras de luz individuales o emisores individuales (SMD ó LED convencionales) para la generación de la radiación de medición, siempre que estas estén dispuestas en la proximidad espacial suficiente, de manera que en especial la radiación de medición utilizada para medición presente un espectro esencialmente homogéneo sobre la superficie de salida de la fuente de luz. El desarrollo espectral puede ser ajustado por el tipo, número y parámetros funcionales de las capas emisoras individuales o emisor individual. Bajo el concepto de suficiente proximidad espacial se tiene que comprender que, cuando se emite esta fuente de luz a través de la muestra en una unidad de detección, el posicionado de los componentes ópticos es poco sensible con respecto a las tolerancias geométricas. De esta manera, varía solamente de modo poco sustancial, tanto la intensidad como también el espectro de la luz detectada e incluso en desviaciones con respecto al posicionado ideal (por ejemplo, posición teórica de los componentes ópticos a lo largo del eje óptico) de los componentes ópticos relevantes. Efectos positivos de ello, es un sistema óptico más robusto con respecto a los desajustes y con menor sensibilidad a los desajustes.

La solución, de acuerdo con la invención, comprende, por lo tanto, de forma conjunta, un LED policromático para la determinación espectrométrica de todos los derivados de la hemoglobina, y como mínimo, otra sustancia adicional. Estas otras sustancias adicionales presentan en este caso también una absorción luminosa por fuera de la zona de absorción de los derivados de la hemoglobina, la cual se puede utilizar para su determinación espectrométrica.

Un ejemplo de un analito de este tipo es la bilirrubina que, por ejemplo, a causa de su absorción en la zona de longitudes de onda de 450 - 500 nm (corresponde a la zona espectral A de la radiación de medición) puede ser determinada.

Una zona espectral apropiada para la determinación de derivados de la hemoglobina es en especial la zona de longitudes de onda de 520- 670 nm (corresponde a la zona espectral B de la radiación de medición).

De acuerdo con una variante, la fuente de luz presenta varias capas emisoras de luz con diferentes espectros de emisión, cuyas capas son, por lo menos parcialmente, transparentes y dispuestas de forma apilada una encima de la otra, de manera que por la superposición de la radiación de emisión de las capas emisoras de luz individuales se genera una radiación global en la dirección de emisión, que presenta sobre la superficie de salida de la fuente de luz una distribución espectral esencialmente homogénea.

De acuerdo con otra variante, la fuente de luz puede contener varias zonas emisoras de luz o emisores individuales con diferentes espectros de emisión, los cuales están dispuestos con tanta proximidad entre sí, de manera que por la superposición de la radiación de emisión de las zonas individuales emisoras de luz o emisores individuales se genera una radiación global en la dirección de emisión, que presenta sobre la superficie de salida de la fuente de luz una distribución espectral esencialmente homogénea.

El espectro de emisión de una fuente de luz de este tipo genera un espectro sumativo y se aplica de forma aditiva a los espectros de emisión individuales de las correspondientes capas emisoras de luz, de manera que, según el posicionado de las capas individuales emisoras de luz y/o la existencia de capas en las que se debilita la luz dentro de la fuente de luz de medición, se pueden modificar los correspondientes espectros de emisión de las capas individuales emisoras de luz antes de la salida de la fuente de luz.

La luz emitida por la fuente de luz debe presentar sobre la superficie de salida utilizada para la medición de la fuente de luz de medición o bien sobre el ángulo de radiación utilizado en la fuente de luz de medición, un espectro esencialmente homogéneo. Debajo de la superficie de salida utilizada para la medición de la fuente de luz o bien de la zona de ángulo de radiación de la fuente de luz se debe comprender en especial la zona de la superficie de salida de la fuente de luz de medición que será radiada por el sistema óptico del oxímetro en la muestra, y finalmente será proyectada en la dirección de detección. Especialmente, en esta zona, la radiación de medición emitida debe presentar una composición espectral homogénea en grado máximo. Bajo el término composición espectral homogénea sobre una superficie se comprenderá que en todos los lugares dentro de esta superficie se emitirá luz, la cual presenta, con independencia del punto exacto de emisión siempre una misma composición espectral (igual rango de longitudes de onda de emisión e igual intensidad de la radiación emitida).

La luz emitida por la fuente de luz de medición será radiada en la cámara de muestra que contiene la muestra a investigar. En ella interacciona la luz radiada con las sustancias contenidas en la muestra, de manera tal que según el tipo y concentración de las sustancias contenidas (en especial, las sustancias a analizar) la composición espectral de la luz emitida por la fuente de luz se modificará. Esto tiene lugar esencialmente por las absorciones específicas de las sustancias de la luz emitida por la fuente de luz de medición determinados rangos de longitudes de onda. La captación del espectro modificado por la interacción de la muestra de la radiación de luz de medición tiene lugar mediante un correspondiente dispositivo de detección. Ello puede tener lugar mediante disposiciones de óptica de reflexión como también con disposiciones según el procedimiento de luz pasante. En ambas disposiciones, es ventajoso que mediante el dispositivo de detección, eventualmente, de forma conjunta con un dispositivo de evaluación dispuesto posteriormente, se pueda captar un espectro de la luz modificada por la interacción de la muestra específica de la fuente de luz en una etapa de medición, mediante cuya evaluación se puede determinar tanto los derivados de hemoglobina individuales como también, como mínimo, otro analito adicional. La captación de

este espectro tiene lugar preferentemente de forma simultánea mediante un conjunto de detectores. No obstante, son también posibles formas de realización en las que la captación del espectro tiene lugar secuencialmente. En ambas formas de realización, se dispone como resultado de la detección un único espectro a evaluar.

5 Este espectro captado por el dispositivo de detección será evaluado por un dispositivo de evaluación dispuesto posteriormente de manera tal que se pueden determinar los derivados de la hemoglobina y el, como mínimo, otro analito adicional. Para ello, el experto conoce diferentes métodos, tales como, por ejemplo, el procedimiento de los componentes múltiples.

10 La característica de emisión geométrica de la fuente de luz de medición puede ser modificada ventajosamente y de manera adicional mediante capas de difusor que dispersan la luz para la homogeneización de la luz de emisión radiada. Estos elementos difusores pueden ser dispuestos, tanto en el interior de la fuente de luz de medición como componentes integrales de éstas, como también fuera de la fuente de luz de emisión como elementos ópticos separados en la trayectoria óptica.

15 La disposición, según la invención, de la fuente de luz de medición facilita una previsión ventajosa para la adecuación espectral de la radiación de medición con respecto a la optimización de la relación señal/ruido en la totalidad del rango espectral, teniendo en cuenta la absorción del analito, así como las falsas iluminaciones dependientes de la longitud de onda en la unidad de detección mediante la elección precisa del tipo, número y cantidad de emisores primarios y secundarios.

20 El oxímetro puede presentar otros componentes ópticos, tales como filtro, conductor de luz, lentes, conductores de haz, elementos difusores, etc. para la transmisión y guiado de la radiación de medición de la fuente de luz de medición hacia la cámara de la muestra y/o de la cámara de la muestra al dispositivo de detección.

25 En especial, se prevé que la dirección de detección esté constituida por un policromador y una unidad de detección de canales múltiples conectada posteriormente, por ejemplo, un conjunto de detectores que captan simultáneamente todas las longitudes de onda de medición. De esta manera, se consiguen importantes ventajas en comparación con una medición secuencial, tal como, por ejemplo, ocurre en el documento anteriormente citado JP 2004-108781, de manera que ante todo se debe destacar el tiempo de medición sustancialmente más corto y la supresión de piezas mecánicas móviles (retículas de difracción, etc.).

35 Además, se pueden utilizar filtros u otros medios de absorción óptica para la adecuación espectral adicional del espectro entre la fuente de luz de medición y la cámara de la muestra, y/o entre la cámara de la muestra y el dispositivo de detección. Por ejemplo, para evitar falsa luz en la unidad de detección y minimizar el desarrollo de calor en la muestra y/o el sistema óptico del oxímetro, ciertas zonas de longitud de onda analíticamente menos relevantes de la luz emitida por la fuente de luz de medición se pueden separar por filtrado, por lo menos parcialmente. Estos elementos pueden estar constituidos tanto como componente integral de la fuente de luz de medición como componente óptico de conexión posterior de la fuente de luz de medición.

40 De manera ventajosa, las zonas espectrales utilizadas para la determinación de la hemoglobina y del, como mínimo, otro analito adicional, pueden ser separadas de la radiación de medición mediante una zona de menor intensidad, especialmente en el caso en el que el contenido informativo analítico relevante de la radiación es reducido en esta zona intermedia.

45 Bajo el término oxímetro en el sentido de la presente solicitud de patente, se comprenderá de manera general un espectrómetro con el que se pueden determinar, como mínimo, los diferentes tipos de derivados de la hemoglobina, especialmente los derivados de hemoglobina, oxihemoglobina (O<sub>2</sub>Hb), desoxihemoglobina (HHb), carboxihemoglobina (COHb) y metahemoglobina (MetHb), en base a sus diferentes características de absorción.

50 Resumen de las ventajas de los LED policromáticos, según la invención, en comparación con lámparas incandescentes convencionales:

- Mejor estabilidad (desviación más reducida);
- Dimensiones más reducidas;
- Emisión de calor más reducida;
- Pequeña intensidad IR (como consecuencia no hay necesidad de filtro IR);
- Vida útil en la zona de 100.000 horas (lámparas de alógeno típicas 5000 horas);
- Rendimiento superior con respecto a las lámparas incandescentes;
- Mayor generación de luz;
- Opción de funcionamiento a largo plazo a causa de su vida útil elevada;
- La intensidad puede ser ajustada por la corriente en una zona amplia;
- No hace falta ajuste mecánico de luz;
- Regulación de la intensidad mediante la temperatura del chip (sensor de temperatura o con sensor IR sin contactos);
- Posibilidad de adecuación espectral mediante la corriente de trabajo y el ángulo de radiación;

- Posibilidad de espectro específico de la utilización;

Resumen de las ventajas de los LED policromáticos de la invención con respecto a la utilización de LED convencionales (por ejemplo, diodos láser):

- 5
- Se puede observar, igual que en una lámpara de incandescencia como fuente de luz con distribución espectral homogénea, la totalidad de la superficie de salida. De esta manera, se puede constituir la óptica de reproducción de manera simple y económica;
  - Reducida sensibilidad a las tolerancias;
  - Mejor posibilidad de adecuación espectral;
  - Gestión de la temperatura más compacta y simple;
  - Evaluación simultánea de analitos adicionales, por ejemplo bilirrubina, conjuntamente con los parámetros de la hemoglobina;
- 10

15 El oxímetro objeto de la invención es adecuado ante todo para muestras médicas, que contienen componentes de la sangre, así como en caso deseado, otros analitos tales como, por ejemplo, bilirrubina. En este sentido, se deben considerar ante todo muestras de sangre, en especial sangre entera hemolizada.

20 Las variantes, según la invención, de la disposición de una fuente de luz de medición, pueden ser combinadas también entre sí de manera deseada. Así, por ejemplo, los espectros de emisión de capas emisoras de luz individuales pueden ser superpuestos de manera individual o conjunta con capas de luminóforos apropiadas, las cuales pueden ampliar el espectro de emisión primario de las capas de emisión de luz individuales en la zona de mayor longitud de onda. Además, se pueden añadir, por ejemplo, versiones de LED luminiscentes como otras capas emisoras de luz o como emisores individuales para ampliar la zona espectral de la luz de emisión y poder determinar de esta manera, por ejemplo, analitos adicionales.

25

La invención se explicará de manera detallada en base a dibujos y diagramas, en los que se muestra:

- 30 La figura 1, un oxímetro, según la invención, en una representación esquemática;  
 La figura 2, los coeficientes de extinción de los derivados de la hemoglobina O<sub>2</sub>Hb, HHb, COHb y MetHb, así como bilirrubina con dependencia de la longitud de onda en nm; y  
 Las figuras 3 a 6, los espectros de emisión de diferentes LED policromáticos.

35 La figura 1 muestra, en representación esquemática, la construcción, a título de ejemplo, de un oxímetro, según la invención. En el oxímetro se acoplan un LED policromático 1 como fuente de luz de medición, conjuntamente con otra fuente de luz 2 a través de un divisor de haz 3 y un sistema de lentes 4 directamente en la cámara de muestra 5, por ejemplo, una cubeta de medición con la muestra de sangre a analizar. En este ejemplo, se utilizará como la fuente de luz adicional 2 para la calibración de la longitud de onda del oxímetro.

40 El LED policromático 1, que radia el haz de medición en un rango espectral de 450 a 670 nm de anchura de banda en la cámara de muestra 5, estará termoestabilizado térmicamente mediante un elemento Peltier y un sensor de temperatura NTC. El LED policromático será regulado adicionalmente en cuanto a intensidad mediante un circuito de regulación con un fotodiodo 6. El sistema óptico está dispuesto de manera tal que ya no se hace necesario un ajuste del LED policromático 1 con respecto al eje óptico en base a la considerable superficie de salida de la fuente de luz de medición, así como el espectro de radiación esencialmente homogéneo sobre esta superficie de salida. De manera opcional, para la adecuación de la radiación de medición en el espectro deseado, se puede utilizar un filtro 7 entre la fuente de luz de medición 1 o bien el divisor de haz 3 y la cámara de la muestra 5. El dispositivo de detección, que está conectado mediante un divisor de haz 8 con la cubeta de medición 5, está constituido por un policromador 9, por ejemplo, un espectrómetro de retícula y una unidad de detección multicanal 10 conectada posteriormente, por ejemplo, un conjunto detector que capta simultáneamente todas las longitudes de onda de medición. En la figura 1, no se ha mostrado de manera explícita el dispositivo de evaluación conectado posteriormente al dispositivo de detección, el cual, con ayuda del espectro captado por el dispositivo de detección, determina los derivados de la hemoglobina y, como mínimo, otro analito adicional.

45

50

55 Las exigencias espectrales a la fuente de luz de medición 1 serán deducidas en esta utilización del espectrómetro o bien de los analitos a evaluar (derivados de hemoglobina y, como mínimo, otro analito). La evaluación de los derivados de la hemoglobina, así como de la bilirrubina como ejemplos de analitos adicionales, se basa en los coeficientes de extinción representados en la figura 2. Para la determinación espectrométrica de los analitos es necesaria una fuente de luz de medición 1 con valores de intensidad correspondientes dentro de dicha zona de longitudes de onda. Desde el punto de vista espectral, la fuente de luz de medición 1 de la aplicación debe presentar las siguientes propiedades correspondientes.

60

- Flancos descendentes en la zona de longitud de onda larga para la reducción de falsa luz en el detector.
  - Un máximo de intensidad en la zona espectral B del máximo de absorción de los derivados de hemoglobina (520 – 670 nm).
- 65

- Un máximo de intensidad o bien una intensidad suficiente para la medición (significativa) en la zona del espectro de longitud de onda corta (450 – 500 nm) para la evaluación de bilirrubina.
- Una disminución de la intensidad entre ambas zonas espectrales A y B.

5 Ejemplos:

Los ejemplos explicados a continuación se basan en un oxímetro, de acuerdo con la figura 1. Para ello se utilizó un espectrómetro de retícula 9 con una resolución de longitudes de onda de 1,5 nm y un sensor de filas 10 con un número de píxeles de 512 píxeles. La cubeta de medición 5 constituye un canal fluídico con una anchura de 1 mm y un grosor de capa de 100 µm. La medición espectral del LED policromático 1 se llevó a cabo en una cubeta de medición llena de aire. El acoplamiento de la radiación de medición del LED en la cubeta de medición 5 y posteriormente en el conductor de luz 8 tiene lugar mediante una lente 7 (factor de aumento, aproximadamente 1,6). El conductor de luz 8 está realizado como haz de fibras para poder construir, con un radio de curvatura reducido, el conductor de luz entre la cubeta de medición y el espectrómetro. El diámetro activo del conductor de luz en la entrada es de 0,7 mm. En la salida de luz, las fibras individuales se constituyen en forma de líneas de fibras y se constituye de esta manera simultáneamente el intersticio de entrada del espectrómetro. El fotodiodo 6 se utiliza para la regulación de la intensidad del LED 1. En este ejemplo, el LED 1 se combina conjuntamente con otra fuente de luz 2 (lámpara de incandescencia de neón) mediante un divisor del haz 3 para poder variar entre dos tipos de iluminación distintos (radiación de medición e radiación de calibración). Opcionalmente, se podría introducir en la construcción, tal como se ha explicado anteriormente, elementos de filtrado 7 para la adecuación espectral adicional de la fuente de luz de medición 1.

Ejemplo 1:

25 En base al dispositivo de medición anteriormente explicado, se utilizó un LED de luz blanca de tipo comercial de la firma Seoul Semiconductor (Type: N32180 400 mA 3,5 V). El espectro de banda ancha (ver figura 3) permitió la captación técnica de medición de los derivados de la hemoglobina y bilirrubina. La relación entre la intensidad de excitación e intensidad de luminiscencia, así como de la disminución de intensidad en 600 nm, son apropiados a la utilización.

Ejemplo 2:

35 En este ejemplo, se utilizó una luz blanca LED de la firma Luxeon (Type: LXHL 1 Watt) (ver espectro, según figura 4). Este LED permite de modo correspondiente la captación por técnica de medición de los derivados de la hemoglobina y bilirrubina, permitiendo de todas maneras, para la disminución de la luz falsa en el espectrómetro, la utilización de filtros adicionales en el rango de la onda larga. En la figura 4, se ha mostrado el espectro sin filtrado, así como con un filtro (BG38 de Schott, 2 mm). Esta fuente de luz es apropiada a la utilización, en especial en combinación con un filtro del tipo mencionado.

Ejemplo 3:

40 Como variante preferente, se utiliza un LED policromático con dos fósforos y una temperatura de coloración de 4000°K. El espectro requerido se alcanza mediante un chip LED con la longitud de onda dominante de 460-462,5 nm, combinado con dos luminóforos (fósforo 1: verde, coordenadas CIE:  $x = 0,195 \pm 0,004$  y  $y = 0,651 \pm 0,004$  y fósforo 2: naranja, coordenadas CIE:  $x = 0,450 \pm 0,002$  y  $y = 0,537 \pm 0,002$ ). Este LED está preparado para una corriente de funcionamiento de 350 mA. En este ejemplo, la corriente de funcionamiento asciende a 100 mA. El espectro conseguido se ha mostrado en la figura 5 con los coeficientes de extinción de los analitos. Esta fuente de luz cumple todas las exigencias presentadas a la fuente de luz de medición (1). En este caso, no es necesaria una adecuación adicional del espectro con filtros.

50 La figura 6 muestra el espectro resultante de una conversión de luminiscencia de este tipo por LED en base a un ejemplo con dos luminóforos (510 nm y 590 nm) como emisor secundario, y un emisor primario que emite a 460 nm. En este caso, se combinan chips LED que emiten en color azul o también UV con sustancias colorantes luminiscentes. Estas sustancias colorantes están contenidas en una pasta que es aplicada sobre el chip LED. La luz azul de onda corta y, por lo tanto, rica en energía, excita la sustancia o sustancias colorantes para que generen luz. En este caso, se facilita una luz de onda larga pobre en energía. Puesto que no se transforma la totalidad de la luz azul, la mezcla resultante de aditivos de colores espectrales (ver espectro resultante, según una línea más aplanada) facilita una luz policromática con un primer máximo espectral de banda estrecha en la zona espectral A de 460 nm aproximadamente, y un segundo máximo espectral de banda ancha en la zona espectral B de 510 – 590 nm. Estas dos zonas espectrales están separadas por un mínimo espectral en la zona de 485 nm aproximadamente. En este caso, es especialmente ventajoso que por la radiación de emisión de banda estrecha del emisor primario, se obtenga una zona de longitud de onda de medición de onda corta para la determinación de la bilirrubina en base a su máximo de absorción en 460 nm aproximadamente, y por la radiación de emisión de banda ancha del emisor secundario se dispone de una zona más ancha de longitud de onda más larga, en la que todos los derivados de la hemoglobina a determinar absorben de modo significativo y muestran máximos de absorción.

El espectro de estos LED policromáticos de conversión luminiscente se puede ajustar de manera específica a otros analitos a determinar, de acuerdo con la invención, mediante la elección del emisor primario (chip LED que emite en la zona espectral A) y la elección y combinación de diferentes luminóforos (emisor secundario que emite en la zona espectral B).

**REIVINDICACIONES**

1. Oxímetro para la determinación espectrofotométrica in vitro de derivados de la hemoglobina y, como mínimo, bilirrubina de una muestra, que comprende una única fuente de luz de medición (1), la cual emite una radiación de medición, con una cámara de muestra (5), un dispositivo de detección (9, 10), que recibe un espectro de la radiación de medición después de su interacción con la muestra, y un dispositivo de evaluación conectado posteriormente al dispositivo de detección el cual, en base al espectro recibido por el dispositivo de detección, determina los derivados de la hemoglobina y, como mínimo, bilirrubina, caracterizado porque la fuente de luz de medición (1) es un LED policromático el cual, para la determinación de los derivados de la hemoglobina emite una radiación de medición, como mínimo, en una zona del espectro B, en la que los derivados de la hemoglobina presentan una absorción significativa y que para la detección de la bilirrubina emite una radiación de medición, como mínimo en una zona espectral adicional A, en la cual la bilirrubina muestra una absorción significativa, de manera que la zona espectral A y la zona espectral B de la radiación de medición están separadas por una zona de menor intensidad.
2. Oxímetro, según la reivindicación 1, caracterizado porque la fuente de luz de medición (1) es un LED de conversión luminiscente, que contiene, como mínimo, un emisor primario y un emisor secundario, de manera que el emisor primario emite radiación de medición en la zona espectral A y el emisor secundario en la zona espectral B.
3. Oxímetro, según la reivindicación 1, caracterizado porque la fuente de luz de medición (1) contiene varias capas emisoras de luz con diferentes espectros de emisión, de manera que, como mínimo, una de las capas de emisión de luz emite radiación de medición en la zona espectral A y, como mínimo, otra de las capas de emisión de luz emite radiación de medición en una zona espectral B, y de manera que las capas emisoras de luz están dispuestas dentro de la fuente de emisión de luz (1) de forma tal que la radiación de medición presenta un espectro esencialmente homogéneo sobre la superficie de salida utilizada para la medición de la fuente de luz de medición (1) o bien sobre la zona de ángulo de emisión de la fuente de luz de medición (1), utilizada para la medición.
4. Oxímetro, según la reivindicación 3, caracterizado porque la fuente de luz de medición (1) contiene varias capas emisoras de luz con diferentes espectros de emisión, cuyas capas son, como mínimo parcialmente, transparentes y dispuestas de forma apilada, una encima de la otra.
5. Oxímetro, según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la zona espectral A de la radiación de medición se encuentra en la zona de 450-500 nm.
6. Oxímetro, según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la zona espectral B de la radiación de medición se encuentra en la zona de 520-670 nm.
7. Oxímetro, según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se dispone de otros componentes ópticos (3, 4, 7, 8) para la transmisión de la radiación de medición de la fuente de luz de medición (1) a la cámara de muestra (5) y/o de la cámara de muestra (5) al dispositivo de detección (9, 10).
8. Oxímetro, según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque para la adecuación espectral adicional de la radiación de medición se disponen elementos de filtro (7) entre la fuente de luz de medición (1) y la cámara de muestra (5) y/o entre la cámara de muestra (5) al dispositivo de detección (9, 10).
9. Oxímetro, según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el dispositivo de detección está compuesto por un policromador (9) y una unidad de detección de canales múltiples conectado posteriormente (10), por ejemplo, una disposición de detectores que capta simultáneamente todas las longitudes de onda de medición.
10. Procedimiento para la determinación espectrofotométrica in vitro de derivados de la hemoglobina y, como mínimo, bilirrubina en una muestra en el que la radiación de medición de una única fuente de luz de medición es radiada en la muestra y porque se recibe un espectro modificado por la interacción con la muestra, del cual se determinan los derivados de la hemoglobina y, como mínimo, la bilirrubina, caracterizado porque en la radiación de medición de la muestra se radia un LED policromático que, para la determinación de los derivados de la hemoglobina, emite una radiación de medición, como mínimo, en una zona espectral B de 520-670 nm y para la captación de la bilirrubina se emite radiación de medición, como mínimo, en otra zona espectral A de 450-500 nm, de manera que las zonas espectrales A y B de la radiación de medición están separadas por una zona de menor intensidad.
11. Procedimiento, según la reivindicación 10, caracterizado porque el registro del espectro modificado por interacción con la muestra tiene lugar simultáneamente mediante un conjunto de detectores.
12. Procedimiento, según la reivindicación 10, caracterizado porque la recepción del espectro modificado por interacción con la muestra tiene lugar de forma secuencial.

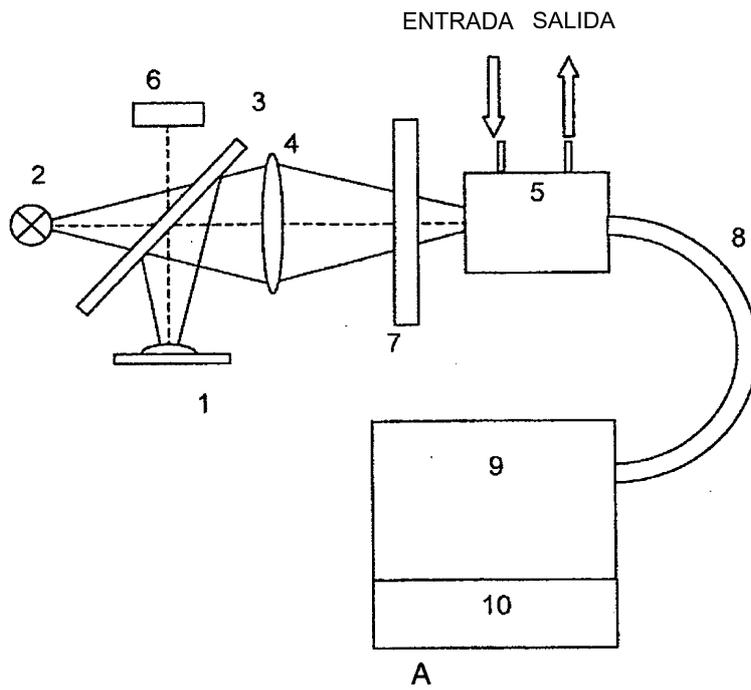


Fig. 1

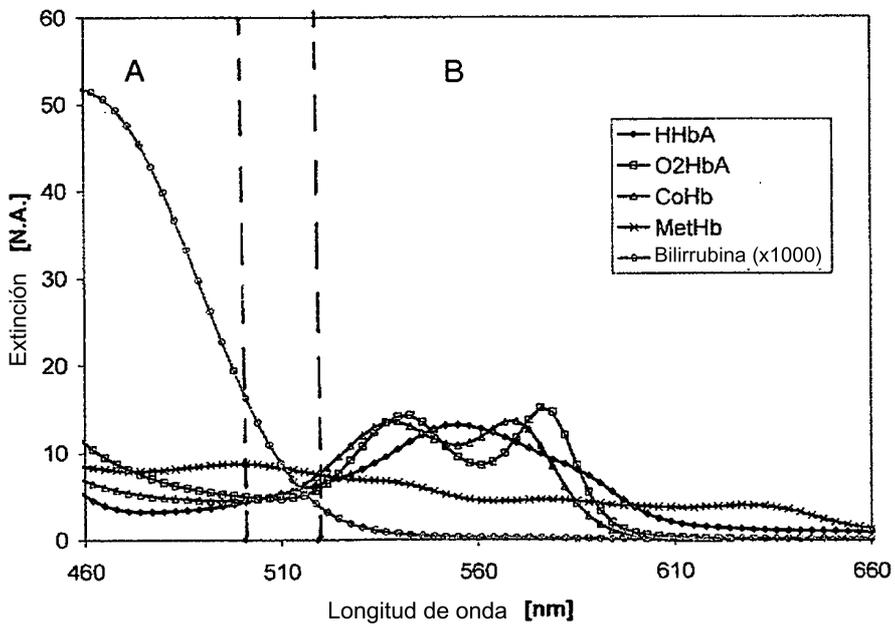


Fig. 2

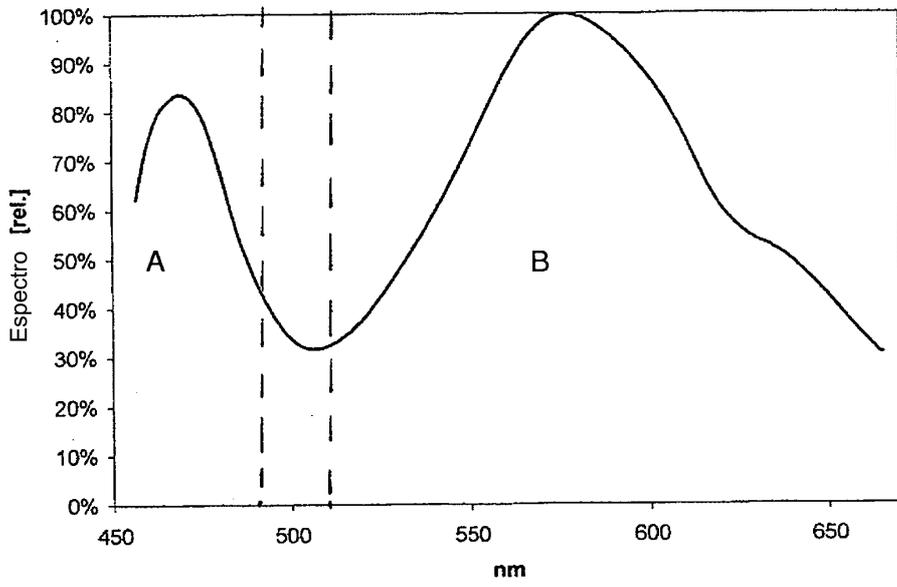


Fig. 3

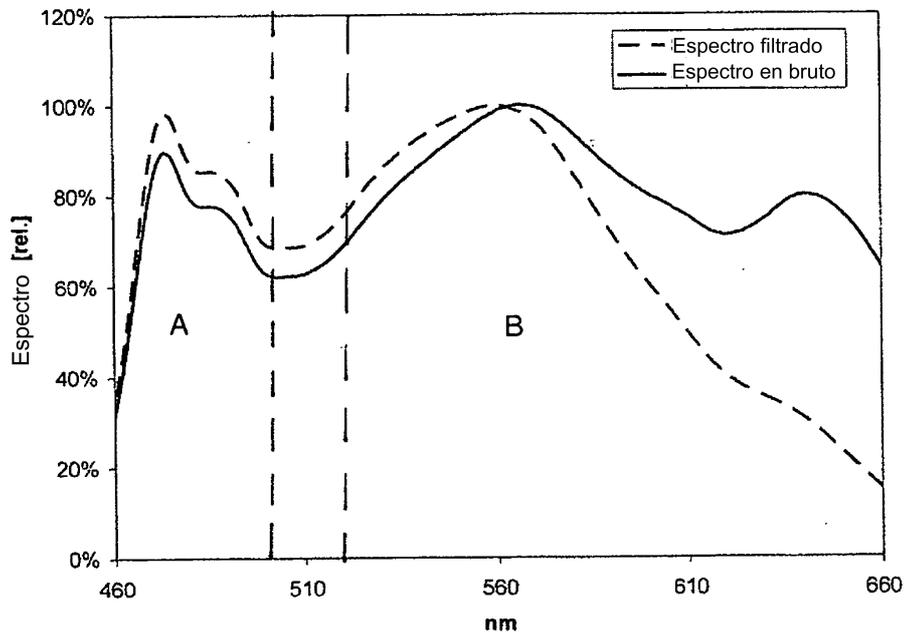


Fig. 4

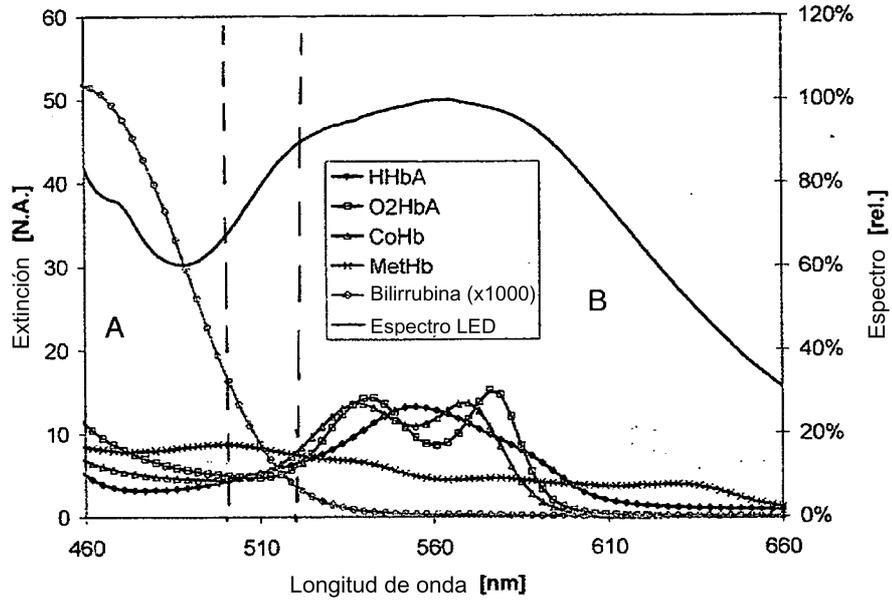


Fig. 5

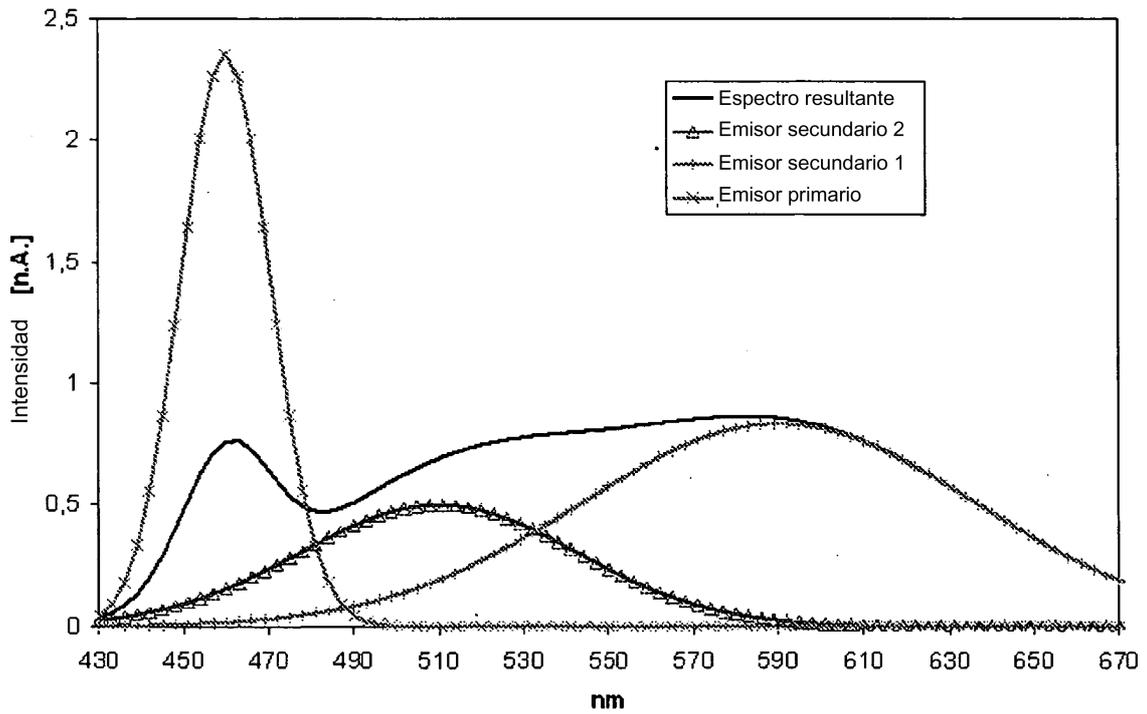


Fig. 6