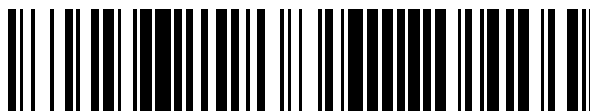


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 677**

51 Int. Cl.:

G01N 21/25 (2006.01)

G01N 21/27 (2006.01)

G01N 21/31 (2006.01)

G01N 21/47 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015** **E 15200769 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3182096**

54 Título: **Calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.08.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

HARBERS, RIK y
THOMANN, MARCEL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 778 677 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

Calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas

5 **Campo técnico**

Esta divulgación se refiere a los sistemas y procedimientos para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas.

10 **Antecedentes**

En los laboratorios actuales, los dispositivos de medición óptica para muestras biológicas pueden procesar una gran cantidad de muestras de manera automatizada o semiautomatizada. Esto podría incluir la medición de las propiedades ópticas de la muestra en una pluralidad de diferentes posiciones de medición o canales de medición y con un rendimiento comparativamente alto. Para proporcionar esta funcionalidad, un dispositivo de medición óptica puede incluir mecanismos bastante complejos para manipular y procesar muestras biológicas. La complejidad de los dispositivos de medición óptica automatizados o semiautomatizados puede dar lugar a una multitud de errores y cambios en la condición del dispositivo de medición durante su funcionamiento.

Por ejemplo, en algunas situaciones, las muestras biológicas que se van a analizar pueden estar contenidas en cubetas u otros recipientes. Estas cubetas u otros recipientes podrían resultar dañados (por ejemplo, agrietarse o romperse) en el transcurso de un procedimiento de manipulación automática. En otros escenarios, la luz usada en el procedimiento de análisis se puede guiar hacia y desde un canal o posición de medición mediante fibras ópticas. Las fibras se pueden mover o romper durante el funcionamiento del dispositivo de medición óptica. Todavía en otros ejemplos, objetos extraños podrían bloquear parcial o completamente un canal de medición.

En todos estos escenarios (y en muchas situaciones adicionales), se puede obstaculizar o incluso impedir una medición apropiada de las muestras biológicas. Esto puede tener múltiples consecuencias adversas. Por una parte, los errores podrían pasar desapercibidos y el dispositivo de medición óptica podría proporcionar resultados de medición erróneos. Por otra parte, el seguimiento rápido y la evitación de errores u otros cambios en el estado del dispositivo de medición óptica pueden requerir una cantidad sustancial de tiempo y recursos. Esto incrementa el coste de propiedad y el tiempo de inactividad del dispositivo de medición óptica.

La solicitud de EE. UU. publicada US 2013/0214177 A1 divulga factores de purgado del color durante la calibración de los canales de detección óptica de un aparato de procesamiento de muestras a través del procesamiento de una sustancia de calibración de purgado del color que incluye una pluralidad de fragmentos de diferentes tamaños replicados a partir de diferentes grupos de locus de ADN, en el que los fragmentos de un mismo grupo se marcan con un mismo tinte fluorescente y los fragmentos de diferentes grupos se marcan con diferentes tintes fluorescentes que tienen diferentes espectros de emisión, en el que los fragmentos de diferentes tamaños se procesan durante diferentes tiempos de adquisición.

La solicitud de EE. UU. publicada US 2015/0248524 A1 divulga un instrumento de PCR cuantitativa (qPCR) para el análisis combinado de la qPCR y la curva de fusión (curva de disociación y/o asociación), teniendo el instrumento al menos un canal óptico, comprendiendo el instrumento: una fuente de excitación de fluorescencia; un detector de fluorescencia que tiene una salida de señal; un amplificador electrónico de señales analógicas que tiene una entrada acoplada a dicha salida de señal del detector de fluorescencia; y un convertidor analógico a digital (ADC) que tiene una entrada analógica acoplada a una salida de dicho amplificador de señales analógicas; comprendiendo además un circuito de control automático de ganancia (AGC) cuantificado acoplado entre dicha salida de señal de dicho detector de fluorescencia y dicha entrada analógica de ADC, en el que dicho circuito de AGC se configura para aplicar un determinado valor de ganancia numérico a una señal de fluorescencia para dicha entrada analógica de dicho ADC; y un sistema para graduar una salida digital de dicho ADC en respuesta a dicho valor de ganancia numérico y para proporcionar una señal digital de nivel de fluorescencia desde dicha salida digital graduada.

El documento US 2013/0214177 A1 divulga un aparato de procesamiento de muestras para procesar una o más muestras transportadas por un portamuestras tal como una micromatriz. El aparato comprende un lector óptico que tiene una pluralidad de canales de detección óptica cuyas ganancias se corrigen durante el tiempo de ejecución obteniendo valores de detección que usan un dispositivo de monitorización de ganancia. Uno de los detectores se usa como detector de referencia y un determinante de proporción de ganancia determina una proporción de la ganancia de cada uno de los detectores con respecto a la ganancia del detector de referencia.

Sumario

En un primer aspecto general de la presente divulgación se describe un procedimiento para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas que tiene al menos un primer y un segundo canal de medición. El procedimiento incluye, entre mediciones de muestras biológicas en el segundo

canal de medición del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de actualización de los factores de referencia que incluye las etapas de obtener uno o más factores de referencia actuales para el segundo canal de medición, siendo cada factor de referencia indicativo de una relación entre las señales de medición en el primer y el segundo canal de medición del dispositivo de medición óptica, determinar una señal de detección del primer canal de medición, determinar una señal de detección del segundo canal de medición, calcular un factor de referencia actualizado para el segundo canal de medición basado en la primera y la segunda señal de detección, comparar el factor de referencia actualizado con al menos uno del uno o más factores de referencia actuales y, dependiendo del resultado de la comparación, almacenar el factor de referencia actualizado como un nuevo factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición o mantener el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición.

En un segundo aspecto general de la presente divulgación se describe un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas.

El dispositivo de medición óptica incluye un primer canal de medición, un segundo canal de medición, un detector configurado para recibir señales del primer y el segundo canal de medición y un controlador configurado para, entre mediciones de muestras biológicas en el segundo canal de medición del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de actualización de los factores de referencia que incluye las etapas de obtener uno o más factores de referencia actuales para el segundo canal de medición, siendo cada factor de referencia indicativo de una relación entre las señales de medición en el primer y el segundo canal de medición del dispositivo de medición óptica, determinar una señal de detección del primer canal de medición, determinar una señal de detección del segundo canal de medición, calcular un factor de referencia actualizado para el segundo canal de medición basado en la primera y la segunda señal de detección, comparar el factor de referencia actualizado con al menos uno del uno o más factores de referencia actuales y, dependiendo del resultado de la comparación, almacenar el factor de referencia actualizado como un nuevo factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición o mantener el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición.

El procedimiento del primer aspecto general de la presente divulgación y el sistema del segundo aspecto general de la presente divulgación pueden tener una o más de las siguientes ventajas.

En primer lugar, en algunos ejemplos, se puede monitorizar continuamente una pluralidad o todos los canales de medición de un dispositivo de medición óptica. Las condiciones de error se pueden detectar rápidamente de modo que se pueda evitar el uso de posiciones de medición defectuosas. Esto puede evitar llevar a cabo mediciones defectuosas en algunos ejemplos. Además o de forma alternativa, los canales de medición defectuosos se pueden identificar en un plazo de tiempo relativamente corto después de que se haya producido un error. En algunos ejemplos, un dispositivo de medición óptica todavía puede funcionar usando canales de medición sin errores después de que se haya encontrado un error en uno o más canales de medición. Esto podría reducir el tiempo de inactividad del dispositivo de medición óptica.

En segundo lugar, las técnicas del primer y el segundo aspecto general de la presente divulgación se pueden llevar a cabo continua y comparativamente de manera no intrusiva en un dispositivo de medición óptica. De esta manera, en algunos ejemplos se puede mejorar la proporción entre el tiempo que se puede usar para las operaciones de medición y el tiempo que se usa para el mantenimiento. Además, un dispositivo de medición óptica puede funcionar durante más tiempo sin un deterioro significativo del rendimiento de medición en algunos ejemplos como resultado de una monitorización continua.

En tercer lugar, las técnicas del primer y el segundo aspecto general de la presente divulgación pueden proporcionar una corrección continua de las señales de detección del dispositivo de medición óptica en algunos ejemplos. Por ejemplo, las propiedades de los diferentes componentes del dispositivo de medición óptica pueden cambiar en el tiempo (o cambiar temporalmente) debido al envejecimiento o a cambios en las condiciones ambientales. Las técnicas del primer y el segundo aspecto general de la presente divulgación se pueden emplear para corregir estos cambios en algunos ejemplos. En particular, este procedimiento de corrección puede ocurrir "por canal de medición", de modo que se pueda hacer frente a diferentes cambios en diferentes canales de medición. En algunos dispositivos de medición óptica conocidos tiene lugar un procedimiento de calibración relativamente complejo solo cuando los dispositivos de medición óptica se ensamblan o aplican sobre el terreno por primera vez. Sin embargo, es posible que estos dispositivos no se configuren para monitorizar y corregir los cambios en el dispositivo durante su vida útil de una manera igualmente sofisticada. Por lo tanto, el rendimiento de medición de estos dispositivos se podría degradar o el tiempo de inactividad se podría prolongar debido a la necesidad de realizar una recalibración.

En cuarto lugar, la técnica del primer y el segundo aspecto general de la presente divulgación se puede adaptar a una gran variedad de dispositivos de medición óptica de una manera bastante simple en algunos ejemplos. Por ejemplo, los factores de referencia se pueden generar y actualizar para cada canal de medición de un dispositivo de medición óptica independientemente de los factores de referencia de otros canales de medición. De esta manera,

las diferencias entre los múltiples canales de medición de un dispositivo de medición óptica se pueden tener en cuenta "automáticamente" mediante la técnica del primer y el segundo aspecto general en algunos ejemplos.

Por ejemplo, en un dispositivo de medición óptica que tiene una gran cantidad de canales de medición conectados a una fuente de luz y un detector por fibras ópticas, diferentes canales de medición pueden tener propiedades (bastante) diferentes. Un primer canal de medición en el que el radio de curvatura de las fibras ópticas sea menor podría suministrar una cantidad menor de luz útil y ser más sensible a los cambios en las condiciones ambientales que un segundo canal de medición en el que el radio de curvatura de las fibras ópticas sea mayor. Dichas diferencias no se tienen que tener en cuenta explícitamente cuando se emplean las técnicas del primer y el segundo aspecto general de la presente divulgación, pero se pueden resolver automáticamente en algunos ejemplos.

De la misma manera, se puede monitorizar una gran variedad de configuraciones de canales de medición óptica usando la misma técnica. Por ejemplo, las técnicas del primer y el segundo aspecto general de la presente divulgación se pueden usar sin modificaciones sustanciales en dispositivos de medición óptica basados en fibra o de espacio libre, o en dispositivos que miden en configuración de transmisión, de reflexión o una configuración diferente.

Después de proporcionar una visión general de las técnicas de la presente divulgación, en las siguientes secciones se analizarán varios términos que se usan en la presente divulgación de una manera particular.

El término "luz", como se usa en la presente divulgación, incluye, pero no se limita a, radiación en el intervalo de longitud de onda visible. En algunos ejemplos, la luz puede incluir radiación que tiene una longitud de onda de más de 200 nm y menos de 10.000 nm (por ejemplo, una longitud de onda entre 350 nm y 1500 nm).

Los términos "canal de medición" y "posición de medición" se usan de manera intercambiable en la presente divulgación. Un canal de medición o una posición de medición se configura de modo que se pueda instalar una muestra biológica en un lugar particular y que se pueda llevar a cabo una medición óptica en la muestra biológica. Por ejemplo, un canal de medición o una posición de medición puede incluir un sitio de montaje adaptado para montar un portamuestras de una muestra biológica (por ejemplo, una cubeta para una medición de transmisión o un tubo principal que contiene una muestra biológica). En otros ejemplos se pueden definir diferentes canales de medición mediante diferentes haces de un sistema óptico de espacio libre. En este caso, los diferentes canales de medición pueden incluir áreas predeterminadas en un portaobjetos u otro sustrato de soporte que pueda transportar una muestra biológica que se va a analizar, por ejemplo, diferentes pocillos de una placa de múltiples pocillos. Como se puede observar en estos ejemplos, los términos "canal de medición" y "posición de medición" no se limitan a una configuración de elementos físicos particular del dispositivo de medición óptica.

El término "dispositivo de medición óptica para muestras biológicas" puede incluir cualquier dispositivo de medición manual, semiautomatizado o automatizado configurado para llevar a cabo mediciones ópticas en muestras biológicas. Por ejemplo, un "dispositivo de medición óptica para muestras biológicas" puede incluir un analizador o una cámara de trabajo analítico para analizar muestras biológicas.

Los términos "analizador" / "cámara de trabajo analítico" / "unidad analítica", como se usan en el presente documento engloban cualquier aparato o componente de aparato que pueda medir las propiedades analíticas de una muestra biológica, por ejemplo, después de una reacción de una muestra biológica con un reactivo para obtener un valor de medición. Un analizador se puede hacer funcionar para determinar, por medio de diversos procedimientos químicos, biológicos, físicos, ópticos u otros procedimientos técnicos, un valor de parámetro de la muestra o un componente de la misma. Un analizador se puede hacer funcionar para medir dicho parámetro de la muestra o de al menos un analito y devolver el valor de medición obtenido. La lista de posibles resultados de análisis devueltos por el analizador comprende, sin limitación, las concentraciones del analito en la muestra, un resultado cualitativo (sí o no) que indica la existencia del analito en la muestra (correspondiente a una concentración por encima del nivel de detección), parámetros ópticos, secuencias de ADN o ARN, datos obtenidos de espectroscopia de masas de proteínas o metabolitos y parámetros físicos o químicos de diversos tipos. Una cámara de trabajo analítico puede comprender unidades para pipetear, dosificar y mezclar muestras y/o reactivos. El analizador puede comprender una unidad de retención de reactivos para retener reactivos para realizar los ensayos. Los reactivos se pueden disponer, por ejemplo, en forma de recipientes o cartuchos que contienen reactivos individuales o un grupo de reactivos, dispuestos en receptáculos o posiciones apropiados dentro de un transportador o compartimento de almacenamiento. Puede comprender una unidad de alimentación consumible. El analizador puede comprender un procedimiento y un sistema de detección cuyo flujo de trabajo está optimizado para determinados tipos de análisis. Ejemplos de dicho analizador son analizadores de bioquímica clínica, analizadores de bioquímica de coagulación, analizadores de inmunoquímica, analizadores de orina, analizadores de hematología, analizadores de ácidos nucleicos, usados para detectar el resultado de reacciones químicas o biológicas o para monitorizar el progreso de reacciones químicas o biológicas.

El término "muestra biológica" se refiere a material(es) que potencialmente puede(n) contener un analito de interés. La muestra biológica se puede derivar de cualquier fuente biológica, tal como un líquido fisiológico, que incluye

sangre, saliva, líquido del cristalino, líquido cefalorraquídeo, sudor, orina, heces, semen, leche, líquido ascítico, mucosa, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido amniótico, tejido, células cultivadas o similares. La muestra biológica se puede pretratar antes de su uso, tal como preparar plasma a partir de sangre. Los procedimientos de tratamiento pueden implicar centrifugación, filtración, destilación, dilución, concentración y/o separación de componentes de la muestra, incluyendo analitos de interés, inactivación de componentes interferentes y la adición de reactivos. Una muestra biológica se puede usar directamente como se obtiene de la fuente o se puede usar después de un pretratamiento para modificar el carácter de la muestra. En algunos modos de realización, un material biológico inicialmente sólido o semisólido se puede volver líquido disolviéndolo o suspendiéndolo con un medio líquido adecuado. En algunos modos de realización, se puede sospechar que la muestra contiene un determinado antígeno o ácido nucleico.

Descripción de los dibujos

La **FIG. 1** ilustra un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas ejemplar de acuerdo con la presente divulgación.

La **FIG. 2** es un diagrama de flujo de un procedimiento de actualización de los factores de referencia ejemplar de acuerdo con la presente divulgación.

La **FIG. 3** es un diagrama de flujo de un procedimiento de medición ejemplar de acuerdo con la presente divulgación.

La **FIG. 4** es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de inicialización ejemplar para un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas de acuerdo con la presente divulgación.

La **FIG. 5** ilustra un sistema ejemplar para análisis *in vitro* que incluye un dispositivo de medición óptica ejemplar para muestras biológicas de acuerdo con la presente divulgación.

La **FIG. 6** ilustra una vista superior parcial del sistema ejemplar de la **FIG. 5**.

La **FIG. 7** ilustra algunas unidades del sistema ejemplar de la **FIG. 5** en mayor detalle.

La **FIG. 8** ilustra el dispositivo de medición óptica de la **FIG. 5** en mayor detalle.

Descripción detallada

Los sistemas y procedimientos para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas de la presente divulgación se analizarán posteriormente con más detalle.

En primer lugar, en relación con la **FIG. 1**, se analizará un dispositivo de medición óptica ejemplar para muestras biológicas de acuerdo con la presente divulgación. Posteriormente, en relación con la **FIG. 2** a la **FIG. 4**, se tratarán con más detalle diferentes técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas de acuerdo con la presente divulgación. Por último, en relación con la **FIG. 5** a la **FIG. 8**, se analizarán aspectos de la integración de un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas de acuerdo con la presente divulgación en un sistema para análisis *in vitro*.

La **FIG. 1** muestra un dibujo esquemático de un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas que incluye un primer canal de medición 3a, un segundo canal de medición 3b, ..., 3n, un detector 7 configurado para recibir señales del primer y el segundo canal de medición 3a, ..., 3n y un controlador (no mostrado en la **FIG. 1**) configurado para, entre mediciones de muestras biológicas en el segundo canal de medición 3b, ..., 3n del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de actualización de los factores de referencia que incluye las etapas de obtener uno o más factores de referencia actuales para el segundo canal de medición 3b, ..., 3n, siendo cada factor de referencia indicativo de una relación entre las señales de medición en el primer y el segundo canal de medición 3a, ..., 3n del dispositivo de medición óptica, determinar una señal de detección del primer canal de medición 3a, determinar una señal de detección del segundo canal de medición 3b, ..., 3n, calcular un factor de referencia actualizado para el segundo canal de medición 3b, ..., 3n basado en la primera y la segunda señal de detección, comparar el factor de referencia actualizado con al menos uno del uno o más factores de referencia actuales y, dependiendo del resultado de la comparación, almacenar el factor de referencia actualizado como un factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición 3b, ..., 3n o mantener el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición 3b, ..., 3n.

En el ejemplo de la **FIG. 1**, cada segundo canal de medición 3b, ..., 3n incluye una fibra óptica 2 respectiva para guiar la luz desde la fuente de luz 1 del dispositivo de medición óptica hasta una posición de colocación 6 de una muestra biológica que se va a analizar en el segundo canal de medición 3b, ..., 3n respectivo. Además, el detector 7 incluye una pluralidad de detectores específicos, uno para cada canal de medición 3a, ..., 3n. Además, cada canal

de medición 3a, ..., 3n está equipado con un primer elemento óptico 4 adaptado para guiar la luz por una fibra respectiva 2 del canal de medición 3a, ..., 3n hacia el área de medición respectiva. Además, cada canal de medición óptica 3a, ..., 3n incluye un segundo elemento óptico 5 adaptado para recoger la luz que emana del área de medición respectiva del canal de medición y guiar la luz recogida hacia el detector 7 respectivo. Como se puede observar en la **FIG. 1**, los canales de medición 3a, ..., 3n funcionan en transmisión (por ejemplo, los canales de medición 3a, ..., 3n se disponen y configuran de modo que la luz pueda pasar a través de una muestra biológica que se encuentra en una posición de colocación 6 del canal de medición 3b, ..., 3n respectivo).

En el dispositivo de medición óptica ejemplar de la **FIG. 1**, el primer canal de medición 3a es un canal de medición de referencia fijo (también denominado "canal de referencia" en la presente divulgación). En otras palabras, los procedimientos de actualización de los factores de referencia descritos en la presente divulgación usan el primer canal de medición 3a como canal de referencia durante el funcionamiento del dispositivo de medición óptica.

En algunos ejemplos, el primer canal de medición 3a puede no incluir ninguna posición de colocación para una muestra biológica. Además o de forma alternativa, el primer canal de medición 3a puede incluir una posición de colocación de referencia que se configura de la misma manera que las posiciones de colocación 6 de los (segundos) canales de medición 3b, ..., 3n adaptados para llevar a cabo mediciones reales en muestras biológicas. Por ejemplo, la posición de colocación de referencia puede incluir un portamuestras y/o un recipiente de muestras del mismo tipo que los portamuestras y/o recipientes de muestras usados en los canales de medición restantes 3b, ..., 3n. En un ejemplo, las muestras biológicas están contenidas en una cubeta (u otro recipiente) durante el procedimiento de medición. En este caso, la posición de colocación de referencia puede incluir una cubeta de referencia (u otro recipiente de referencia) del mismo tipo que las cubetas (u otros recipientes) que contienen la muestra biológica que se va a analizar.

En la **FIG. 1** se ilustra una configuración particular del dispositivo de medición óptica que se ha analizado en las secciones precedentes. En un ejemplo, el dispositivo de medición óptica es un fotómetro que funciona en transmisión.

Sin embargo, esta configuración particular del dispositivo de medición óptica es meramente ilustrativa. Las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación no se limitan a esta configuración, incluso si el uso de las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación puede tener ventajas particulares en un dispositivo de medición óptica como se muestra en la **FIG. 1**. Más bien, las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación también se pueden emplear igualmente en muchos otros dispositivos de medición óptica que se pueden configurar (al menos parcialmente) de manera diferente al dispositivo de medición óptica representado en la **FIG. 1**. Un análisis no exhaustivo de otros dispositivos de medición en los que se pueden emplear las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación seguirá en las secciones posteriores. Otros aspectos de los dispositivos de medición óptica de la presente divulgación se analizarán en relación con la **FIG. 5** a la **FIG. 8**.

En un ejemplo, los canales de medición del dispositivo de medición óptica se pueden configurar para medir una muestra biológica en reflexión. En este caso, un canal de referencia se puede equipar con un conjunto de referencias de medición de reflexión. Este conjunto de referencias de medición de reflexión puede incluir un elemento con propiedades de reflexión predefinidas (por ejemplo, un estándar blanco o un estándar gris).

En otros ejemplos, los canales de medición se pueden configurar para medir una muestra biológica tanto en reflexión como en transmisión. En estos ejemplos, el dispositivo de medición óptica puede incluir canales de medición de referencia separados para proporcionar mediciones de referencia para una medición de transmisión y de reflexión que se van a usar en las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación.

Además o de forma alternativa, un dispositivo de medición óptica puede incluir múltiples canales de referencia fijos para llevar a cabo mediciones de referencia que se van a usar en las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación. Además, aunque en el ejemplo de la **FIG. 1** el dispositivo de medición óptica está equipado con un canal de medición de referencia fijo (es decir, el primer canal de medición de referencia 3a), un canal de medición de referencia puede ser variable durante todo el funcionamiento del dispositivo de medición óptica en otros ejemplos. Por ejemplo, un canal de medición de referencia se puede seleccionar dinámicamente durante el funcionamiento del dispositivo de medición óptica. En un ejemplo, el dispositivo de medición óptica se puede configurar para monitorizar si una muestra biológica (por ejemplo, un portamuestras que contiene una muestra biológica) está presente en un canal de medición particular. En base a esta información, el dispositivo de medición óptica puede seleccionar dinámicamente un canal de medición sin una muestra biológica como canal de medición de referencia para una medición particular. En una etapa posterior, se puede seleccionar un canal de medición diferente como canal de medición de referencia.

Además o de forma alternativa, los dispositivos de medición óptica de la presente divulgación pueden incluir canales de medición que están dispuestos en el espacio de manera diferente a los canales de medición 3a, ..., 3n

representados en la **FIG. 1**. Por ejemplo, los canales de medición se pueden disponer en una matriz bidimensional de canales de medición en lugar de en una matriz lineal. Además, un dispositivo de medición óptica puede estar equipado con dos o más conjuntos de matrices de canales de medición (por ejemplo, dispuestos en diferentes posiciones en los dispositivos de medición óptica para analizar diferentes lotes de muestras biológicas).

Evidentemente, el número de canales de medición puede ser variable. En un ejemplo, un dispositivo de medición óptica puede incluir solo dos canales de medición (por ejemplo, el primer y el segundo canal de medición analizados en relación con la **FIG. 1** anterior). Sin embargo, en otro ejemplo, el número de canales de medición del dispositivo de medición óptica puede ser mayor que dos (por ejemplo, mayor que cinco, mayor que diez o mayor que cincuenta). Las técnicas de calibración y/o detección de errores descritas en la presente divulgación se pueden aplicar a infinitos canales de medición.

En relación con la **FIG. 1**, una sola fuente de luz 1 suministra luz a una pluralidad de fibras 2. Sin embargo, en otros ejemplos, el dispositivo de medición óptica puede incluir múltiples fuentes de luz (por ejemplo, una o más fuentes de luz específicas por cada canal de medición). El tipo de fuente de luz usado depende de los requisitos particulares de los procedimientos analíticos llevados a cabo en la muestra biológica. Por ejemplo, la fuente de luz puede incluir uno o más LED o diodos láser, una o más lámparas halógenas u otras lámparas de descarga. Las técnicas de calibración y/o detección de errores descritas en la presente divulgación se pueden emplear independientemente de la configuración de una fuente de luz de un dispositivo de medición óptica particular. Las fuentes de luz ejemplares que también se pueden usar en otros dispositivos de medición óptica se analizan en relación con la **FIG. 5** a la **FIG. 8** a continuación.

Además o de forma alternativa, la fuente de luz del dispositivo de medición óptica se puede configurar para generar luz en una sola banda de longitud de onda o luz en dos o más bandas de longitud de onda diferentes. De esta manera, un procedimiento de medición puede incluir una medición monocromática (por ejemplo, una medición de transmisión usando luz en una sola banda de longitud de onda) o una medición resuelta espectralmente (por ejemplo, mediciones de transmisión separadas usando luz en dos o más bandas de longitud de onda). En caso de que se lleve a cabo una medición resuelta espectralmente, las técnicas de calibración y/o detección de errores de la presente divulgación pueden procesar factores de referencia específicos para cada banda espectral. Se analizarán detalles adicionales de este procedimiento en relación con la **FIG. 2** a la **FIG. 4** a continuación.

Se ha explicado anteriormente que las técnicas de calibración y/o detección de errores de la presente divulgación son sustancialmente independientes de una configuración particular de una fuente de luz de un dispositivo de medición óptica. Lo mismo se aplica al detector del dispositivo de medición óptica. Aunque la **FIG. 1** representa un detector 7 que tiene elementos detectores diferenciados y específicos para cada canal de medición, el detector se puede configurar de manera diferente en otros ejemplos. Por ejemplo, todos los canales de medición o un conjunto de canales de medición pueden usar un solo detector (por ejemplo, de manera combinada en el tiempo o atribuyendo diferentes áreas de un detector multipíxel a diferentes canales de medición).

En un ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede incluir un espectrómetro (por ejemplo, un espectrómetro de transmisión) configurado para realizar mediciones resueltas espectralmente en una pluralidad de canales de medición.

Además, los canales de medición pueden incluir cualquier elemento óptico adecuado para dirigir la luz hacia una muestra biológica presente en el canal de medición y recoger la luz reflejada por y/o transmitida a través de una muestra biológica presente en un canal de medición. Por ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede incluir una configuración de microscopio que tenga dos o más objetivos de microscopio para dos o más canales de medición. En otros ejemplos, el dispositivo de medición óptica se puede disponer sin ningún elemento óptico para dirigir la luz hacia una muestra biológica, recoger la luz de la muestra biológica o ambas.

Adicionalmente, incluso si los ejemplos de la **FIG. 1**, la **FIG. 5**, la **FIG. 6** y la **FIG. 8** muestran dispositivos de medición óptica que emplean fibras ópticas, las técnicas de calibración y/o detección de errores de la presente divulgación también se pueden usar en diferentes configuraciones. En un ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede guiar la luz hacia y desde las áreas de medición en las que se pueden colocar las muestras biológicas al menos parcialmente mediante elementos óptico de espacio libre (por ejemplo, un espectrómetro de transmisión que tiene una pluralidad de canales de medición de espacio libre).

Ya se ha analizado anteriormente que los dispositivos de medición óptica se pueden equipar con una variedad de portamuestras para colocar una muestra biológica en un canal de medición. Por ejemplo, las muestras biológicas pueden estar contenidas en una cubeta (u otro recipiente). En este caso, cada canal de medición puede incluir un soporte para cubetas (o un soporte para otro recipiente). En otros ejemplos, una muestra biológica se puede transportar mediante un portaobjetos u otro sustrato de soporte. En este caso, el dispositivo de medición óptica (por ejemplo, cada canal de medición) puede incluir un soporte para el portaobjetos u otra estructura de soporte. Todavía en otros ejemplos, los recipientes u otros soportes de muestras biológicas se pueden ensamblar en un grupo que incluya múltiples muestras biológicas (por ejemplo, una gradilla que incluye múltiples recipientes que contienen muestras biológicas). En este caso, el dispositivo de medición óptica puede incluir un soporte

configurado para alojar múltiples muestras biológicas y colocarlas en una pluralidad de canales de medición respectivos (por ejemplo, un soporte de gradilla).

En las secciones precedentes se han analizado en detalle diferentes aspectos de un sistema para la calibración y/o detección de errores de acuerdo con la presente divulgación. En las siguientes secciones se analizarán aspectos de los procedimientos para la calibración y/o detección de errores de acuerdo con la presente divulgación en relación con la **FIG. 2** a la **FIG. 4**.

La **FIG. 2** incluye un diagrama de flujo de un procedimiento para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas que tiene al menos un primer y un segundo canal de medición. El procedimiento incluye, entre mediciones de muestras biológicas en el segundo canal de medición del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de actualización de los factores de referencia que incluye las etapas de obtener uno o más factores de referencia actuales para el segundo canal de medición, siendo cada factor de referencia indicativo de una relación entre las señales de medición en el primer y el segundo canal de medición del dispositivo de medición óptica, determinar una señal de detección del primer canal de medición 401, determinar una señal de detección del segundo canal de medición 401, calcular un factor de referencia actualizado para el segundo canal de medición basado en la primera y la segunda señal de detección 402, comparar el factor de referencia actualizado con al menos uno del uno o más factores de referencia actuales 403 y, dependiendo del resultado de la comparación, almacenar el factor de referencia actualizado 406 como un factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición o mantener 404 el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición.

Como se expone anteriormente, las técnicas de la presente divulgación emplean factores de referencia para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica. Estos factores de referencia y las etapas de cómo se determinan (por ejemplo, para determinar los factores de referencia actualizados en las operaciones 401 y 402 en la **FIG. 2**) se analizarán en las secciones posteriores.

En un ejemplo, un factor de referencia indica una proporción entre una señal de detección medida en un primer canal de medición del dispositivo de medición óptica y en un segundo canal de medición del dispositivo de medición óptica. Por ejemplo, la señal de detección medida puede ser indicativa de una intensidad medida en el detector del dispositivo de medición óptica para un canal de medición respectivo. En general, el canal de medición cuya señal de detección se usa en el denominador de la proporción es el canal de medición de referencia (que puede ser uno de los múltiples canales de medición de referencia o no ser un canal de referencia fijo, como se analiza anteriormente).

Por ejemplo, en algunos ejemplos, un factor de referencia RF para un iésimo canal se puede representar de la siguiente forma:

$$RF_i = IN_i / IN_{REF},$$

donde IN_i se refiere a una señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en el iésimo canal de medición e IN_{REF} se refiere a una señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en un canal de medición de referencia.

En otros ejemplos, la señal de detección (por ejemplo, la intensidad de la señal) en el iésimo canal de medición y la señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en un canal de medición de referencia se pueden corregir mediante una o más operaciones de corrección antes de que se procesen para determinar un factor de referencia respectivo.

Por ejemplo, la señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en un canal de medición de referencia y la señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en el iésimo canal de medición se pueden corregir mediante una medición de corrección en el canal de medición respectivo (por ejemplo, una medición en vacío en el canal de medición respectivo). En este caso, un factor de referencia RF para un iésimo canal de medición se puede representar de la siguiente forma:

$$RF_i = (IN_i - IN_{VACIO,i}) / (IN_{REF} - IN_{VACIO,REF}),$$

donde $IN_{VACIO,i}$ se refiere a una señal en vacío en el iésimo canal de medición e $IN_{VACIO,REF}$ se refiere a una señal en vacío en el canal de medición de referencia. En otros ejemplos, la señal de detección en el iésimo canal de medición y en el canal de medición de referencia se pueden corregir mediante otros valores de señal medidos o calculados distintos de una señal de medición en vacío.

Todavía en otros ejemplos en los que el dispositivo de medición óptica permite la medición resuelta espectralmente, se puede determinar un factor de referencia distinto para cada banda de longitud de onda del dispositivo de medición óptica resuelto espectralmente. Por ejemplo, un conjunto de n bandas de longitud de onda

(donde n es un número entero mayor que uno) usado por un dispositivo de medición óptica se puede indicar por $\lambda_1, \dots, \lambda_n$. El factor de referencia $RF_{i,\lambda n}$ para el iésimo canal de medición y la enésima banda de longitud de onda se puede determinar como:

$$RF_{i,\lambda n} = IN_{i,\lambda n} / IN_{REF,\lambda n},$$

donde $IN_{i,\lambda n}$ representa la señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en el iésimo canal de medición en la enésima banda de longitud de onda e $IN_{REF,\lambda n}$ representa la señal de detección (por ejemplo, una intensidad de señal) en el canal de medición de referencia en la enésima banda de longitud de onda. En algunos ejemplos, también en el caso de una medición resuelta espectralmente, las señales de detección del iésimo canal de medición y del canal de medición de referencia se pueden corregir como se explica anteriormente. Los términos de corrección pueden ser dependientes de la longitud de onda (por ejemplo, un término de corrección separado para cada banda de longitud de onda) o se puede usar un término de corrección para dos o más (o todas) las bandas de longitud de onda.

En algunos ejemplos no hay un canal de medición de referencia fijo, o se pueden usar factores de referencia que comparan un primer canal de medición con un segundo canal de medición. En estos ejemplos, se puede calcular un factor de referencia referenciando el primer canal de medición (iésimo canal) al segundo canal de medición (jotaésimo canal), como se analiza anteriormente. Por ejemplo, dicho factor de referencia para un par formado por el primer y el segundo canal de referencia se puede calcular como:

$$RF_{i/j} = IN_i / IN_j.$$

Anteriormente se han analizado diferentes técnicas para calcular factores de referencia basados en señales de detección para los diferentes canales de medición. El procedimiento de detección de la señal de detección se analizará brevemente a continuación.

En general, el procedimiento de detección real (por ejemplo, para detectar intensidades de señal) es irrelevante para la calibración y/o la detección de errores. Sin embargo, en algunos ejemplos, los parámetros de la fuente de luz del dispositivo de medición óptica, el detector del dispositivo de medición óptica o ambos se mantienen constantes para capturar las señales de detección. Por ejemplo, el tiempo de integración de un detector se puede mantener constante cuando se llevan a cabo las mediciones para diferentes factores de referencia. Además, la captura de la señal de detección no tiene que implicar un solo procedimiento de medición. En un ejemplo, se pueden usar dos o más mediciones (por ejemplo, tomadas en sucesión rápida) como señal de detección para calcular los factores de referencia (por ejemplo, añadiendo las dos o más mediciones o formando un promedio).

Después de haber introducido la noción de un factor de referencia en la presente divulgación, el uso real de estos factores de referencia para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica se analizará posteriormente en relación con la **FIG. 2**.

En un primer conjunto de operaciones 401, 402 se determinan uno o más factores de referencia actualizados. Esto puede implicar el uso de las técnicas descritas anteriormente para calcular los factores de referencia. El término "actualizado" significa que este procedimiento tiene lugar, por ejemplo, entre dos mediciones reales en muestras biológicas del dispositivo de medición óptica basado en las señales de detección tomadas en ese momento. En algunos ejemplos, el procedimiento se repite continuamente entre mediciones en muestras biológicas con el dispositivo de medición óptica o continuamente durante el funcionamiento del dispositivo de medición óptica. En otros ejemplos, el procedimiento de actualización de los factores de referencia se interrumpe después de la detección de una señal de activación de interrupción predeterminada que indica que no podría tener lugar ninguna medición en el futuro cercano. Todavía en otros ejemplos, se inicia un procedimiento continuo de actualización de los factores de referencia después de la detección de una señal de activación de inicio predeterminada que indica que podría tener lugar una medición en un futuro cercano.

Después de que se haya determinado un conjunto de factores de referencia actualizados, en la etapa 403, el dispositivo de medición óptica puede determinar si una diferencia entre los factores de referencia actuales y actualizados está fuera de un intervalo. Esto puede implicar una o más de las operaciones como se analiza a continuación.

En un ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede comparar los factores de referencia actualizados con uno o más factores de referencia actuales. Los dispositivos de medición óptica de la presente divulgación mantienen uno o más factores de referencia actuales de reserva para su uso en los procedimientos de medición en muestras biológicas reales.

En un ejemplo, la etapa 403 puede incluir (o consistir en) comparar el factor de referencia actualizado con un factor de referencia actual para un canal de medición particular. En este caso, si el factor de referencia actualizado se desvía como máximo en un valor predeterminado con respecto al factor de referencia actual, el procedimiento puede continuar con la etapa 406, que incluye almacenar el factor de referencia actualizado como un nuevo factor

de referencia actual para su uso en una medición posterior en el canal de medición particular (por ejemplo, el segundo canal de medición introducido anteriormente).

Por otra parte, si el factor de referencia actualizado se desvía en más del valor predeterminado con respecto al factor de referencia actual, el procedimiento puede continuar con la etapa 404 y mantener los factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el canal de medición particular (por ejemplo, el segundo canal de medición introducido anteriormente). Los detalles con respecto a las técnicas de uso del factor de referencia en mediciones en muestras biológicas se analizarán a continuación en relación con la **FIG. 3**.

El valor predeterminado puede ser un valor fijo para todos los canales de medición del dispositivo de medición óptica, un valor fijo para cada uno de los canales de medición del dispositivo de medición óptica o un valor dinámico para todos o cada uno de los canales de medición del dispositivo de medición óptica. Por ejemplo, un valor dinámico se puede adaptar dinámicamente en respuesta a los parámetros de funcionamiento del dispositivo de medición óptica, las condiciones ambientales del dispositivo de medición óptica o ambos. En otros ejemplos, se pueden usar técnicas similares a las técnicas descritas a continuación para estimar un cambio esperado de un factor de referencia para adaptar dinámicamente el valor predeterminado.

Las etapas analizadas anteriormente se ilustrarán posteriormente mediante un ejemplo. El dispositivo de medición óptica ejemplar incluye un canal de medición de referencia fijo y cinco canales de medición para realizar mediciones reales en muestras biológicas. En un punto temporal determinado entre dos mediciones en muestras biológicas, los factores de referencia actuales para los cinco canales de medición son $RF_1 = 1,05$, $RF_2 = 1,07$, $RF_3 = 0,99$, $RF_4 = 0,95$ y $RF_5 = 1,01$. En ese momento, se determina que un conjunto de factores de referencia actualizados es $RF_1 = 1,03$, $RF_2 = 1,05$, $RF_3 = 0,59$, $RF_4 = 0,96$ y $RF_5 = 0,99$. Una comparación del factor de referencia actual y el factor de referencia actualizado para cada canal de medición proporciona $\Delta_1 = -0,02$, $\Delta_2 = -0,02$, $\Delta_3 = -0,4$, $\Delta_4 = 0,01$ y $\Delta_5 = -0,02$ (donde " Δ_n " se refiere a una diferencia entre el factor de referencia actual y el factor de referencia actualizado para el n -ésimo canal de medición). En el presente ejemplo, un valor predeterminado para la etapa de comparación se puede fijar en 0,05. Por tanto, (el valor absoluto de) los cambios de los factores de referencia están por debajo del valor predeterminado para todos los canales de medición, excepto para el tercer canal de medición. Esto podría significar que se ha introducido una muestra biológica en el tercer canal de medición o que se ha producido un error que afecta el tercer canal de medición (los detalles adicionales de la interpretación se analizarán a continuación). En cualquier caso, el procesador del dispositivo de medición óptica almacena los factores de referencia actualizados cuyo cambio en comparación con el factor de referencia actual sea menor que el valor predeterminado como nuevos factores de referencia actuales para los canales de medición respectivos (es decir, el primero, el segundo, el cuarto y el quinto canal de medición). Por otra parte, se descarta el factor de referencia actualizado del tercer canal de medición.

Los procedimientos de determinación de factores de referencia actualizados descritos anteriormente se pueden repetir múltiples veces entre dos mediciones, es decir, siempre que no haya una muestra biológica presente en un canal de medición predeterminado (en otras palabras, siempre que el canal de medición esté "vacío"). Por ejemplo, los procedimientos de determinación de factores de referencia actualizados pueden tener lugar periódicamente (por ejemplo, con un periodo de menos de un minuto o menos de un segundo). En un ejemplo, el periodo de los procedimientos de determinación de los factores de referencia actualizados se puede elegir para que sea igual a un tiempo de medición de una muestra biológica en un canal de medición respectivo o un periodo puede ser entre 1,1 y 5 veces mayor que un tiempo de medición de una muestra biológica en un canal de medición respectivo.

Además o de forma alternativa, un procedimiento de actualización de los factores de referencia puede ocurrir al mismo tiempo para dos o más canales de medición (por ejemplo, todos los canales de medición) del dispositivo de medición óptica. En otros ejemplos, en un momento predeterminado, los factores de referencia de solo uno o un subconjunto de todos los canales de medición se pueden actualizar usando el procedimiento analizado anteriormente.

Volviendo al ejemplo de la **FIG. 2**, en una operación de actualización de los factores de referencia particular, las marcas de tiempo de los factores de referencia actuales se pueden actualizar en las etapas 405 y 407. La idea y el uso de marcas de tiempo para los factores de referencia se analizarán con más detalle posteriormente.

En algunos ejemplos de la presente divulgación, cada uno de los factores de referencia actuales está asociado con una marca de tiempo que indica cuándo se ha determinado el factor de referencia particular. Estas marcas de tiempo se pueden usar en los procedimientos de medición reales o para la detección de errores, como se analizará con más detalle a continuación.

En un ejemplo, una marca de tiempo puede incluir información indicativa de un periodo de tiempo transcurrido desde que se determinó un factor de referencia particular (esto también se denomina "marca de tiempo relativa"). Por ejemplo, una marca de tiempo puede indicar el número de segundos o el número de fracciones de segundo que han transcurrido desde que se ha determinado el factor de referencia particular.

En otros ejemplos, una marca de tiempo puede incluir información indicativa de un punto temporal en el que se

determinó un factor de referencia particular (esto también se denomina "marca de tiempo absoluta"). Por ejemplo, una marca de tiempo puede indicar uno o más de una fecha y hora en la que se determinó un factor de referencia particular. La hora puede incluir uno o más de una hora del día, un minuto de una hora, un segundo de un minuto y una fracción de un segundo.

Independientemente de si una marca de tiempo indica un periodo o una fecha y/u hora, se puede elegir libremente un formato y, por tanto, un nivel de detalle de la información de tiempo. En algunos ejemplos, puede ser suficiente proporcionar la fecha o la hora en que se determinó el factor de referencia. En consecuencia, un periodo incluido en la marca de tiempo se puede medir en horas completas o en minutos completos. En otros ejemplos, una duración o un punto temporal indicado por la marca de tiempo puede ser exacto hasta un nivel inferior al segundo.

El ejemplo de la **FIG. 2** usa marcas de tiempo que indican un periodo de tiempo transcurrido desde que se ha determinado el factor de referencia (es decir, una marca de tiempo relativa). Por lo tanto, las marcas de tiempo se actualizan periódicamente. Por ejemplo, en la etapa 405, las marcas de tiempo del(de los) factor(es) de referencia actual(es) se actualizan para los canales de medición cuyos factores de referencia actualizados se han descartado.

Para los factores de referencia actualizados que se convierten en factores de referencia actuales (etapa 406) se genera una nueva marca de tiempo que indica el periodo transcurrido desde la determinación de los factores de referencia. En otras palabras, la marca de tiempo del(de los) factor(es) de referencia de los canales de medición respectivos se reinicia (etapa 407). En otros ejemplos en los que los factores de referencia indican un punto temporal ("factor de referencia absoluto"), podría no ser necesario actualizar las marcas de tiempo de los factores de referencia actuales (etapa 405).

Como ya se ha analizado anteriormente, los procedimientos para determinar los factores de referencia actualizados, descartar o mantener los factores de referencia actualizados como factores de referencia actuales y actualizar o generar marcas de tiempo pueden ocurrir repetidamente o incluso continuamente siempre que el dispositivo de medición óptica esté en funcionamiento. Por ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede comenzar de nuevo con la etapa 401 de la **FIG. 2** tan pronto como (o un tiempo predeterminado después de que) se haya completado una ejecución previa del procedimiento de la **FIG. 2**. De esta manera, los factores de referencia se pueden "renovar" constantemente para tener en cuenta las variaciones en el dispositivo de medición óptica. Además, los errores y los cambios repentinos en el dispositivo de medición óptica se pueden diagnosticar sin retardos indebidos.

En algunos ejemplos, el procedimiento de la **FIG. 2** también se lleva a cabo cuando tienen lugar mediciones reales en un canal de medición particular en una muestra biológica (y no solo entre dos mediciones). Evidentemente, los factores de referencia actualizados determinados cuando una muestra biológica está presente en un canal de medición respectivo se deben descartar (ya que el cambio en el factor de referencia no se debe a las desviaciones del dispositivo de medición óptica que se pueden justificar usando un factor de referencia actualizado como factor de referencia actual). En algunos ejemplos, esto se puede proporcionar seleccionando el valor predeterminado usado en la etapa de comparación de un factor de referencia actual con un factor de referencia actualizado de modo que una muestra presente induzca un cambio en el factor de referencia que sea mayor que el valor predeterminado. Esto puede dar como resultado el descarte de los factores de referencia actualizados siempre que una muestra biológica esté presente en un canal de medición (es decir, tiene lugar una medición). Esto significa que, por ejemplo, en el ejemplo de la **FIG. 2**, el procedimiento siempre seguiría la "ruta del sí" y solo actualizaría las marcas de tiempo de los factores de referencia actuales. La repetición del procedimiento de determinación de los factores de referencia actualizados con independencia de si tiene lugar o no una medición puede simplificar la calibración y/o la detección de errores en algunos ejemplos, ya que el procedimiento se puede dejar "ciego" a si una muestra biológica está realmente presente en un canal de medición particular. El procedimiento detecta intrínsecamente cuándo tiene lugar una medición (a través de un cambio brusco en el factor de referencia) y descarta los factores de referencia actualizados determinados durante este periodo de tiempo. Tan pronto como la muestra biológica se retire del canal de medición, los factores de referencia actualizados podrían ser nuevamente próximos a los factores de referencia actuales respectivos.

Varias variaciones posibles de los ejemplos precedentes se analizarán posteriormente.

En un ejemplo, la etapa de determinación 403 puede ocurrir con un retardo predeterminado después de la determinación de un factor de referencia actualizado (etapa 402). Por ejemplo, se puede introducir un retardo insertando un factor de referencia actualizado determinado en una memoria intermedia (por ejemplo, una memoria cíclica u otra memoria FILO (first in-last out, primero en entrar-último en salir)), y dejando el factor de referencia actualizado en la memoria intermedia durante un periodo de retardo predeterminado. En algunos ejemplos, el dispositivo de medición óptica puede determinar otros factores de referencia actualizados en el ínterin antes de que se recupere el factor de referencia determinado de la memoria intermedia para su procesamiento adicional.

En un ejemplo, el retardo se puede seleccionar de modo que se evite el uso de factores de referencia actualizados determinados durante la inserción o extracción de una cubeta u otro recipiente que contenga una muestra biológica. En otras palabras, se puede evitar el uso de factores de referencia erróneos que cuantifiquen cambios en

una señal de detección que son atribuibles al procedimiento de inserción o extracción. En un ejemplo, el periodo de retardo se puede seleccionar para que sea mayor (por ejemplo, 1,1 veces mayor o más o 5 veces mayor o más) que el tiempo que requiere un analizador particular que incluye un dispositivo de medición óptica de la presente divulgación para insertar una cubeta u otro recipiente en o extraer una cubeta u otro recipiente de un canal de medición.

En otro ejemplo, el dispositivo de medición óptica mide continuamente las señales de detección en los canales de medición y determina el factor de referencia actualizado (por ejemplo, etapas 401 y 402 en la **FIG. 2**) y almacena los factores de referencia actualizados resultantes en una memoria intermedia. Además, el dispositivo de medición óptica recupera continuamente el factor de referencia más antiguo de la memoria intermedia y lleva a cabo la etapa de determinación 403. Si el factor de referencia actualizado más antiguo se desvía con respecto al factor de referencia actual del canal de medición respectivo en menos de un valor predeterminado, el factor de referencia actualizado se usa como factor de referencia actual en las operaciones de medición posteriores.

En algunos ejemplos, el dispositivo de medición óptica mantiene más de un factor de referencia actual (por ejemplo, dos, tres o más de tres factores de referencia) para cada canal de medición. Por ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede mantener una pluralidad de los factores de referencia actuales más recientes (por ejemplo, dos, tres o más de tres factores de referencia actuales). Además, el dispositivo de medición óptica puede mantener uno o más factores de referencia iniciales para cada canal de medición en algunos ejemplos. En estos ejemplos, un procedimiento de actualización puede incluir comparar un factor de referencia actualizado determinado con el más reciente de un conjunto de factores de referencia actuales y descartar o mantener el factor de referencia actualizado determinado dependiendo del resultado de la comparación (como se expone anteriormente). Si el factor de referencia actualizado determinado se descarta, se mantienen los múltiples factores de referencia actuales (y, si es necesario, se actualizan sus marcas de tiempo). Si, por otra parte, el factor de referencia actualizado determinado se mantiene, se descarta el factor de referencia actual más antiguo del conjunto de múltiples factores de referencia actuales y se almacena el factor de referencia actualizado determinado (véase la etapa 406). En estos ejemplos, el factor de referencia actual más antiguo se puede usar en procedimientos de medición en muestras biológicas (etapa 408 en la **FIG. 2**). En algunos ejemplos, el factor de referencia actual se puede organizar en una memoria intermedia (por ejemplo, en una memoria cíclica u otra memoria FILO).

En otros ejemplos en los que se mantienen múltiples factores de referencia actuales, la etapa de determinación 403 podría incluir una comparación de un factor de referencia actualizado determinado con más de un factor de referencia actual (o con un valor promedio de múltiples factores de referencia actuales). Además o de forma alternativa, un factor de referencia actualizado determinado se puede comparar con uno o más factores de referencia iniciales (y descartarse si el factor de referencia actualizado determinado se desvía en más de un valor predeterminado con respecto al uno o más factores de referencia iniciales). Esto puede ser útil para identificar desviaciones lentas en el dispositivo de medición óptica.

En el ejemplo de la **FIG. 2**, un factor de referencia actualizado se mantiene o se descarta dependiendo del resultado de una comparación del factor de referencia actualizado y un factor de referencia actual (etapa 403). Sin embargo, además o de forma alternativa, en algunas situaciones se puede generar un mensaje de error en respuesta a la comparación del factor de referencia actualizado con el factor de referencia actual. Por ejemplo, una desviación del factor de referencia actualizado con respecto a un factor de referencia actual puede ser indicativa de un error en el dispositivo (por ejemplo, cuando un factor de referencia se incrementa en una gran cantidad). El dispositivo de medición óptica puede usar el mensaje de error de diferentes maneras. Por ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede marcar un canal de medición para el que se ha generado un mensaje de error. Además o de forma alternativa, el dispositivo de medición óptica puede evitar mediciones adicionales en el canal de medición para el que se ha generado un mensaje de error.

Una etapa opcional adicional de la etapa de determinación 403 puede incluir estimar un cambio en un factor de referencia y descartar un factor de referencia actualizado si el factor de referencia actualizado de comparación no cambia de acuerdo con el cambio estimado. Por ejemplo, un cambio esperado se puede determinar en base a uno o más factores ambientales o relacionados con el dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo de medición óptica puede determinar que cabe esperar que una señal de detección del canal de medición de referencia, del canal de medición para la recepción de la muestra biológica o de ambos cambie de una manera que influya en un valor del factor de referencia.

Por ejemplo, se puede detectar que un nivel de luz ambiental en un detector del canal de referencia se incrementa y que el nivel de luz ambiental en un canal de medición particular permanece inalterado (o viceversa). Esto podría dar como resultado un cambio repentino en el valor de un factor de referencia (por ejemplo, determinado como una proporción de una señal de detección del canal de medición y del canal de referencia). En otros ejemplos, una modificación en el canal de referencia o en el canal de medición puede dar como resultado un cambio esperado en los factores de referencia (por ejemplo, inserción o extracción de un filtro gris en el trayecto de luz de uno de los canales o inserción o extracción de un recipiente de referencia vacío, tal como una cubeta en el canal de referencia). Nuevamente, una magnitud del valor de referencia puede cambiar en respuesta a dicha modificación.

En caso de cambios esperados o cambios detectados por sensores adicionales, el dispositivo de medición óptica puede tener en cuenta el cambio en el procedimiento de actualización de los factores de referencia. En un ejemplo, la etapa de comparación del factor de referencia actual y el actualizado se puede modificar para tener en cuenta el cambio esperado en el factor de referencia (por ejemplo, si cabe esperar que una señal de detección de un canal de referencia se incremente en un 20 % debido a una extracción de una cubeta de referencia), un factor de referencia actual se puede incrementar en consecuencia para permitir una comparación continua de los factores de referencia actualizados y actuales como se describe anteriormente. En ejemplos alternativos, el dispositivo de medición óptica puede llevar a cabo una etapa de comparación adicional o alternativa para verificar si el factor de referencia cambia como cabe esperar.

En las secciones precedentes se han presentado varias técnicas que incluyen descartar un factor de referencia actualizado cuando el factor de referencia actualizado se desvía con respecto a un factor de referencia actual en más de un valor predeterminado y/o generar un mensaje de error para el canal de medición particular para el que se ha detectado esta desviación. De esta manera, se puede evitar que se usen factores de referencia erróneos en el procedimiento de medición. El cambio excesivamente grande en el factor de referencia puede estar provocado por la inserción de una muestra en un trayecto de medición o por un error del dispositivo de medición, como se analiza anteriormente. Los errores particulares que pueden dar como resultado un cambio excesivamente grande en el canal de referencia (y que puede detectar el dispositivo de medición óptica usando las técnicas descritas en el presente documento) incluyen el agrietamiento o la rotura de una fibra óptica empleada en un canal de medición particular, la acumulación de una cantidad predeterminada de polvo o suciedad en un canal de medición en particular, el agrietamiento o la rotura de un recipiente de muestra insertado en un canal de medición particular, la presencia de líquido disperso en un canal de medición, un deterioro de una fuente de luz o un detector para un canal de medición particular o un grupo de canales de medición, un defecto en una fuente de luz o un detector para un canal de medición particular o un grupo de canales de medición, defectos electrónicos del dispositivo de medición óptica o errores en el procesamiento de las señales de detección del(de los) detector(es) del dispositivo de medición óptica. En algunos ejemplos, las técnicas de la presente divulgación pueden detectar todas estas condiciones de error usando un solo procedimiento (por ejemplo, como se muestra en la **FIG. 2**). Por otra parte, los cambios no importantes en el dispositivo de medición óptica se pueden usar en un procedimiento de calibración (casi continuo) usando la misma técnica.

En las secciones previas se han analizado detalles de las técnicas de actualización de los factores de referencia de la presente divulgación en relación con la **FIG. 2**. A continuación se expondrá, en relación con la **FIG. 3**, cómo se pueden usar los factores de referencia (y las marcas de tiempo de los factores de referencia) en un procedimiento de medición real.

El procedimiento de medición comienza con la recepción de una orden de medición (etapa 301). Posteriormente, el dispositivo de medición óptica puede verificar si un valor de referencia actual del canal de medición para el que se recibió la orden de medición es más antiguo que un valor umbral predeterminado en la etapa 302.

En los casos en que las marcas de tiempo indiquen un periodo de tiempo transcurrido desde la determinación del factor de referencia respectivo, la verificación de la antigüedad del factor de referencia actual puede incluir comparar directamente la marca de tiempo con el valor umbral predeterminado. Si las marcas de tiempo indican un punto temporal (por ejemplo, una hora y/o fecha en que se determinó el factor de referencia actual), la antigüedad del factor de referencia actual se puede determinar comparando la marca de tiempo y la hora actual del sistema.

Dependiendo del resultado de la verificación de antigüedad, el canal de referencia particular se puede marcar (etapa 303) como poco fiable si el factor de referencia actual es demasiado antiguo o la medición se puede realizar en el canal de medición previsto (etapa 304).

En algunos ejemplos, el valor umbral predeterminado se puede seleccionar para que sea mayor que un tiempo de medición de una muestra biológica en el canal de medición respectivo del dispositivo de medición óptica (por ejemplo, 1,1 veces mayor o más, dos veces mayor o más o cinco veces mayor o más).

El hecho de que la antigüedad de un factor de referencia se pueda usar para determinar que un canal de medición particular podría ser defectuoso se puede entender en el contexto del procedimiento de actualización de los factores de referencia descrito en relación con la **FIG. 2** anterior. Como se analiza, los factores de referencia actualizados se pueden descartar tan pronto como una desviación con respecto a un factor de referencia actual sea demasiado grande. Si existe un error persistente en un canal de medición particular, los factores de referencia actualizados mostrarán continuamente grandes desviaciones con respecto al factor de referencia actual y, por lo tanto, se descartarán. Al mismo tiempo, el factor de referencia actual se volverá más antiguo y finalmente alcanzará el umbral de antigüedad predeterminado. Por otra parte, si en algún punto temporal el factor de referencia actualizado vuelve a tener valores suficientemente próximos al factor de referencia actual, el factor de referencia actual se puede reemplazar por el factor de referencia actualizado (que entonces es lo suficientemente "nuevo" para que pase la prueba de antigüedad en la etapa 302 de la **FIG. 3**).

Después de que el uso de la marca de tiempo para evitar mediciones en canales de medición defectuosos se haya

analizado en las secciones anteriores, el uso de los factores de referencia en el procedimiento de medición real se analizará en las siguientes secciones.

Una vez introducida una muestra biológica en un canal de medición, el dispositivo de medición óptica puede realizar una o más mediciones en la muestra biológica. El factor de referencia actual del canal de medición y una señal de detección del canal de referencia (o de uno de los canales de referencia) se pueden usar para corregir la señal de detección.

En un ejemplo, una señal de detección del canal de medición se puede ponderar por el factor de referencia actual (por ejemplo, multiplicar por el factor de referencia actual). De esta manera, se puede compensar la heterogeneidad entre diferentes canales de medición en un dispositivo de medición óptica.

Por ejemplo, un factor de referencia actual de un i ésimo canal de medición RF_i puede ser 1,1 cuando se realiza una medición en un canal de medición particular. A continuación, una señal de detección corregida (por ejemplo, una intensidad o un número de recuentos) en el i ésimo canal de medición $IN_{i,CORR}$ se puede calcular como:

$$IN_{i,CORR} = RF_i * IN_{i,det},$$

donde $IN_{i,det}$ se refiere a una señal de detección medida en el canal de medición respectivo. En el ejemplo anterior, la señal de detección corregida (por ejemplo, una intensidad o un número de recuentos) en el i ésimo canal de medición es un 10 % mayor que la señal de detección medida. Para otro canal de medición, la señal de detección corregida puede ser, por ejemplo, un 5 % menor que la señal de detección medida. Por tanto, el uso de factores de referencia puede compensar las heterogeneidades de los diferentes canales de medición del dispositivo de medición óptica y hacer que las diferentes señales de detección sean más comparables.

La señal de detección de un canal de medición también se puede corregir de formas adicionales al uso de un factor de referencia actual del canal de medición. En un ejemplo, una señal de detección del canal de medición de referencia medida al mismo tiempo que la señal de detección del canal de medición que incluye la muestra biológica se puede usar para corregir la señal de detección. De esta manera, se pueden corregir las desviaciones durante un procedimiento de medición (por ejemplo, en una situación en la que se llevan a cabo mediciones secuenciales en una sola muestra biológica).

En un ejemplo, una señal de detección corregida $D_{i,CORR}$ del i ésimo canal de medición se puede determinar como sigue:

$$D_{i,CORR} = RF_i * IN_{i,det} / IN_{REF,det},$$

donde $IN_{REF,det}$ se refiere a una señal de detección del canal de referencia en el tiempo de medición. Además o de forma alternativa, las señales de detección se pueden corregir mediante una medición de corrección en el canal de medición o de referencia respectivo (por ejemplo, una medición en vacío en el canal de medición respectivo) como se describe anteriormente en relación con el procedimiento de determinación de los factores de referencia. Por ejemplo, una medición en vacío se puede restar de las señales de detección del canal de medición y del canal de referencia.

Después de haber analizado técnicas ejemplares de actualización de los factores de referencia y técnicas de uso de factores de referencia en mediciones de un dispositivo de medición óptica en relación con la **FIG. 2** y la **FIG. 3**, ahora se detallarán aspectos de las técnicas de inicialización en relación con la **FIG. 4**.

Durante la etapa de inicialización no hay muestras biológicas presentes en los canales de medición (es decir, los canales de medición están vacíos).

En una primera etapa 201, el dispositivo de medición óptica puede realizar una inicialización básica. Esto puede implicar un número predeterminado de pruebas de autodiagnóstico para verificar si el dispositivo de medición óptica funciona apropiadamente. Además o de forma alternativa, el dispositivo de medición óptica puede establecer un punto de funcionamiento para mediciones posteriores (por ejemplo, parámetros de fuente de luz, parámetros del detector y tiempo de medición). En un ejemplo, se realiza un procedimiento de corrección de campo plano para todos los detectores o píxeles del detector del dispositivo de medición óptica.

En una etapa 202 posterior, el dispositivo de medición óptica mide las señales de detección de cada canal de medición del dispositivo. Las intensidades medidas se usan a continuación en la etapa 203 para calcular un conjunto de factores de referencia iniciales. Para esta etapa de cálculo de los factores de referencia iniciales se pueden usar las mismas técnicas que se exponen anteriormente en relación con la **FIG. 2** para el procedimiento de actualización de los factores de referencia.

Cuando se han determinado los factores de referencia iniciales, el dispositivo de medición óptica calcula una mediana de los factores de referencia iniciales y un valor de referencia (etapa 204). En otros ejemplos se puede

calcular otro valor promedio distinto de la mediana (por ejemplo, una media aritmética). En el ejemplo de la **FIG. 4**, el valor de referencia se establece en "1". El valor de referencia representa el canal de referencia. Como los factores de referencia de todos los demás canales de medición están referenciados a la señal de detección del canal de referencia, el valor de referencia de "1" indica que una señal de detección esperada del canal de referencia es igual a una señal esperada de los otros canales de medición.

En una etapa 205 posterior, el dispositivo de medición óptica verifica si una desviación del valor de referencia y la mediana está fuera de un intervalo (por ejemplo, el valor de referencia se desvía en más de un valor predeterminado con respecto a la mediana de los factores de referencia). Si este es el caso, el dispositivo de medición óptica puede entrar en un estado de error (etapa 208).

Además, el dispositivo de medición óptica verifica si una desviación de los factores de referencia de cada canal de medición y la mediana está fuera de un intervalo. Si este es el caso, el canal de medición respectivo se marca como inutilizable (etapa 206).

Después de haber completado el procedimiento de inicialización, el dispositivo de medición óptica puede entrar en un modo de medición (etapa 207).

En otros ejemplos, el dispositivo de medición óptica puede emplear diferentes técnicas de inicialización. Una técnica de inicialización alternativa puede implicar el cálculo de un valor promedio para los factores de referencia de todos los canales de medición del dispositivo de medición óptica y, para cada canal de medición, la determinación de una desviación de un factor de referencia del canal de medición respectivo y el factor de referencia promedio. Si la desviación con respecto al factor de referencia de un canal de medición y el factor de referencia promedio excede un límite predeterminado, se genera un indicador de error para el canal de medición respectivo.

En las secciones precedentes se han analizado diferentes aspectos de las técnicas de calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas en relación con la **FIG. 1** a la **FIG. 4**. Como ya se ha analizado, los dispositivos de medición óptica de la presente divulgación se pueden integrar en diferentes analizadores o unidades analizadoras para muestras biológicas. En la **FIG. 5** a la **FIG. 8** se representa un sistema ejemplar para análisis *in vitro* que incluye un dispositivo de medición óptica de acuerdo con la presente divulgación y se analizará con más detalle posteriormente.

La **FIG. 5** a la **FIG. 8** representan vistas de un sistema para análisis *in vitro* denominado en general con el número de referencia 100.

La **FIG. 5** muestra un ejemplo de un sistema 100 para análisis diagnóstico *in vitro* y, en particular, un analizador de coagulación. El sistema 100 comprende una unidad de retención de reactivos 110 para retener reactivos para realizar diferentes pruebas de coagulación. La unidad de reactivos 110 está realizada como un compartimento de almacenamiento cerrado y endurecido que comprende orificios de acceso 111 para que una boquilla de pipeteo entre en el compartimento y extraiga una parte alícuota de reactivo. El sistema 100 comprende además una unidad de bandeja de gradilla de muestras 122, que está funcionalmente acoplada como un módulo a la unidad de carga/descarga de muestras 120 para cargar/descargar las gradillas de muestras 121 en/de la unidad de carga/descarga de muestras 120. El sistema comprende además una área central de procesamiento de recipientes 130'. El área de procesamiento de recipientes 130' comprende un primer soporte de recipientes estático lineal 140 y un segundo soporte de recipientes estático lineal 140', comprendiendo cada uno de los soportes de recipientes estáticos 140, 140' una pluralidad de posiciones de colocación de recipientes 6, 8, 6', 8' para retener los recipientes que incluyen las muestras biológicas (por ejemplo, mientras las muestras biológicas se incuban, o mientras se realizan mediciones ópticas en las muestras biológicas). El área de procesamiento de recipientes 130' comprende además una estación de entrada de recipientes 150 para proporcionar un recipiente cada vez en el soporte de recipientes estático 140. El área de procesamiento de recipientes 130' comprende además una primera y segunda estaciones de trabajo de recipientes móviles 160, 161' trasladables linealmente con respecto al soporte de recipientes estático 140, 140' respectivo y funcionalmente acoplado al soporte de recipiente estático 140, 140' respectivo para transferir los recipientes entre las posiciones de colocación de recipientes 6, 8 del soporte de recipientes estático 140.

El sistema 100 comprende además dos cabezales de pipeta 170', 173 montados de manera trasladable en dos brazos horizontales 171, 174 respectivos que comprenden una pluralidad de dispositivos de pipeteo cada uno. El sistema 100 comprende además un controlador 180' programado para controlar la ejecución de un número de operaciones del procedimiento programadas que incluyen el funcionamiento de las estaciones de trabajo de recipientes móviles 160, 161', de los cabezales de pipeta 170', 173 y de los dispositivos de pipeteo.

La **FIG. 6** y la **FIG. 7** muestran vistas adicionales del sistema ejemplar de la **FIG. 5**, incluyendo los componentes analizados anteriormente. En particular, en la **FIG. 6** y la **FIG. 7** se puede ver que el sistema incluye dos unidades fotométricas 142, 142' para realizar mediciones ópticas de coagulación en muestras biológicas incluidas en los recipientes 10. Las unidades fotométricas 142, 142' se analizarán posteriormente con más detalle en relación con la **FIG. 8**.

La **FIG. 8** muestra detalles adicionales de partes del sistema ejemplar de la **FIG. 5** y la **FIG. 6**. En particular, para mayor claridad, solo se muestra un soporte de recipientes estático 140 con la estación de trabajo de recipientes móvil 160 respectiva y solo un cabezal de pipeta 170'.

El soporte de recipientes estático 140 comprende una pluralidad de posiciones de colocación de recipientes 6, 8 para colocar una pluralidad de recipientes 10. En particular, el soporte de recipientes estático 140 comprende una subunidad de incubación 140A que comprende una pluralidad de posiciones de colocación de recipientes para incubación 8. El soporte de recipientes estático 140 comprende además una subunidad de detección 140B que comprende una pluralidad de posiciones de colocación de recipientes para detección 6 (en este ejemplo, trece).

En particular, la subunidad de detección 140B comprende una de las unidades fotométricas 142, comprendiendo la unidad fotométrica 142 una fuente de luz 1 en un lado de las posiciones de colocación de recipientes para detección 6 y un detector óptico (no mostrado) dispuesto en el interior de la subunidad de detección 140B en el otro lado de las posiciones de colocación de recipientes para detección 6. En particular, para cada posición de colocación de recipientes para detección 6 existe una fibra óptica 2 para guiar la luz desde la fuente de luz 1 a través de un recipiente 10 colocado en las posiciones de colocación de recipientes para detección 6 y un detector óptico colocado en el lado opuesto de las posiciones de colocación de recipientes para detección 6 para detectar el paso de la luz a través del recipiente 10 en las posiciones de colocación de recipientes para detección 6. Por tanto, cada posición de colocación de recipientes para detección 6 está dispuesta en un trayecto óptico entre una fibra óptica 2 y un detector óptico. Por lo tanto, el sistema 100 proporciona una pluralidad de canales de medición 3a, 3l (trece canales de medición en el ejemplo de la **FIG. 8**, dos de los 3a, 3l se muestran en la **FIG. 8**), donde un recipiente 10 se puede disponer en un canal de medición 3a, 3l respectivo colocándolo en las posiciones de colocación de recipientes respectivas para detección 6.

Por lo tanto, los recipientes 10 se pueden realizar convenientemente como cubetas que comprenden dos paredes paralelas y transparentes, que se pueden colocar en el trayecto óptico. Luz de diferentes longitudes de onda se puede guiar a través de diferentes fibras ópticas 2 y/o luz de diferentes longitudes de onda se puede guiar de forma alternativa en las mismas fibras ópticas 2. En particular, la fuente de luz 1 puede ser común para todas las fibras ópticas 2 y comprende una fuente de luz de longitud de onda múltiple, por ejemplo, una fuente de luz de amplio espectro o una pluralidad de elementos emisores de luz con longitudes de onda individuales o intervalos de longitudes de onda.

Una de las posiciones de colocación de recipientes para detección 6A es una posición de obtención de un blanco para obtener un blanco de cada nuevo recipiente 10. Además, las posiciones de colocación de recipientes de blanco para detección 6A es la posición de retención del recipiente de entrada donde la pinza sujeción de recipientes 151 de la estación de entrada de recipientes 150 coloca un recipiente nuevo 10 cada vez.

Una segunda posición de colocación de recipientes para detección 6" es una posición de colocación de recipientes de referencia para detección como se analiza anteriormente. Esta posición de colocación de recipientes para detección 6" forma parte de un canal de referencia 3a (como también se analiza anteriormente).

Un procedimiento de medición ejemplar en el sistema de la **FIG. 5** a la **FIG. 8** se describe ahora.

La estación de entrada de recipientes 150 coloca un nuevo recipiente 10 cada vez en las posiciones de colocación de recipientes de entrada para detección 6 del soporte de recipientes estático 140 y/o en una posición de obtención de un blanco 6A correspondiente del segundo soporte de recipientes estático 140', dependiendo de si se usa un modo de realización con uno o dos soportes de recipientes estáticos 140, 140'. A continuación, se obtiene primero un blanco fotométrico de cada nuevo recipiente 10 en cada soporte de recipientes estático 140, 140'. Después de obtener un blanco fotométrico del recipiente 10, las estaciones de trabajo de recipientes móviles 160, 160' respectivas transfieren los recipientes 10 a una posición libre de colocación de recipientes para incubación 8, 8' del soporte de recipientes estático 140, 140' respectivo. En las posiciones de colocación de recipientes para incubación 8, 8' se dosifica una muestra biológica particular y uno o más reactivos en el recipiente. El recipiente 10B sujetado por la pinza de sujeción 161 se transporta hasta una posición libre de colocación de recipientes para detección 6, 6' de la subunidad de detección 140B para detección usando la unidad fotométrica 142 trasladando linealmente la estación de trabajo de recipientes móvil 160. La detección usando la unidad fotométrica 142 puede incluir una cualquiera de las técnicas de calibración y/o detección de errores analizadas anteriormente. En particular, los factores de referencia (por ejemplo, que indican una proporción de intensidades detectadas en un segundo canal de medición 3l y un primer canal de medición de referencia 3a) se pueden actualizar continuamente y usarse en el procedimiento de medición como se analiza anteriormente.

El sistema de la **FIG. 6** a la **FIG. 8** usa unidades fotométricas 142, 142' particulares. En otros ejemplos, las unidades fotométricas 142, 142' se pueden reemplazar por cualquier otro dispositivo de medición óptica de la presente divulgación.

En las secciones precedentes se ha descrito una pluralidad de etapas de procesamiento de señales (por ejemplo,

- etapas de diferentes técnicas de calibración y/o detección de errores). Evidentemente, estas etapas de procesamiento de señales se pueden realizar en cualquier ordenador o sistema informático adecuado acoplado a un dispositivo de medición óptica de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, el dispositivo de medición óptica en sí mismo puede incluir un ordenador o sistema informático que realiza las etapas de procesamiento de señales de las diferentes técnicas de calibración y/o detección de errores. En otros ejemplos, el dispositivo de medición óptica se puede integrar en un analizador para muestras biológicas (por ejemplo, el analizador que se muestra en la **FIG. 5** y la **FIG. 6**) y un ordenador o sistema informático del analizador puede realizar las etapas de procesamiento de señales de las diferentes técnicas de calibración y/o detección de errores. Todavía en otros ejemplos, el dispositivo de medición óptica se puede acoplar comunicativamente a un ordenador o sistema informático (por ejemplo, un ordenador o sistema informático remoto) que realiza las etapas de procesamiento de señales de las diferentes técnicas de calibración y/o detección de errores (por ejemplo, a través de una red de comunicación de laboratorio). En general, para las técnicas de calibración y/o detección de errores de la presente divulgación no es importante dónde tiene lugar el procesamiento de las señales.
- Además, los procedimientos de calibración y/o detección de errores de la presente divulgación se pueden realizar en instrucciones en un medio legible por ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador o sistema informático, puede provocar que el dispositivo de medición lleve a cabo las etapas de los procedimientos de calibración y/o detección de errores de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la calibración y/o detección de errores en un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas que tiene al menos un primer (3a) y un segundo canal de medición (3b, ..., 3n), comprendiendo el procedimiento:
 - entre mediciones de muestras biológicas en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de actualización de los factores de referencia que incluye:
 - obtener uno o más factores de referencia actuales para el segundo canal de medición (3b, ..., 3n), siendo cada factor de referencia indicativo de una relación entre las señales de medición obtenidas previamente en el primer (3a) y el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) del dispositivo de medición óptica;
 - determinar (401) una primera señal de detección del primer canal de medición (3a) que no incluye la muestra biológica;
 - determinar (401) una segunda señal de detección del segundo canal de medición (3b, ..., 3n);
 - calcular (402) un factor de referencia actualizado para el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) basado en la primera y la segunda señal de detección;
 - comparar (403) el factor de referencia actualizado con al menos uno del uno o más factores de referencia actuales; y
 - dependiendo del resultado de la comparación, almacenar (406) el factor de referencia actualizado como un nuevo factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) o mantener (404) el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n), en el que los factores de referencia actualizados basados en la primera y la segunda señal de detección determinados cuando la muestra biológica está presente en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) se descartan.
 2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:
 - si el factor de referencia actualizado se desvía como máximo en un valor predeterminado con respecto a al menos uno del uno o más factores de referencia actuales, almacenar el factor de referencia actualizado como un nuevo factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición (3n); y
 - si el factor de referencia actualizado se desvía en más de un valor predeterminado con respecto a al menos uno del uno o más factores de referencia actuales, mantener el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición (3n).
 3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que calcular el factor de referencia incluye determinar una proporción de la primera y la segunda señal de detección.
 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el uso del uno o más factores de referencia actuales en una medición posterior en el segundo canal de medición (3n) incluye:
 - determinar una señal de detección del primer canal de medición (3a) que no incluye una muestra biológica;
 - determinar una señal de detección del segundo canal de medición (3n) que incluye una muestra biológica que se va a medir; y
 - corregir la señal de detección del segundo canal de medición (3n) mediante uno de los factores de referencia actuales.
 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el uso del uno o más factores de referencia actuales en una medición posterior en el segundo canal de medición incluye:
 - determinar una señal de detección del primer canal de medición que no incluye una muestra biológica;
 - determinar una señal de detección del segundo canal de medición que no incluye una muestra biológica que se va a medir; y
 - corregir la señal de detección del segundo canal de medición mediante uno de los factores de referencia actuales.
 6. El procedimiento de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que corregir la señal de detección incluye

multiplicar la señal de detección por el uno de los factores de referencia actuales o dividir la señal de detección por el uno de los factores de referencia actuales.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye además almacenar una marca de tiempo para cada factor de referencia, indicando la marca de tiempo cuándo se ha determinado el factor de referencia particular.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además:

evaluar (302) una marca de tiempo del factor de referencia actual para determinar una antigüedad del factor de referencia actual; y

generar (303) un mensaje de error si una antigüedad del factor de referencia actual excede una antigüedad máxima predeterminada.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el procedimiento de actualización de los factores de referencia de la reivindicación 1 se realiza continuamente durante el funcionamiento del dispositivo de medición óptica.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento de actualización de los factores de referencia se realiza periódicamente, en el que el procedimiento de actualización de los factores de referencia se realiza al menos una vez por minuto o al menos una vez por segundo.

11. El procedimiento de una de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo de medición óptica para muestras biológicas incluye uno o más canales de medición adicionales (3b, ..., 3n), comprendiendo además el procedimiento, entre mediciones de muestras biológicas en el segundo o uno o más canales de medición adicionales (3b, ..., 3n) del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de actualización de los factores de referencia como se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para cada uno del uno o más canales de medición adicionales (3b, ..., 3n).

12. El procedimiento de una de las reivindicaciones precedentes, que comprende además:

calcular (204) un valor promedio para los factores de referencia de todos los canales de medición (3a, ..., 3n) del dispositivo de medición óptica, incluyendo el primer y el segundo canal de medición (3a, 3n);

para cada canal de medición (3a, ..., 3n) incluyendo el primer y el segundo canal de medición (3a, 3n), determinar una desviación de un factor de referencia del canal de medición (3a, ..., 3n) respectivo y el factor de referencia promedio; y

si la desviación respecto al factor de referencia de un canal de medición (3a, ..., 3n) y el factor de referencia promedio excede un límite predeterminado, marcar el canal de medición (3a, ..., 3n) respectivo, en el que el valor promedio es una mediana o un promedio aritmético.

13. El procedimiento de una de las reivindicaciones precedentes, que comprende además: retardar el uso del factor de referencia actualizado en una medición posterior en el segundo canal de medición (3n), en el que el retardo se selecciona de modo que se evite el uso de factores de referencia actualizados determinados durante la inserción o extracción de un recipiente que contiene la muestra biológica.

14. Un medio legible por ordenador que tiene instrucciones almacenadas en el mismo y que, cuando se ejecuta por un sistema informático, provoca que el dispositivo de medición óptica de la reivindicación 15 lleve a cabo las etapas de los procedimientos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un dispositivo de medición óptica para muestras biológicas, que comprende:

un primer canal de medición (3a),

un segundo canal de medición (3b, ..., 3n)

medios para insertar y extraer las muestras biológicas en y del segundo canal de medición;

un detector (7) configurado para recibir señales del primer (3a) y el segundo canal de medición (3b, ..., 3n); y

un controlador configurado para realizar un procedimiento de calibración y/o detección de errores en la medición óptica, comprendiendo el procedimiento:

durante el funcionamiento del dispositivo de medición óptica, realizar repetidamente un procedimiento de

actualización de los factores de referencia que incluye las etapas de:

- 5 obtener uno o más factores de referencia actuales para el segundo canal de medición (3b, ..., 3n), siendo cada factor de referencia indicativo de una relación entre las señales de medición obtenidas previamente en el primer (3a) y el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) del dispositivo de medición óptica;
- 10 determinar una primera señal de detección del primer canal de medición (3a) que no incluye la muestra biológica;
- 10 determinar una segunda señal de detección del segundo canal de medición (3b, ..., 3n);
- 10 calcular un factor de referencia actualizado para el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) basado en la primera y la segunda señal de detección;
- 15 y
- 15 comparar el factor de referencia actualizado con al menos uno del uno o más factores de referencia actuales;
- 20 dependiendo del resultado de la comparación, almacenar el factor de referencia actualizado como un nuevo factor de referencia actual para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) o mantener el uno o más factores de referencia actuales para su uso en una medición posterior en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n), en el que los factores de referencia actualizados basados en la primera y la segunda señal de detección determinados cuando la muestra biológica está presente en el segundo canal de medición (3b, ..., 3n) se descartan.

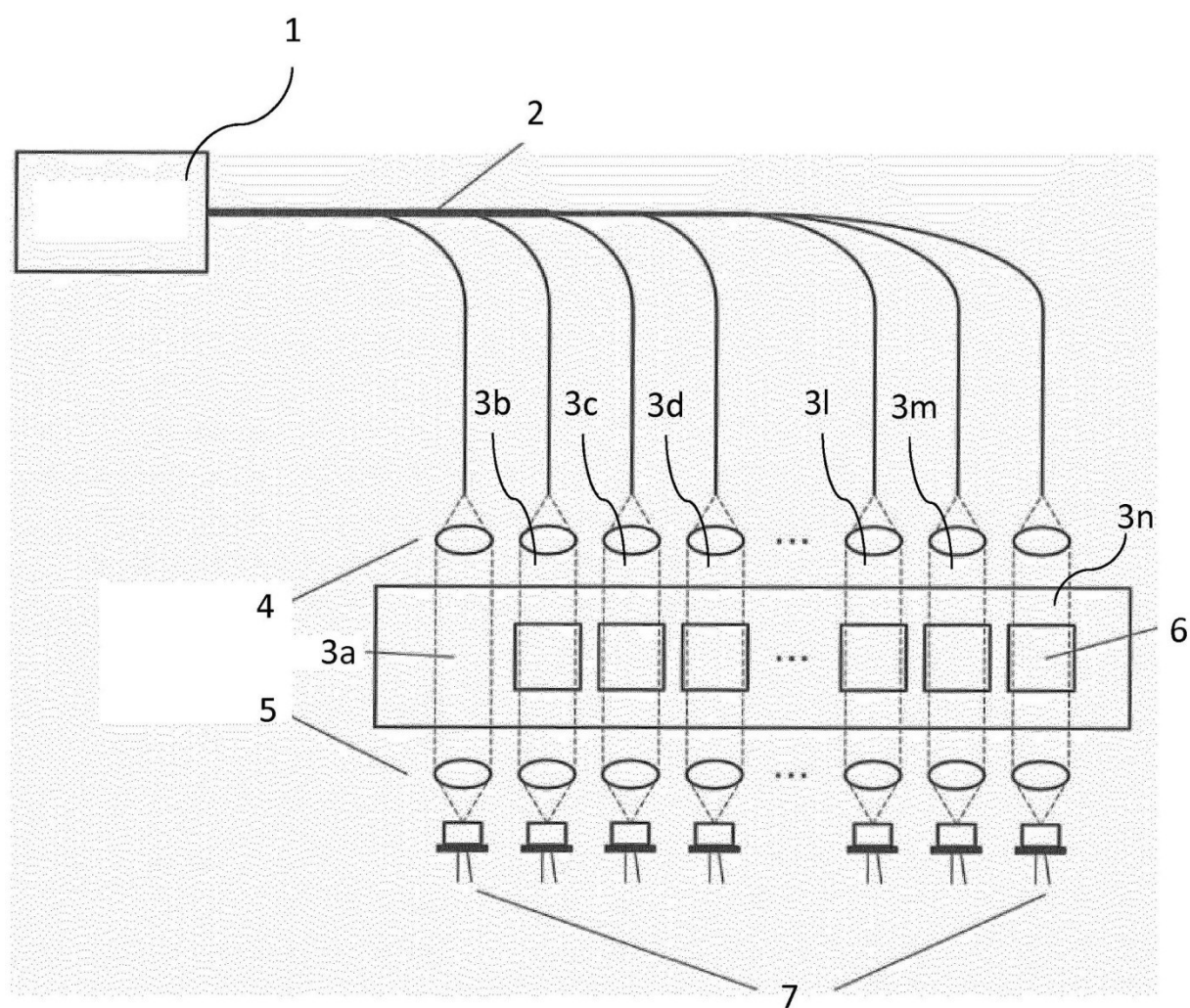


Figura 1

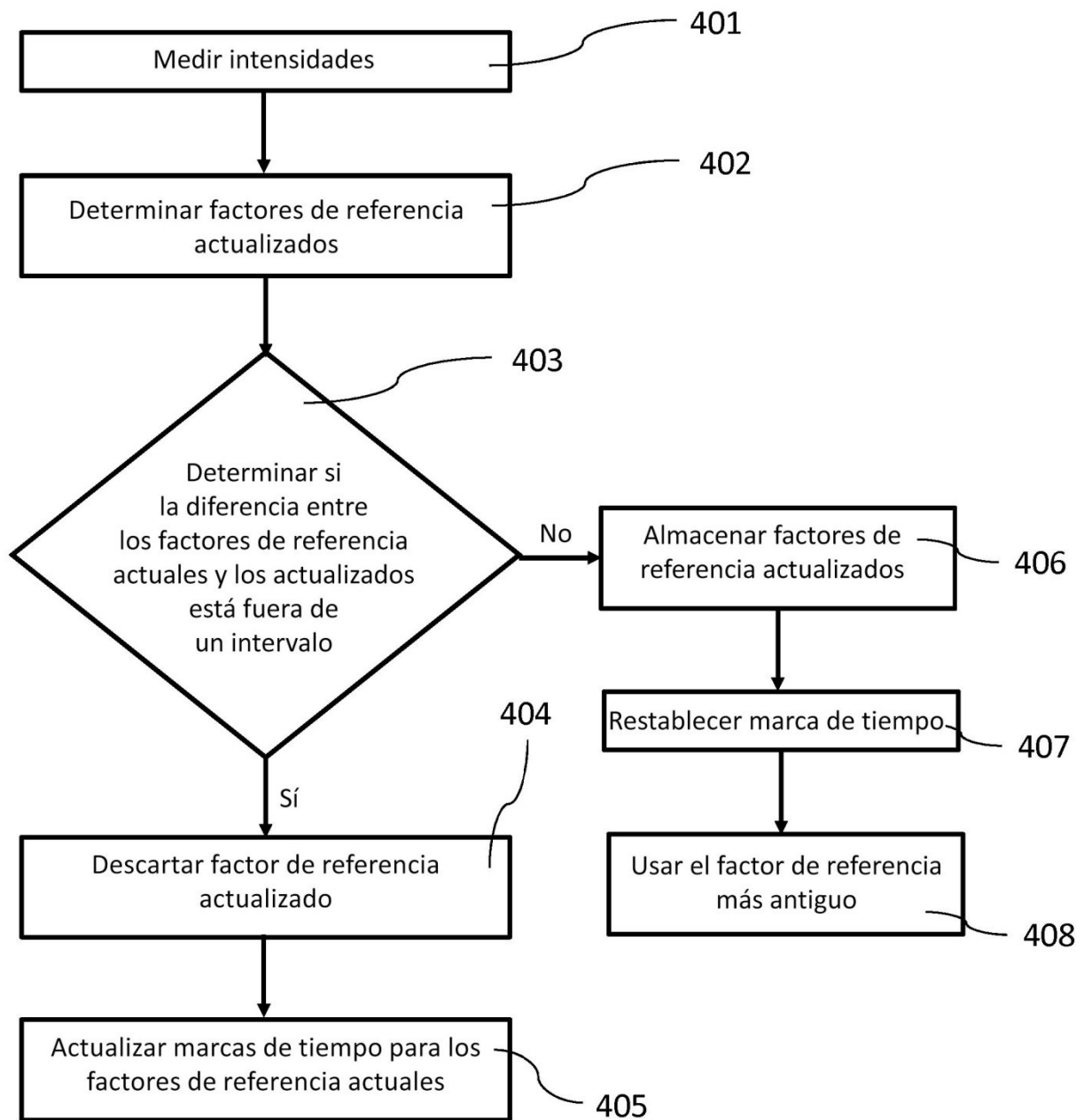


Figura 2

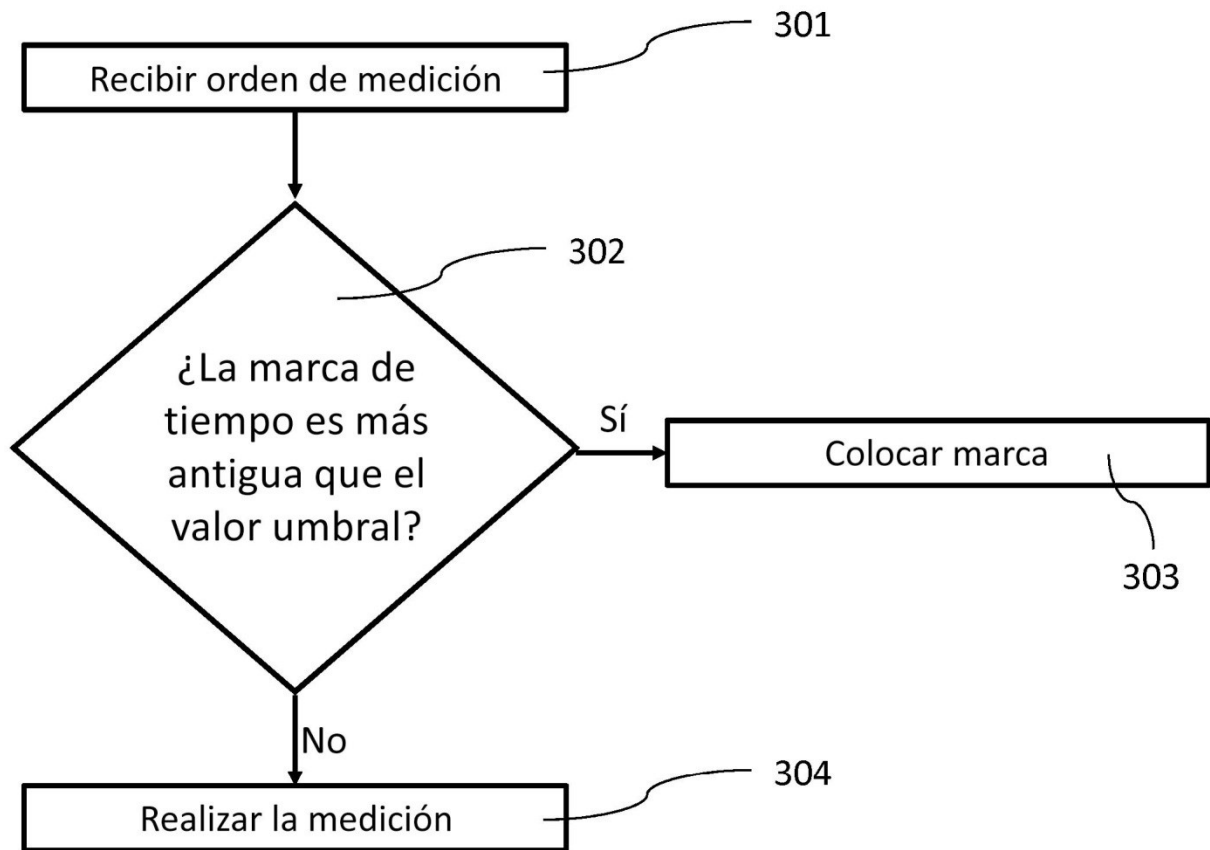


Figura 3

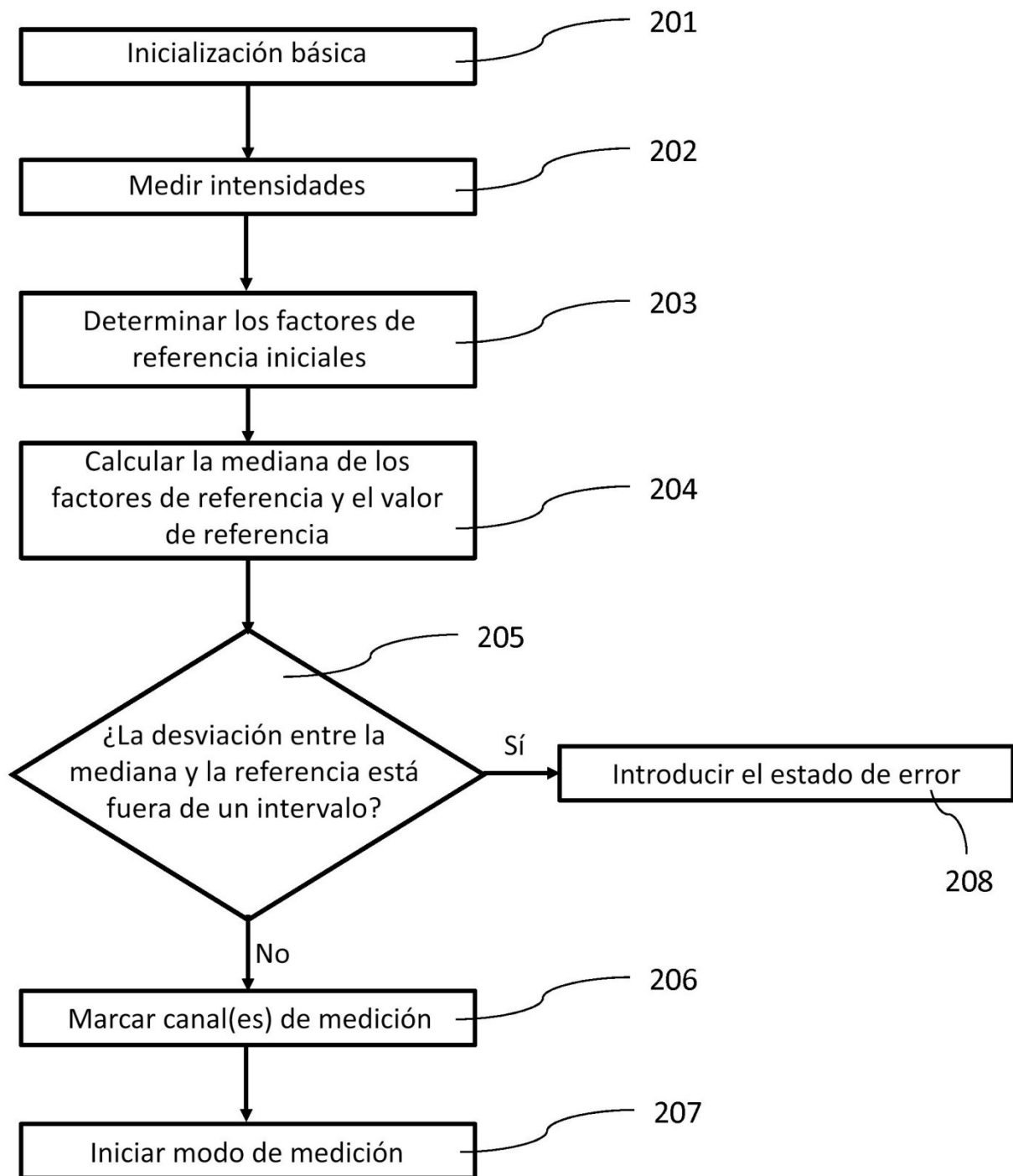


Figura 4

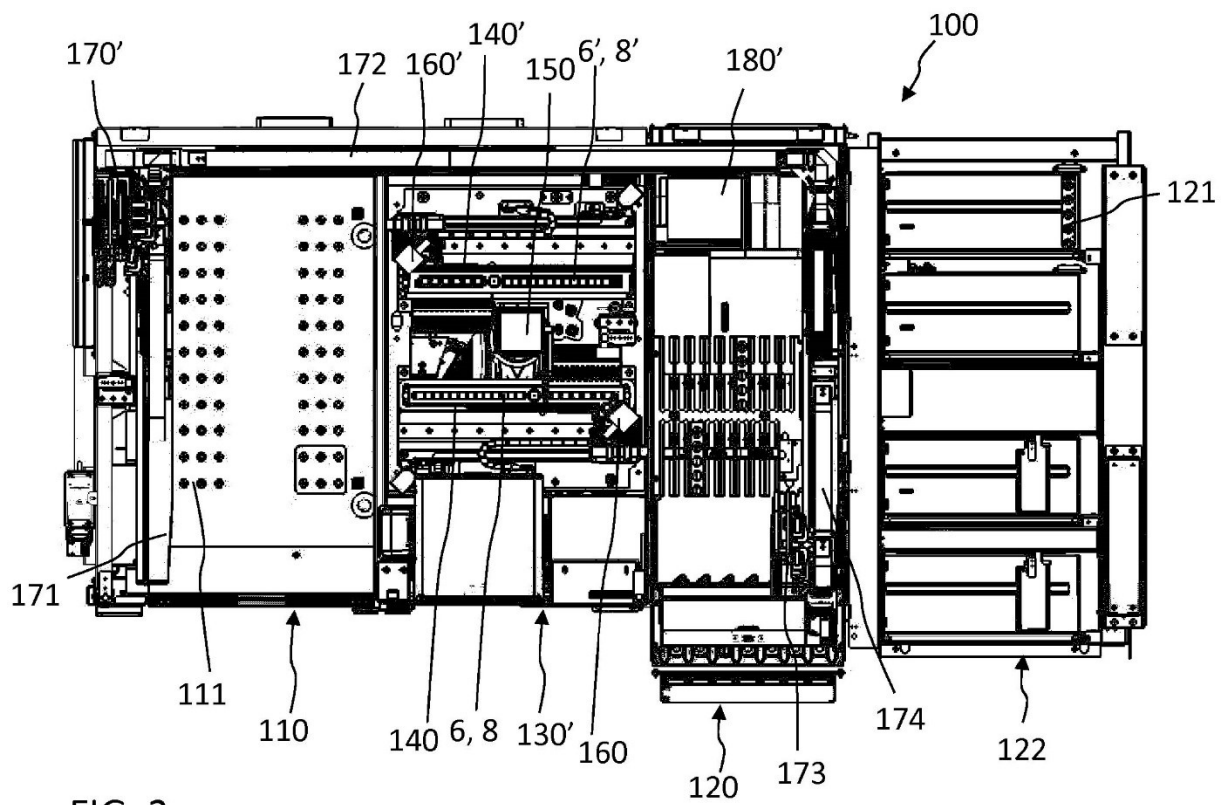


Figura 5

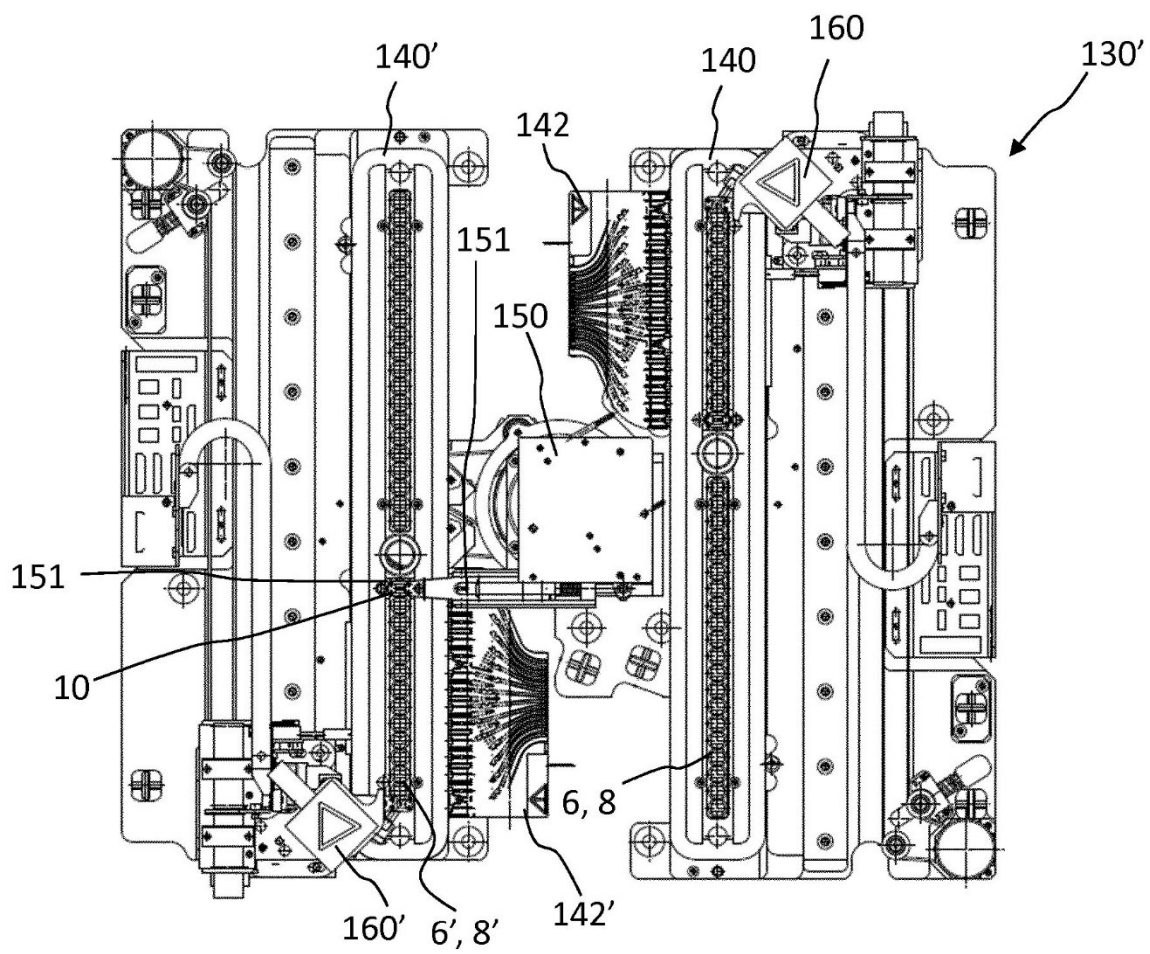


Figura 6

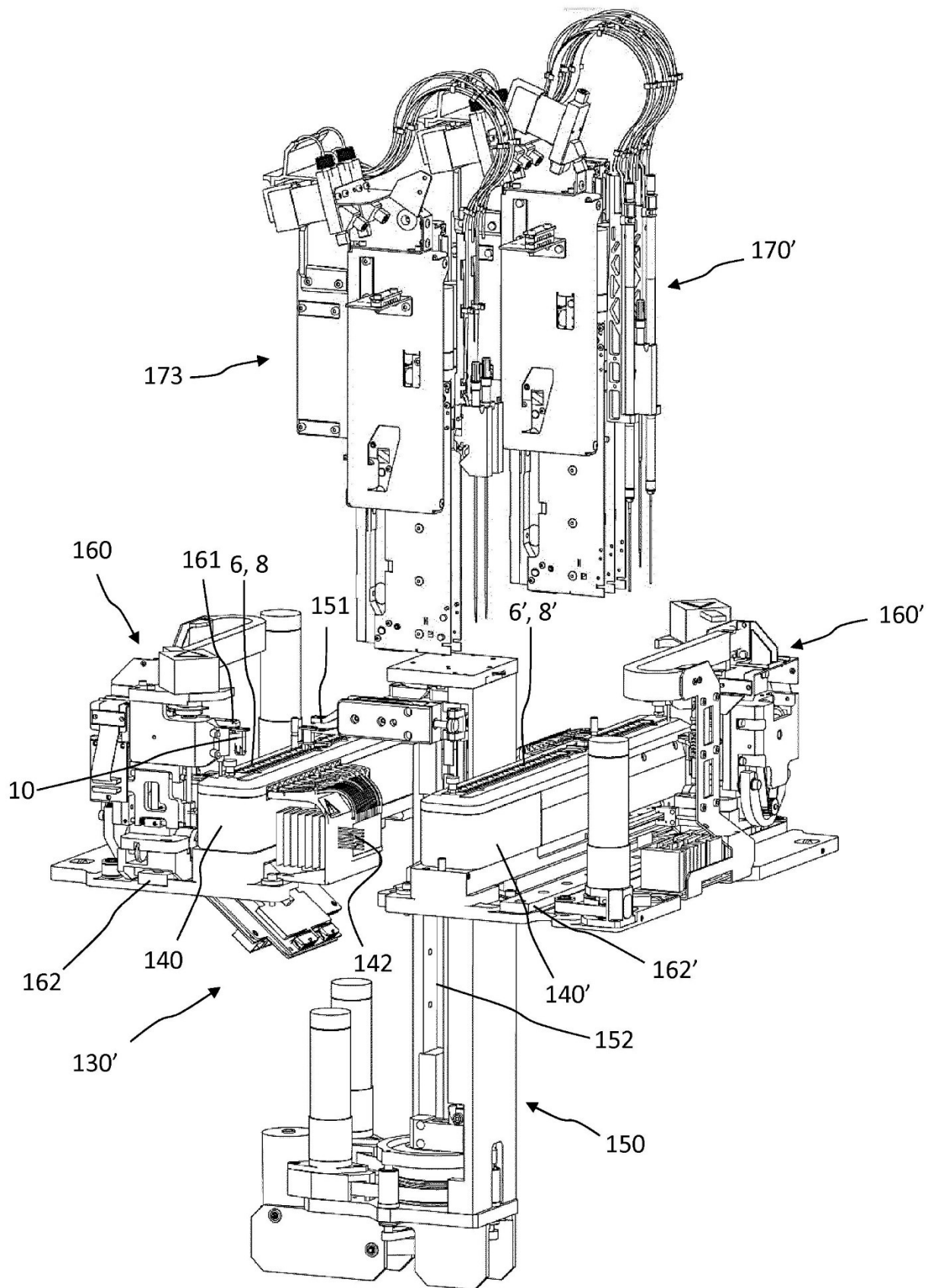


Figura 7

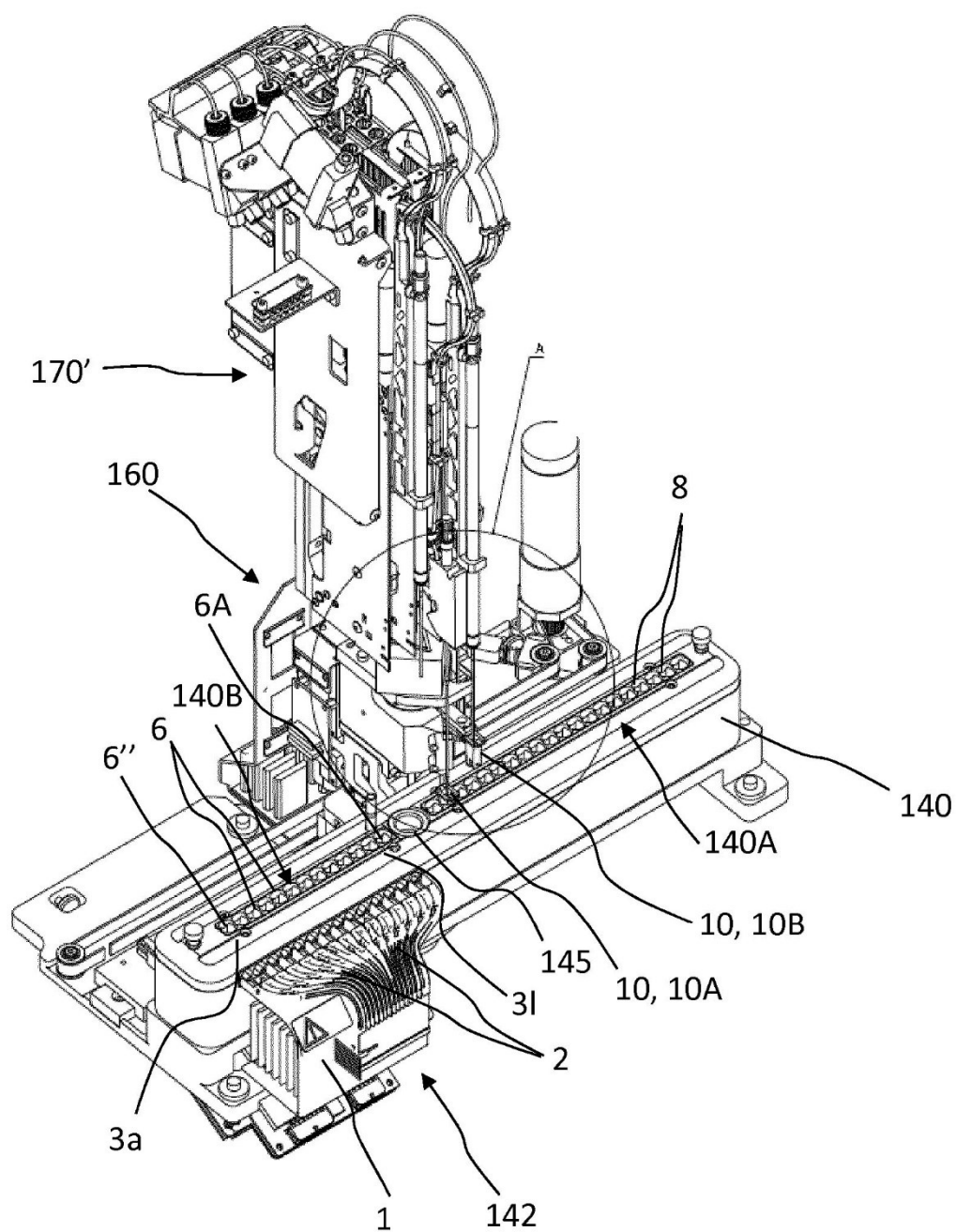


Figura 8