



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 21/763 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017135981, 10.10.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.10.2017

Дата регистрации:
12.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.10.2017

(45) Опубликовано: 12.03.2018 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

660036, г. Красноярск, Академгородок, 50, стр.
38, ФИЦ КНЦ СО РАН, отдел патентной и
изобретательской работы

(72) Автор(ы):

Франк Людмила Алексеевна (RU),
Заблуда Владимир Николаевич (RU),
Лященко Сергей Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Федеральный
исследовательский центр "Красноярский
научный центр Сибирского отделения
Российской академии наук" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20120300194 A1, 29.11.2012. RU
2373540 C1, 20.11.2009. KR 101087721 B1,
30.11.2011. KR 1020100007622 A, 22.01.2010.

(54) ТЕРМОСТАТИРОВАННЫЙ ПЛАНШЕТНЫЙ ЛЮМИНОМЕТР С АВТОМАТИЧЕСКИМ ДОЗАТОРОМ ДЛЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО БИОТЕСТИРОВАНИЯ

(57) Реферат:

Полезная модель относится к измерительной биомедицинской технике, а именно к технике измерения интенсивности светового сигнала в биоспецифическом (хеми-)биолюминесцентном анализе и может быть использована для выявления диагностических мишеней в медицине и биологии. Термостатированный планшетный люминометр с автоматическим дозатором для высокопроизводительного биотестирования содержит двухкоординатный держатель планшета, датчик фотонов, дозатор, подсистему регулирования температуры и электронный модуль управления, новым является то, что имеет термоэлектрический радиаторный теплообменник

с принудительной конвекцией и встроенную автоматическую систему калибровки датчика фотонов. Технический результат полезной модели заключается в увеличении точности биолюминесцентного анализа и высокой воспроизводимости результатов измерений, благодаря улучшенной термостабилизации планшета с образцами с точностью $\pm 0,5^\circ\text{C}$ до абсолютной разницы в 20°C между температурой образцов и окружающей среды, в которой работает люминометр, а также благодаря наличию встроенной системы калибровки датчика фотонов перед каждым циклом измерений. 3 ил.

RU 177777 U1

RU 177777 U1

Полезная модель относится к измерительной биомедицинской технике, а именно к технике измерения интенсивности (хеми-)биоломинесцентного сигнала в анализируемых образцах, и может быть использована для специфического выявления диагностических мишеней в медицине и биологии.

5 Известен способ высокочувствительного выявления диагностических мишеней на основе биоломинесцентного специфического (иммунологического, ДНК-гибридизационного, либо других) анализа мишеней с использованием в качестве репортера светоизлучающих белков - Ca^{2+} -регулируемых фотопротеинов или люцифераз [RU п. 2497128, МПК G01N 33/532, опубл. 27.10.2013 г.]. Метод реализуется путем
10 образования на поверхности пластикового планшета биоспецифических комплексов «определяемая мишень - биоломинесцентный репортер», наличие и (или) количество которого выявляют по сигналу репортера (хеми- или биоломинесценция), который запускается путем впрыска раствора субстрата (например, целентеразина) или кофактора (например, $CaCl_2$). Метод позволяет выявлять мишени быстро, просто и с высокой
15 чувствительностью.

Для рутинного применения описанного метода в медицинской практике необходима его приборная реализация с возможностью одновременного анализа серии образцов в идентичных и стабильных условиях окружающей среды, которую возможно обеспечить
20 планшетным размещением образцов в термостатированной среде с контролируемой температурой, при этом подачу водного раствора субстрата или $CaCl_2$ необходимо строго дозировать для каждого образца с фиксированным временем начала оптических измерений после подачи раствора $CaCl_2$.

Известна конструкция люминометра для измерения интенсивности
25 хемилюминесценции в биомедицинских применениях [US 5290513 A1, МПК G01N 21/76, опубл. 01.03.1994 г.], которая включает в себя: детектор излучения с входным окном; устройство последовательного перемещения образцов относительно входного окна; диафрагменную пластину, неподвижно расположенную между входным окном детектора и планшетом с образцами; систему, предназначенную для прижима планшета с
30 образцами к пластине диафрагмы с постоянным давлением. В конструкции применен фотоэлектронный умножитель в качестве детектора света, с целью линейаризации зависимости выходного сигнала от интенсивности свечения образца в широком диапазоне принимаемого излучения. Такая реализация требует применения высоковольтного малощумящего источника питания для фотоприемника и его
35 дополнительного охлаждения, что увеличивает массогабаритные показатели прибора в целом и сокращает межповерочные интервалы. При этом современные полупроводниковые лавинные фотодиоды на основе кремния, собранные в матрицу из нескольких десятков тысяч штук и работающие в гейгеровском режиме на напряжении пробоя 24-26 В (например, сенсор MicroFJ-60035-TSV компании SensL, Ирландия), в
40 сочетании с малощумящими программируемыми операционными усилителями, прецизионными аналого-цифровыми преобразователями и быстродействующими счетчиками импульсов являются компактными датчиками фотонов, которые способны обеспечить практически линейную зависимость выходного сигнала от величины светового потока излучения в диапазоне от 0.0000001 до 10 лм, спектральном диапазоне от 200 до 900 нм и эффективностью фотодетекции до 51% на длине волны излучения
45 420 нм, что является достаточным для биоломинесцентной тест-системы, в которой требуется измерить интегральную яркость свечения образца в течение нескольких секунд в спектральном диапазоне от 350 до 500 нм.

Кроме того, в результате детального обзора других известных конструкций не удалось обнаружить совмещения планшетной системы загрузки образцов, высокочувствительного датчика света, системы дозатора и термостатирования образцов в едином техническом решении.

5 Наиболее близким техническим решением к заявляемому, является полезная модель по патенту [US 2012/0300194 A1, МПК G01N 21/59, H01L 27/146, опубл. 29.11.2012 г. (прототип)], устройство содержит: подсистему формирования изображения образцов, подсистемы контроля температуры и управления газовым составом атмосферы внутри
10 устройства, модуль управления и подсистемы для измерения оптического поглощения, интенсивности флуоресценции и люминесценции, поляризации флуоресценции. Все измерения могут осуществляться как в спектральном режиме, так и в интегральном с применением монохроматора и светофильтров в том числе и с построением временных зависимостей, на планшете с 96-ю образцами, который изменяет свое положение в
15 пространстве с помощью двухкоординатного приводного держателя, движимого шаговыми моторами и имеет встроенную систему дозатора с двумя соплами для различных жидких реактивов.

Однако нагрев газовой среды производится от работающей лампы и других теплопроизводящих электронных узлов, а охлаждение возможно только до температуры окружающей среды посредством пассивной теплопроводности через стенки прибора,
20 что накладывает требования к условиям рабочего помещения и материала корпуса прибора.

В случае полевых измерений состояние внешней среды может значительно влиять на условия проведения измерений биолюминесценции и на кинетику протекания химических реакций, что является недостатком в конструкции прототипа.

25 Технический результат полезной модели заключается в увеличении точности биолюминесцентного анализа и высокой воспроизводимости результатов измерений, благодаря улучшенной термостабилизации планшета с образцами с точностью $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ до абсолютной разницы в 20°C между температурой образцов и окружающей среды, в которой работает люминометр, а также благодаря наличию встроенной системы
30 калибровки датчика фотонов перед каждым циклом измерений.

Технический результат достигается тем, что в термостатированном планшетном люминометре с автоматическим дозатором для высокопроизводительного биотестирования содержащем двухкоординатный держатель планшета, датчик фотонов, дозатор, подсистему регулирования температуры и электронный модуль управления,
35 новым является то, что имеет термоэлектрический радиаторный теплообменник с принудительной конвекцией и встроенную автоматическую систему калибровки датчика фотонов.

Отличие заявляемой полезной модели от прототипа заключается в наличии термоэлектрического радиаторного теплообменника с принудительной вентиляцией и
40 автоматической системы калибровки датчика фотонов.

Это отличие позволяет сделать вывод о соответствии заявляемого технического решения критерию «новизна».

Сущность полезной модели поясняется с помощью графических материалов:

На фиг. 1 показано принципиальное внутреннее устройство планшетного
45 люминометра с автоматическим дозатором для высокопроизводительного биотестирования. На фиг. 2 представлено принципиальное устройство термоэлектрического радиаторного теплообменника с принудительной конвекцией. Стрелками показаны направления движения воздуха. На фиг. 3 показан внешний вид

люминометра.

Все электронные и механические узлы люминометра располагаются на стальной плите 1 (фиг. 1), которая также является нижней и задней стенками корпуса люминометра. У задней стенки внутри корпуса расположен блок питания 2, который преобразует входное сетевое напряжение в постоянные 5 и 12 В для питания электроники и электронномеханических узлов люминометра. Также к блоку питания можно подключить и внешний источник постоянного тока на 12 В, например, от бортовой электросети автомобиля. Выбор источника питания люминометром выбирается автоматически с приоритетом на переменное высокое напряжение. У задней стенки внутри корпуса расположен перистальтический насос 3 для подачи активирующего хемилюминесценцию раствора из внешней емкости в дозатор. Перистальтический насос приводится в движение высокоточным шаговым двигателем 4. На емкости для прокачки активирующего раствора 5 расположен поперечный светодиод 6 в герметичном корпусе. Емкость для прокачки активирующего раствора предназначена для промывки и сгона воздуха из патрубков дозатора и перистальтического насоса подачи раствора. Светодиод включается по команде с центрального электронного блока управления 7 перед каждой серией измерений и после завершения измерений для калибровки датчика фотонов 8. Светодиод работает в режиме микротока для генерации минимального светового потока. Датчик фотонов 8 состоит из кремниевого фотоумножителя, смонтированного вместе с полупроводниковым датчиком температуры на нижней стороне теплопроводящей диэлектрической пластины, с обратной стороны которой располагается термоэлектрический элемент Пельтье и воздушный радиатор 9, что обеспечивает принудительное охлаждение кремниевого фотоумножителя и датчика температуры от комнатной температуры до -40°C внутри герметичного корпуса из фторопласта 10. С Фнижней стороны фторопластового корпуса 10 вклеена фокусирующая оптическая система 11, которая собирает свет от образца и фокусирует его на кремниевом фотоумножителе. В металлическом корпусе фокусирующей системы встроена форсунка дозатора для вертикального впрыска активирующего раствора в каждую отдельную лунку в планшете с образцами 12, которая находится непосредственно на оптической оси фокусирующей системы. Первичное усиление электрического сигнала с датчика фотонов производится в операционном усилителе, электронная схема 13 которого расположена снаружи фторопластового корпуса датчика. После первичного усиления сигнал обрабатывается в блоке электронной обработки 14, состоящего из электронного счетчика импульсов, программируемого операционного усилителя и 12-битного аналого-цифрового преобразователя. Напряжение пробоя величиной 24-26 В для кремниевого фотоумножителя генерируется электронным блоком управления 7. Напряжение пробоя подается на фотоумножитель только во время измерений люминесценции и калибровки фотоумножителя.

Механическая система позиционирования планшета относительно датчика фотонов устроена таким образом, что сам планшет 12 перемещается только вдоль оси X, а датчик фотонов вместе с блоком электронной обработки и соплом дозатора перемещается только по оси Y. Движение планшета по оси X осуществляется шаговым двигателем 15 и ременным приводом 16 по хромированным стальным направляющим 17. Перемещение датчика фотонов по оси Y производится также шаговым двигателем 18, ременным приводом 19 по стальному штоку 20 и направляющей стальной пластине 21, которая при этом выполняет дополнительную функцию держателя для гибкой электрической шины блока электронной обработки и трубки дозатора.

Перемещение планшета по оси X производится между двумя крайними положениями

- от ограничителя со стороны задней стенки корпуса до передней стенки корпуса люминометра. Положение у передней стенки корпуса соответствует позиции для ручной установки/извлечения планшета из люминометра.

5 Схематическое изображение термоэлектрического радиаторного теплообменника с принудительной вентиляцией представлено на фиг. 2. Стрелками показано движение воздуха относительно планшета с образцами. Конвекция воздуха осуществляется при помощи вентиляторов 22, которые нагнетают воздух из внутреннего пространства люминометра в полость теплообменника 23. Теплообменник устроен таким образом, что протекающий через него воздух приобретает температуру медной решетки
10 радиатора, которая через термоэлектрический элемент Пельтье соединена с решеткой внешнего медного радиатора 24. Внешний медный радиатор расположен на внешней стороне задней стенки корпуса люминометра.

Воздух, прошедший через теплообменник и имеющий заданную оператором температуру, проходит под механической приводной системой планшета и выходит во
15 внутреннее пространство корпуса люминометра через решетку медного радиатора 25, расположенного под планшетом и служащего держателем последнего. Благодаря наличию гибкой и воздухопроницаемой мембраны 26, воздух после теплообменника проходит только через решетку держателя планшета. Воздух, который прошел через держатель планшета и возвращается к вентиляторам теплообменника, частично
20 протекает над радиатором датчика фотонов 9, для охлаждения последнего. Данная конструкция позволяет нагревать/охлаждать инжектируемые растворы на пути от перистальтического насоса к соплу дозатора одновременно с самим держателем благодаря протеканию воздуха к теплообменнику через систему перемещения держателя по оси Y, на которой закреплена гибкая трубка с раствором.

25 Преимуществами конструкции теплообменника перед жидкостными и открытыми аналогами являются: простота и надежность в эксплуатации за счет минимального количества движущихся частей; отсутствие жидкости, которая может протечь в корпус люминометра; возможность как подогрева планшета так и его охлаждения относительно температуры окружающей среды; отсутствие открытого газообмена с внешней средой
30 и, как следствие, возможность задания контролируемой атмосферы в процессе измерений биолюминесценции.

Внешний вид люминометра представлен на фиг. 3. Основные внешние элементы корпуса следующие: крышка 27 для ручной загрузки и извлечения планшета; электрический разъем 28 для питания люминометра от сети 220 В; электрический разъем
35 29 для питания от напряжения 12 В; внешний медный радиатор теплообменника 24; кнопка включения люминометра 30; электрический разъем 31 для проводного подключения люминометра к сети Ethernet; светодиодный индикатор питания люминометра 32; светодиодный индикатор измерений 33.

Измерения биолюминесценции на люминометре производятся следующим образом.
40 В первую очередь на люминометр подается напряжение питания и производится его подключение к настроенному сетевому маршрутизатору. Далее, с другого устройства, подключенного посредством маршрутизатора в общую локальную сеть с люминометром, оператор задаются температурные режимы для держателя планшета и датчика фотонов, используя web-интерфейс. При необходимости оператор может
45 подать команду промывки сопла дозатора. Калибровка положения 2-х координатного держателя планшета производится автоматически при включении люминометра и перед каждой последующей серией измерений. Калибровка датчика фотонов производится автоматически перед каждой серией измерений биолюминесценции.

Через несколько минут, после достижения заданных температур держателя и датчика фотонов, оператором подается команда перевода люминометра в режим перезагрузки планшета. При этом держатель планшета автоматически подводится под крышку ручной загрузки. После этого, открыв крышку, оператором устанавливается планшет с новыми образцами и закрывается крышка. Когда разница между температурой планшета и держателя уменьшится до половины градуса Цельсия подается команда проведения измерений.

Каждое измерение содержит 1000 точек зависимости потока фотонов от времени с заранее заданной длительностью измерений для каждой лунки планшета. Полное измерение на всех 96-ти лунках одного планшета генерирует порядка 100 МБ цифровых данных, которые сохраняются в энергонезависимой памяти люминометра. Эти данные могут быть впоследствии переданы и обработаны на устройстве оператора, в том числе с построением диаграмм и математическими операциями.

Заявляемая полезная модель термостатированного планшетного люминометра с автоматическим дозатором обладает следующими преимуществами:

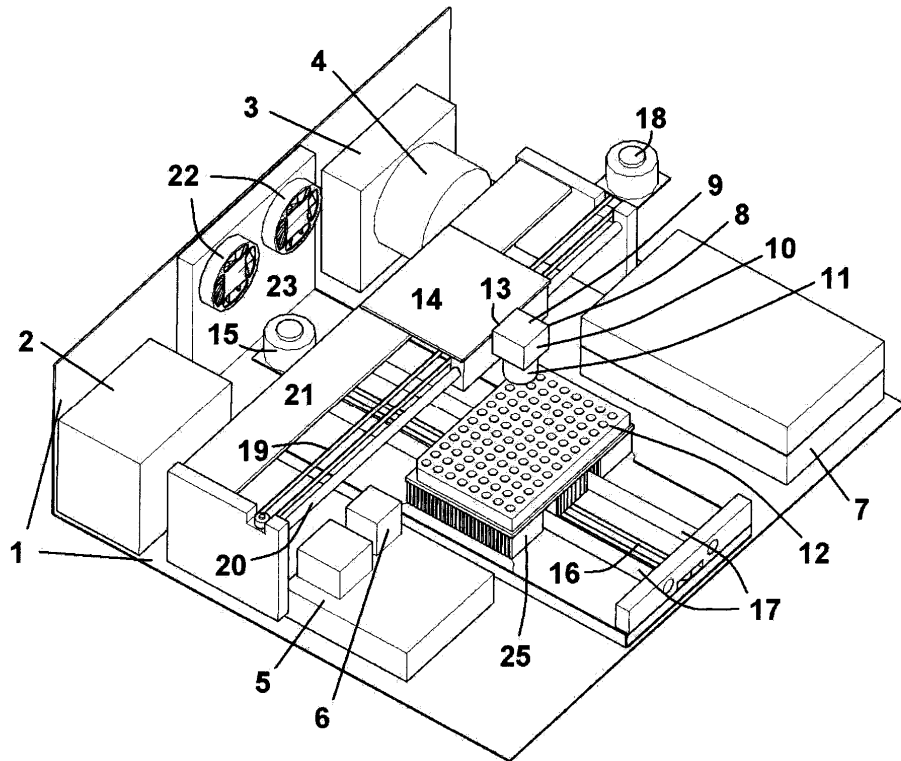
- высокой аппаратной чувствительностью по отношению к выявляемым мишеням, которая определяется режимом работы датчика фотонов и для современных полупроводниковых матричных фотодиодов составляет не менее 10^3 квантов в секунду;
- возможностью серии измерений на 96 образцах при одной загрузке;
- низкими требованиями к условиям внешней среды, составу и температуре окружающего воздуха, а также возможностью питания от постоянного напряжения 12 В бортовой электросети автомобиля при работе в полевых условиях. Допустимый рабочий диапазон температуры окружающего воздуха от +5 до +35°C при заданной температуре образцов +20°C и от +15 до +50°C при температуре образцов +35°C

(57) Формула полезной модели

Термостатированный планшетный люминометр с автоматическим дозатором для высокопроизводительного биотестирования, содержащий двухкоординатный держатель планшета, датчик фотонов, дозатор, подсистему регулирования температуры и электронный модуль управления, отличающийся тем, что имеет термоэлектрический радиаторный теплообменник с принудительной конвекцией и встроенную автоматическую систему калибровки датчика фотонов.

1/3

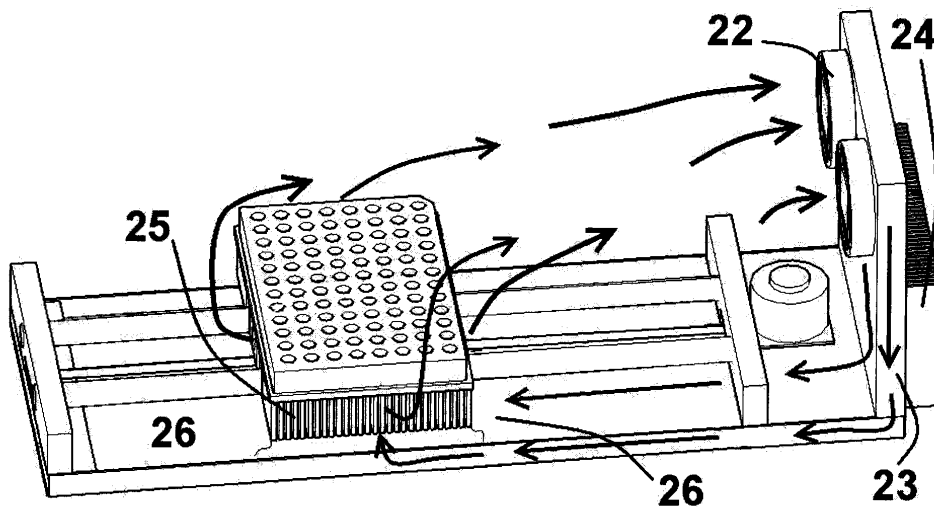
Термостатированный планшетный люминометр с
автоматическим дозатором для
высокопроизводительного биотестирования



ФИГ. 1

2/3

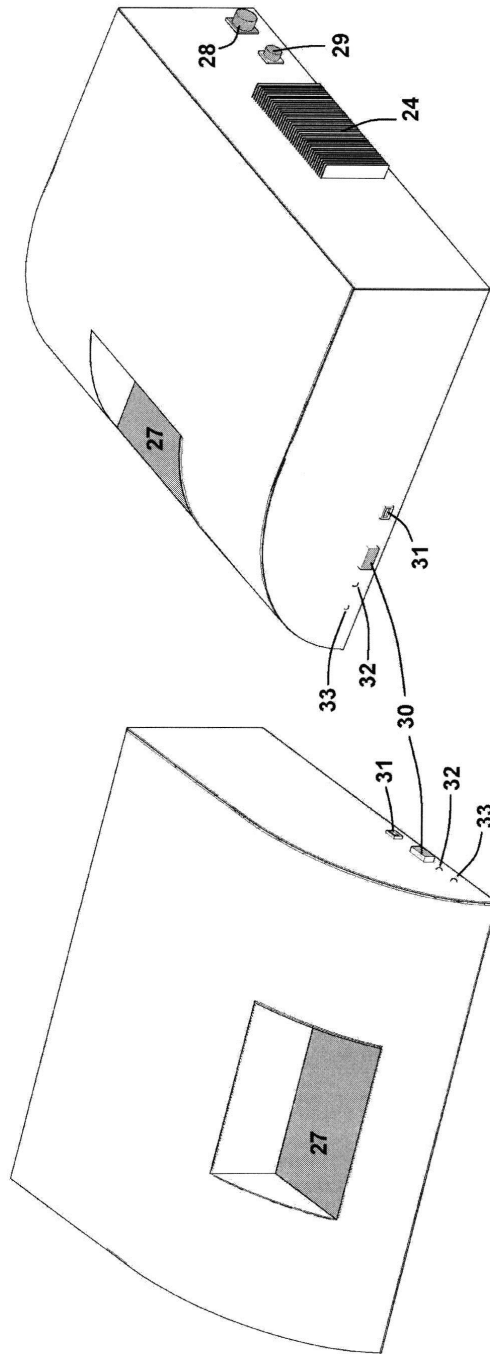
Термостатированный планшетный люминометр с
автоматическим дозатором для
высокопроизводительного биотестирования



ФИГ. 2

3/3

Термостатированный планшетный люминометр с
автоматическим дозатором для
высокопроизводительного биотестирования



ФИГ. 3