CH 618 017 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: G 01 T 1/202
// G 01 N 33/60

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **FASCICULE DU BREVET** A5

(11) **618 017**

(21) Numéro de la demande: 9682/77

(22) Date de dépôt: 08.08.1977

(30) Priorité(s): 20.08.1976 US 716313

(24) Brevet délivré le: 30.06.1980

(45) Fascicule du brevet publié le: 30.06.1980

(73) Titulaire(s):
Rohm & Haas Company, Philadelphia/PA (US)

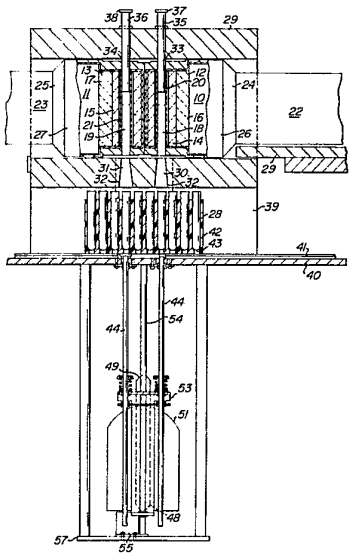
(72) Inventeur(s):
Bryon Edward Sturgis, Huntsville/AL (US)
Edgar Grey Johnson, Jr., Huntsville/AL (US)

(74) Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève

(54) Appareil d'analyse pour le comptage de l'activité gamma dans une installation automatique de radio-immunologie.

(57) Les supports porte-échantillons (28) présentent à leur base des orifices (43). Des tiges (44) soulèvent des échantillons par paire dans le compteur scintillateur (10, 11) où leur activité gamma est comptée, après quoi ils sont redescendus et, après déplacement latéral des supports porte-échantillons (28), deux autres échantillons sont introduits dans le compteur scintillateur (10, 11) par les tiges (44), en vue du comptage de leur activité gamma.

Cet appareil est utilisé pour la détermination de la concentration d'antigènes dans le sang.



REVENDICATIONS

1. Appareil d'analyse destiné à assurer le comptage de l'activité gamma dans une installation automatique de radio-immunologie, caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif faisant avancer de façon continue et d'une distance élémentaire un ou plusieurs supports de porte-échantillons, ces derniers étant également espacés dans chaque file, afin qu'ils soient alignés sous une paire au moins de zones de logement d'échantillons et en face de celles-ci, chaque avance élémentaire provoquant le déplacement d'un support de porte-échantillons d'une distance correspondant à deux espacements de porte-échantillons, la distance séparant les zones de logement de chaque paire étant telle que les zones sont alignées sur le premier et le dernier porte-échantillons d'une série de porte-échantillons comprenant un nombre pair de porte-échantillons, au moins égal à quatre et un compteur à scintillation ayant deux ensembles à tube photomultiplicateur, chaque ensemble ayant un cristal de scintillation comprenant une zone de logement d'échantillons disposés verticalement dans le cristal, et un tube photomultiplicateur, celui-ci pouvant recevoir la lumière du cristal de scintillation, chaque cristal pouvant recevoir les rayons gamma provenant de la zone de logement d'échantillons, un écran protecteur contre les radiations, formé de plomb, entourant les ensembles à tube photomultiplicateur qui sont disposés de façon amovible dans l'écran protecteur et qui occupent une position telle que chaque ensemble est en butée contre l'autre, l'écran protecteur ayant des trous disposés verticalement et alignés sur les zones de logement d'échantillons avec lesquelles ils communiquent, un dispositif de soulèvement, dans les zones de logement d'échantillons, de deux porte-échantillons d'un support placé juste au-dessous de ces zones de logement et en face de celles-ci, le dispositif de soulèvement assurant aussi l'abaissement des deux porte-échantillons, le tout de façon que, pour chaque période de comptage et pour toute série d'un nombre pair de porte-échantillons, le premier et le dernier porte-échantillons de la série sont soulevés dans le compteur à scintillation et leurs activités gamma sont comptées simultanément.

2. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le compteur de scintillation comprend en outre un dispositif facilitant l'expulsion des porte-échantillons des zones de logement, lors du déchargement.

3. Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce que le dispositif facilitant l'expulsion des porte-échantillons des zones de logement comprend des tiges mobiles verticalement dans chaque zone de logement, les tiges traversant l'écran protecteur et comprenant un dispositif destiné à limiter leur déplacement vers le bas dans les zones de logement d'échantillons.

4. Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un circuit logique destiné à recevoir, sous forme de signaux électroniques, des données portant sur l'activité gamma des porte-échantillons comptés dans un ordre différent de l'ordre d'arrangement des porte-échantillons dans les supports, le circuit logique réarrangeant les données, afin qu'elles correspondent à l'ordre d'arrangement des porte-échantillons dans les supports, et une imprimante destinée à recevoir, sous forme de signaux électroniques, les données réarrangées d'activité gamma provenant du circuit logique et à transformer ces signaux électroniques en résultat imprimé.

La présente invention concerne un appareil d'analyse destiné à assurer le comptage de l'activité gamma dans une installation automatique de radio-immunologie.

On peut utiliser un appareillage analytique automatique pour la mesure d'un grand nombre d'échantillons de façon efficace et rapide. Cependant, cet appareillage est souvent encombrant et il est souhaitable qu'il occupe aussi peu d'espace que possible. La réduction au minimum de la dimension de l'appareillage peut cependant réduire son efficacité et accroître son coût.

Un procédé d'analyse destiné à la détection et la mesure de radio-activité, utilise couramment des compteurs à scintillation. L'appareillage de comptage de scintillations est disponible dans le commerce et peut donner une précision et une exactitude inhabituelles.

Un domaine dans lequel le comptage de scintillations a une très grande importance est la radio-immunologie. Il s'agit d'une technique analytique qui repose sur la compétition entre un antigène marqué et un antigène non marqué, pour des sites de fixation d'antigène de molécules d'anticorps. En pratique, on trace des courbes de référence portant sur plusieurs échantillons, contenant chacun (a) la même concentration connue d'antigène marqué par un traceur formé par un isotope radioactif, et (b) diverses concentrations connues d'antigène non marqué. Le mélange subit une incubation au contact d'un anticorps, l'antigène libre se séparant de l'anticorps et de l'antigène lié à celui-ci, et un détecteur convenable, par exemple un détecteur de radiations gamma, permet alors la détermination du pourcentage de l'antigène marqué libre ou lié. Ce procédé est répété pour un certain nombre d'échantillons contenant diverses concentrations connues d'antigène non marqué et les résultats sont portés sur des courbes. Le pourcentage d'antigène marqué lié est porté en fonction de la concentration de l'antigène. Par exemple, lorsque la concenrtation totale d'antigène augmente, la quantité relative d'antigène marqué lié à l'anticorps diminue. Après préparation des courbes de référence, on utilise celles-ci pour la détermination de la concentration d'antigène d'échantillons subissant l'analyse.

Au cours d'une analyse réelle, l'échantillon dans lequel la concentration d'antigène doit être déterminée est mélangé à une quantité connue d'antigène marqué ou traceur. Un tel antigène est préparé par marquage de l'antigène ou d'un de ses dérivés convenables par un isotope radioactif convenable. L'échantillon ayant le traceur subit alors l'incubation au contact de l'anticorps. Ensuite, il peut être compté dans un détecteur convenable qui compte l'antigène libre restant dans l'échantillon. L'antigène lié à l'anticorps ou immuno-adsorbant peut aussi être compté de manière analogue. Ensuite, la courbe de référence permet la détermination de la concentration de l'antigène de l'échantillon original. La masse d'anticorps ou d'immuno-adsorbant est ensuite jetée.

L'invention concerne un appareil d'analyse peu encombrant qui conserve cependant un rendement et une rapidité de mesure très élevés.

L'appareil d'analyse selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif faisant avancer de façon continue et d'une distance élémentaire un ou plusieurs supports de porte-échantillons, ces derniers étant également espacés dans chaque file, afin qu'ils soient alignés sous une paire au moins de zones de logement d'échantillons et en face de celles-ci, chaque avance élémentaire provoquant le déplacement d'un support de porte-échantillons d'une distance correspondant à deux espacements de porte-échantillons, la distance séparant les zones de logement de chaque paire étant telle que les zones sont alignées sur le premier et le dernier porte-échantillons d'une série de porte-échantillons comprenant un nombre pair de porte-échantillons, au moins égal à quatre et un compteur à scintillation ayant deux ensembles à tube photomultiplicateur, chaque ensemble ayant un cristal de scintillation comprenant une zone de logement d'échantillons disposés verticalement dans le cristal, et un tube photomultiplicateur, celui-ci pouvant recevoir la lumière du cristal de scintillation, chaque cristal pouvant recevoir les rayons gamma provenant de la zone de logement d'échantillons, un écran protecteur contre les radiations, formé de plomb, entou-

rant les ensembles à tube photomultiplicateur qui sont disposés de façon amovible dans l'écran protecteur et qui occupent une position telle que chaque ensemble est en butée contre l'autre, l'écran protecteur ayant des trous disposés verticalement et alignés sur les zones de logement d'échantillons avec lesquelles ils communiquent, un dispositif de soulèvement, dans les zones de logement d'échantillons, de deux porte-échantillons d'un support placé juste au-dessous de ces zones de logement et en face de celles-ci, le dispositif de soulèvement assurant aussi l'abaissement des deux porte-échantillons, le tout de façon que, pour chaque période de comptage et pour toute série d'un nombre pair de porte-échantillons, le premier et le dernier porte-échantillons de la série sont soulevés dans le compteur à scintillation et leurs activités gamma sont comptées simultanément.

Les caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui va suivre, à titre d'exemple, faite en référence aux dessins annexés sur lesquels:

La figure 1 est une coupe transversale d'un appareil complet selon l'invention;

la figure 2 est une coupe de l'appareil de la figure 1, suivant la ligne 2–2; et

la figure 3 est un schéma de principe du fonctionnement global de l'appareil.

La figure 2 indique que le compteur à scintillateur comprend deux ensembles à tube photomultiplicateur comprenant chacun un ensemble 10, 11 contenant, dans un boîtier métallique 12, 13, un cristal cylindrique 14, 15 à scintillation, une fenêtre transparente 16, 17 d'extrémité et un trou central 18, 19 formé verticalement dans le cristal et destiné à délimiter la zone de logement d'échantillon. Chaque zone de logement a en outre un manchon métallique 20, 21. Un tube photomultiplicateur 22, 23 a une partie tronconique 24, 25 dont la partie large 26, 27 est tournée vers le cristal 14, 15, la petite face de la partie tronconique étant opposée au cristal. Lors du fonctionnement, les radiations provenant d'un échantillon 28 placé dans le compteur, comme indiqué sur la figure 1, pénètrent à travers le manchon métallique et interagissent avec la matière du cristal 14 si bien qu'elles se transforment en éclairs lumineux qui sont détectés par le tube photomultiplicateur 22, 23.

Les deux ensembles à tube photomultiplicateur sont montés de façon amovible dans un écran protecteur en plomb 29 qui peut comprendre un nombre quelconque d'éléments séparés capables de loger les ensembles. L'écran protecteur exclut dans un cas idéal toutes les radiations externes si bien que le tube photomultiplicateur n'est sensible qu'aux scintillations lumineuses produites par interaction des radiations provenant de l'échantillon avec une matière de scintillation présente dans la zone réceptrice d'échantillon, le boîtier métallique 12, 13 empêchant les interactions de «diaphonie» c'est-à-dire le comptage des radiations d'un échantillon d'un ensemble à tube photomultiplicateur par l'autre ensemble. Des trous 30 et 31 formés dans l'écran protecteur 29 et alignés sur les zones réceptrices 18, 19 avec lesquelles ils communiquent doivent être formés afin que les porte-échantillons, par exemple des tubes à essai dont une extrémité est ouverte, puissent être chargés dans les zones réceptrices. Divers écrans protecteurs segmentés sont connus et on les a beaucoup perfectionnés. Un écran protecteur démontable qui ne permet aucun accès en ligne droite des radiations extérieures dans les zones réceptrices d'échantillons ou d'autres zones sensibles aux radiations, après montage, convient parfaitement à l'appareil de comptage selon l'invention.

L'introduction des porte-échantillons dans l'écran protecteur et dans les zones réceptrices est facilitée par perçage des orifices des trous de l'écran avec une forme tronconique 32. De manière analogue, chaque zone réceptrice a des tiges représentées sur la figure 1 qui sont destinées à empêcher la suspension des porte-échantillons dans les zones réceptrices et à faciliter leur expulsion. Des trous 33, 34 sont formés dans l'écran protecteur, dans l'alignement des zones 18, 19. Des tiges 35, 36 de longueur convenable passent dans ces trous et ont chacune une butée 37, 38 fixée à l'extrémité de la partie de la tige qui passe dans l'écran protecteur. Bien qu'une butée fixée à l'extrémité de la tige soit avantageuse, tout autre dispositif de retenue de la tige dans les zones de logement d'échantillons convient, par exemple un ergot de retenue passant dans une partie de la tige qui dépasse, au-delà de l'écran protecteur, un collier de retenue usiné sur la tige qui dépasse ou analogue. Un porte-échantillon soulevé dans la zone réceptrice repousse la tige mobile verticalement vers le haut dans la zone réceptrice alors que, lorsque le porte-échantillon est abaissé hors de la zone, la tige applique une force vers le bas qui facilite l'expulsion du porte-échantillon de la zone, la butée limitant la descente de la tige dans la zone réceptrice. Bien qu'un dispositif comprenant une tige soit avantageux, tout autre dispositif d'expulsion des porte-échantillons des zones réceptrices convient aussi.

Le compteur de scintillations, comprenant les ensembles a tube photomultiplicateur et l'écran protecteur contre les radiations, repose sur des blocs 39 fixés à une plate-forme 40 qui forme aussi la base du système de transport des supports de porte-échantillons. Un dispositif de transport automatique et continu de porte-échantillons dans les supports vers l'appareil de comptage et à partir de celui-ci et un dispositif de soulèvement des porte-échantillons afin qu'ils pénètrent dans le compteur gamma et qu'ils en descendent, sont nécessaires à un fonctionnement automatique d'un appareil de comptage d'activité gamma. Un système avantageux de transport est du type à «chemin de fer» qui peut comprendre un rail principal linéaire de guidage le long duquel un support d'une rangée de porte-échantillons peut se déplacer longitudinalement par paliers afin que les porte-échantillons des supports arrivent successivement à un poste ou point donné de fonctionnement. Le support a une structure de guidage le long de sa base, permettant un déplacement longitudinal le long de la voie ou du rail. Un dispositif est aussi destiné à déplacer le support le long du rail principal. Comme indiqué sur les figures 1 et 2, un tronçon 41 de rail est fixé à la plate-forme 40 et est disposé sous le compteur gamma, dans l'alignement des trous de l'écran protecteur et des zones réceptrices d'échantillons. Un support 42 de porte-échantillons porté par le rail est déplacé de distances correspondant à un nombre pair d'espaces de porte-échantillons par déplacement, si bien que les porte-échantillons du support viennent sous les zones réceptrices du compteur gamma et dans leur alignement. Comme décrit dans la suite, deux porte-échantillons sont soulevés et introduits ainsi dans le compteur gamma, l'activité gamma est comptée et les échantillons sont alors sortis par abaissement et pénètrent dans le support, celui-ci pouvant alors être déplacé à nouveau d'une distance correspondant à deux espacements de porte-échantillons afin que deux nouveaux porte-échantillons viennent en face des zones réceptrices. Ce déplacement et ce comptage sont réalisés automatiquement et de façon continue si bien qu'un grand nombre d'échantillons peut être compté et permet le traitement d'un nombre très élevé d'échantillons pendant une période très courte, de façon très efficace et précise.

Une caractéristique importante est l'espacement des zones réceptrices d'échantillons dans le compteur gamma. Le rôle de l'utilisation de deux cristaux indépendants associés à des tubes photomultiplicateur est le comptage simultané de deux échantillons différents. Les cristaux sont tels qu'il reste un espace minimal entre les zones réceptrices d'échantillons lorsque les cristaux sont en butée l'un contre l'autre, lors du montage du compteur gamma. Lorsque des porte-échantillons adjacents d'un support doivent être comptés simultanément, la longueur

du support contenant par exemple dix porte-échantillons est égale à dix fois la distance séparant les axes des zones réceptrices d'échantillons. Le comptage de tubes à essai séparés par un nombre pair d'espaces de porte-échantillons permet une réduction importante de la longueur du support. Ainsi, dans un support de dix porte-échantillons, la longueur du support peut être réduite à trois fois un tiers d'espacement des axes des zones réceptrices d'échantillons, grâce au comptage simultané du premier et du quatrième porte-échantillons d'une série de quatre porte-échantillons placés dans le support. Dans cet appareil, des supports de toute capacité peuvent être utilisés dans la mesure où le nombre d'espacements de porte-échantillons est pair. Lorsque les supports sont déplacés de façon continue d'une distance correspondant à deux espacements de porte-échantillons à chaque fois, et lors d'un comptage indiqué précédemment, le comptage est réalisé automatiquement, de façon continue, efficacement, avec une grande rapidité et avec occupation de l'espace minimal. Le soulèvement et l'abaissement des porte-échantillons est réalisé avantageusement par le mécanisme représenté sur les figures 1 et 2, mais tout autre dispositif donnant le fonctionnement voulu peut aussi être utilisé.

Les figures 1 et 2 représentent un mécanisme avantageux de soulèvement et d'abaissement. Lorsque deux porte-échantillons sont placés sous les zones réceptrices, ils peuvent être soulevés dans le compteur afin que leur activité gamma soit comptée. Le support 42 par exemple peut avoir à sa base des orifices 43 qui ne sont pas gros au point de permettre le passage des porte-échantillons 28 mais qui sont suffisamment grands pour que des «doigts» ou tiges 44 puissent y passer. Le déplacement élémentaire des supports est commandé par un circuit logique programmé afin que, pour chaque déplacement élémentaire de deux espaces de porte-échantillons du support, le moteur 45 d'entraînement soit commandé. Ce moteur 45 a un arbre 46 qui porte un flasque 47 sur lequel est fixé un bras 48 ayant une partie décalée 49 à une extrémité, l'autre extrémité étant reliée à un axe 50 qui est fixé sur une plaque 51. Celle-ci porte un autre axe 52 qui coopère avec le châssis 53 qui peut coulisser sur une tige 54 et qui porte des doigts fixes 44. Deux commutateurs 55, 56 sont fixés à une plate-forme 57 et sont disposés afin qu'ils soient déclenchés par une première extrémité du bras 48 et la partie décalée 49 de celui-ci, respectivement. Les doigts 44 passent par des orifices formés dans la plate-forme 40 et le tronçon 41 de rail. Ainsi, lorsque le moteur 45 est commandé, la disposition des bras et des liaisons est telle que le mouvement provoque la remontée du châssis 53 si bien que les doigts ou tiges 44 sont soulevés et passent par les orifices de la plate-forme et du tronçon 41. Les doigts 44 passent par les orifices 43 du support 42, en face des orifices de la plate-forme 40 et du rail 41, et viennent au contact des bases de deux porte-échantillons 28 qui sont ainsi soulevées vers les zones réceptrices d'échantillons. Lorsque les doigts 44 atteignent le point supérieur de leur montée, la partie décalée 49 du bras 48 déclenche le commutateur 56.

Le déclenchement du commutateur 56 provoque l'arrêt du moteur 45, les doigts 44 continuant à porter les deux porte-échantillons dans les zones réceptrices. Le moteur 45 est monté dans un circuit à retard si bien que, après une période prédéterminée de comptage de l'activité gamma, le moteur est à nouveau alimenté et le mécanisme de soulèvement termine son cycle de fonctionnement, les doigts 44 et le châssis 53 redescendant vers les positions initiales si bien que les deux porte-échantillons reviennent dans les positions initiales dans le support 42. Lorsque le cycle de fonctionnement est presque terminé, le bras 48 déclenche le commutateur 55 et arrête ainsi le moteur 45, provoquant simultanément la mise sous tension du circuit logique qui permet le transport d'une nouvelle paire de porte-échantillons en position sous le compteur gamma.

Comme, pour chaque série de nombres pairs de porte-échantillons, le premier et le dernier porte-échantillons sont comptés, les porte-échantillons ne sont pas comptés dans l'ordre auquel ils sont placés dans le support. Ainsi, lorsqu'un support a par exemple dix porte-échantillons et lorsque le déplacement porte sur deux espacements de porte-échantillons pour une série comprenant quatre porte-échantillons, le premier déplacement élémentaire place uniquement le second porte-échantillon en position au-dessus d'un seul des doigts. Ce porte-échantillon est soulevé, compté et abaissé dans le support. Lors du déplacement suivant, les porte-échantillons 4 et 1 viennent en position. Après leur comptage, le déplacement suivant place les porte-échantillons 6 et 3 en position. Les deux déplacements suivants assurent le comptage des porte-échantillons 8 et 5 et 10 et 7. Comme un seul support de dix porte-échantillons a été décrit, le dernier déplacement place le seul porte-échantillon 9 en position. La séquence de comptage des dix porte-échantillons est donc la suivante: 2/0, 4/1, 6/3, 8/5, 10/7 et 0/9. Si un second support de dix porte-échantillons suit directement le premier, le dernier déplacement place le porte-échantillon 9 du premier support et le porte-échantillon 2 du second en position. Ainsi, lorsque les supports se suivent immédiatement, un nombre quelconque de porte-échantillons peut être compté automatiquement et de façon continue. Comme les échantillons sont disposés en général avec une séquence ou un ordre particulier, les résultats doivent être lus finalement avec cette séquence ou dans cet ordre. La figure 3 indique que les données obtenues par comptage désordonné des porte-échantillons dans le compteur 58 parviennent à un circuit logique 59. Celui-ci, qui peut être tout dispositif comprenant une mémoire et pouvant retrouver sélectivement l'information en mémoire, réordonne les données comptées afin qu'elles aient l'ordre original des porte-échantillons dans leur support. Le signal de sortie du circuit logique 59 parvient à une imprimante 60. La séquence totale est alors celle d'un comptage désordonné dans le compteur gamma, le signal de sortie de celui-ci étant par exemple sous forme de signaux électroniques reçus par le circuit logique dans lequel les données sont réarrangées, et le circuit logique transmet des signaux électroniques qui parviennent à l'imprimante et forment des résultats imprimés. Les résultats relevés sur la séquence 2/0, 4/1, 6/3, 8/5, 10/7 et 0/9 par exemple sont alors imprimés sous forme de résultats dans la séquence 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

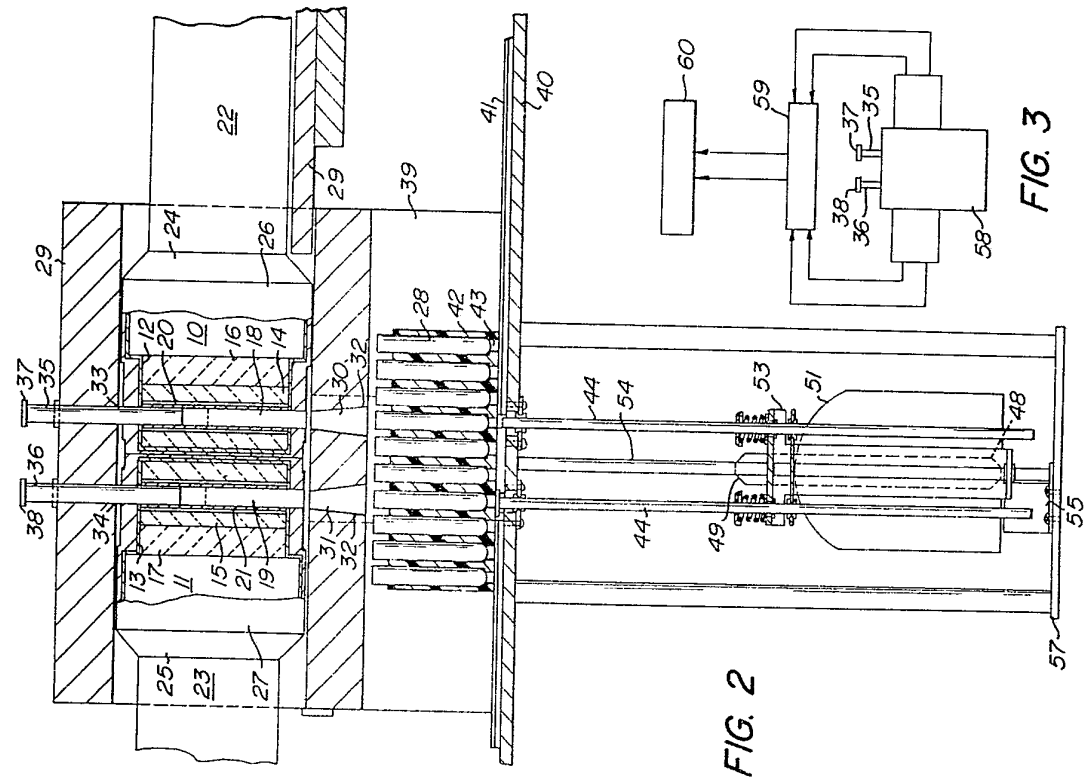


FIG. 3

FIG. 2

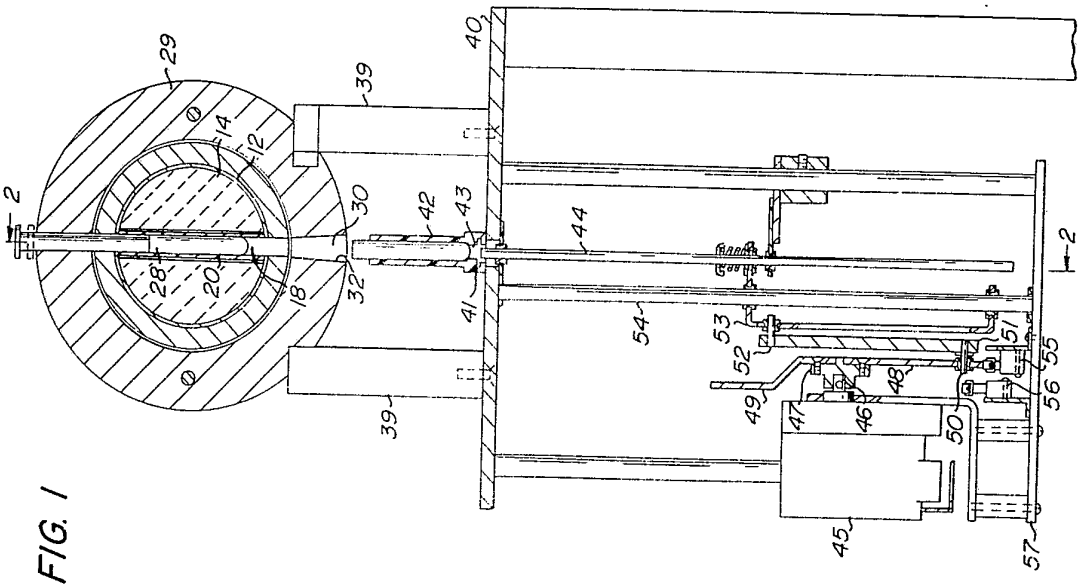


FIG. 1