

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 002

REQUERENTE: ANAGEN LIMITED, britânica, com sede em 4
Spring Lakes Estate, Deadbrook Lane, Alder-
shot, Hampshire, GU12 4UH, Reino Unido

EPÍGRAFE: "Aparelhos de ensaio ou reacção automatizados e
aparelho de ensaio imunológico automático in-
cluindo os mesmos"

INVENTORES: Gordon Coulter Forrest, Mervyn Napoleon Sen-
nett e John Curtis

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido em 18 de Setembro de 1990 sob o nº 90 20352.2



PATENTE Nº 99 002

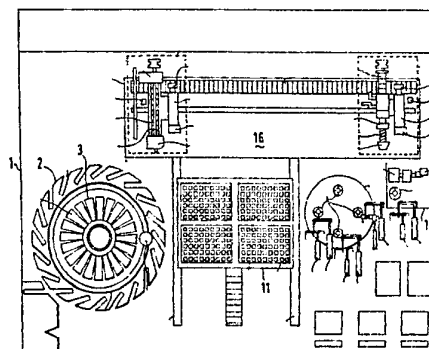
"Aparelhos de ensaio ou reacção automatizados e aparelho de ensaio imunológico automático incluindo os mesmos"

R E S U M O

O presente invento refere-se a um aparelho de ensaio ou reacção de construção modular, que permite operação verdadeiramente aleatória à discrição do utilizador, em particular, um aparelho de ensaio ou reacção com capacidade de testes múltiplos (1), com forma modular, compreendendo um módulo de armazenagem de reagente e/ou amostra de ensaio (2, 3), um módulo de incubação (11), um módulo de detecção/medição de reacção (17), e meios (16) para independentemente e como se desejar transportarem quer um recipiente de incubação entre o módulo de incubação (11) e o módulo de detecção/medição de reacção (17), quer para transferirem reagente(s) e/ou amostra(s) de ensaio entre os diferentes módulos sem moverem o(s) reagente(s) e/ou a(s) amostra(s) de ensaio destinados aos diferentes testes ou reacções.

O presente invento é aplicável, por exemplo, em laboratórios de ensaios imunológicos.

FIG.1



MEMÓRIA DESCRITIVA

Este invento refere-se a um aparelho de ensaio ou reacção. Os princípios do presente invento são de ampla aplicação, mas o invento é descrito, em particular, com referência a disposições de aparelhos de immuno-ensaios, especialmente, aparelhos de immuno-ensaios automatizados. Este invento refere-se, particularmente, a um aparelho de ensaio ou reacção de forma modular, no qual o transporte e/ou o controlo térmico é de tal modo, que permite operação verdadeiramente aleatória de acordo com o desejo do utilizador. Apreciar-se-á que as construções modulares individuais do presente invento e os princípios descritos pelo mesmo, não são restringidos às aplicações de immuno-ensaio, mas são de aplicação geral aos dispositivos onde é importante o controlo de reacção num certo número de casos.


É bem conhecida a instrumentação analítica automatizada para testes immuno-químicos de amostras. Tipicamente, uma amostra de fluído, tal como soro humano, plasma, líquido cefalo-raquidiano (CSF) ou urina, é combinada com um ou mais reagentes líquidos preparados e após terem passado períodos de tempo específicos apropriados e serem adicionados, se necessário, mais reagentes, é observada uma ou mais características da mistura, para proporcionar um resultado analítico. A automatização destes testes proporciona vantagens sobre os procedimentos manuais, os quais têm de ser seguidos por um técnico de laboratório, tais como uma precisão aperfeiçoada de controlo dos tempos, volumes dos fluidos e temperaturas, levando a aperfeiçoamentos na precisão e repetibilidade dos testes. Adicionalmente, a automatização dos testes pode proporcionar resultados mais rápidos e mais económicos do que os testes manuais.

Os analisadores clínicos automatizados proporcionam, em geral, um meio de transporte das misturas de reacção das diferentes amostras de teste, entre as várias estações de operação, necessárias para a execução dos testes. Assim, as misturas são movidas entre as posições, nas quais são executadas a adição de reagente, a remoção, a mistura, a lavagem, a

incubação e a detecção, sendo o tempo e a sequência precisos uma função do tipo de tecnologia a ser utilizada na condução do ensaio. Um tal analisador, o IMx, é vendido por Abbott Laboratoires. Uma fraqueza deste instrumento é a sequência do movimento e tempos, em cada estação, ser o mesmo para todas as amostras a serem analisadas e uma vez iniciado cada teste progredir, em sequência, através do dispositivo. Isto, combinado com a limitação de se ter os reagentes, apenas para um tipo de análise, armazenados no instrumento, restringe a sua aplicação ao funcionamento com lotes pré-definidos de amostras, sem flexibilidade para executar análises diferentes na mesma amostra.

Outros instrumentos, tal como o SR1, vendido por Serono Diagnostics e o Affinity vendido por Becton Dickison (EP-A-223 002), evitam algumas destas limitações, proporcionando os reagentes específicos de teste numa embalagem de dose unitária, que incorpora câmaras, tanto para armazenagem dos reagentes como para a execução do teste. Tais disposições permitem que as misturas de reacção individuais tenham acesso às várias estações de trabalho em intervalos de tempo, que são independentes entre si, e podem assim processar os diferentes tipos de testes por qualquer ordem.

A maior desvantagem destes dispositivos de acesso aleatório é o requisito de se terem os reagentes específicos de teste embalados individualmente para cada análise a ser executada. Tipicamente, as embalagens de reagente de dose unitária têm cerca de quatro reagentes separados, proporcionados dentro das mesmas, e apesar de parecer ser conveniente para o utilizador, isto é uma forma muito cara de fornecer os reagentes, devido aos altos custos de embalagem, aos excessivos volumes de fluidos a serem fornecidos, para garantir as necessidades para o desenvolvimento do teste e os custos relativamente elevados para fornecer espaço de armazenagem refrigerado, devido à natureza volumosa das embalagens. O fabrico e controlo de qualidade dessas embalagens é necessariamente complexo, sendo a homogeneidade do lote difícil de estabelecer e as taxas de rejeição podem ser altas.



Uma característica destes dispositivos é o posicionamento da mistura de reacção de amostra/reagente em torno da periferia de um carrocel rodável sendo estes os meios de transporte das misturas para as várias estações de operação. O movimento de uma mistura, para uma estação particular, desloca então todas as outras misturas ao mesmo tempo; movimento que pode então expor as mesmas a temperaturas variáveis e outras perturbações. Assim, apesar de serem denominados analisadores de acesso aleatório, o processamento de cada amostra não é verdadeiramente independente de todas as outras. Também, o escalonamento dos testes pode tornar-se restrito, se cada uma das misturas de teste for movida para cada operação de cada amostra.

É um objectivo do presente invento ultrapassar as desvantagens dos dispositivos acima descritos, fornecendo os reagentes específicos de teste, para uma variedade de testes diferentes, armazenados numa unidade de aparelho na forma a granel e configurando um dispositivo de transporte da mistura de reacção de amostra/reagente, de modo que um material escolhido possa ser acedido para processamento, de uma maneira que não influencie de qualquer modo os outros. A armazenagem a granel dos reagentes no instrumento, não só melhora a eficiência de fabrico e economia do reagentes, mas permite também armazenagem mais viável, uma vez que a temperatura pode ser controlada no instrumento. Projectando o instrumento, de modo a aceitar os tubos de extracção principais, os quais podem ser mostrados para uma variedade de testes diferentes a serem executados, pode ser incluída a vantagem aperfeiçoada do carregamento de amostra, para distribuição de acordo com as necessidades de embalagens de dose unitária.

Em geral, e sem implicar a limitação da matéria, que concretiza o presente conceito inventivo, apenas ao que se segue imediatamente, os aspectos importantes do invento, agora proporcionado, incluem:

- (a) um aparelho de ensaio ou reacção de forma modular, configurado com uma unidade e equipado de modo a ser

capaz de efectuar uma pluralidade de testes ou reacções, compreendendo meios para armazenagem de amostra(s), meios para armazenamento de quantidades a granel de reagente(s), meios para retirarem da quantidade a granel e fazerem a distribuição de quantidades unitárias de reagente(s), meios para o transporte de reagente(s) e/ou amostra(s), e meios para a execução de reacções os testes individuais seleccionados numa base aleatória sem interferência com as outras reacções ou testes que o aparelho é capaz de executar.

- (b) um mecanismo de transporte para utilização num único aparelho de reacção múltipla unitário ou num aparelho de ensaio de teste múltiplo, tendo uma pluralidade de estações de trabalho, compreendendo um pórtico no qual estão montados meios para transportarem fluidos e meios para transportarem um recipiente seleccionado de uma estação de trabalho para uma outra dentro da unidade, sendo ambos os meios móveis para trás e para a frente, independentemente, ao longo do pórtico, e capazes de moverem independentemente as suas respectivas cargas, pelo menos, em algumas direcções normais ao mesmo.
- (c) um aparelho de ensaio automatizado com capacidade de testes múltiplos na forma modular compreendendo um módulo de armazenagem de reagente e/ou amostra de ensaio, um módulo de incubação, um módulo de detecção/medição de reacção e meios para, independentemente e como se deseje transportarem tanto um recipiente de incubação entre um módulo de incubação e um módulo de detecção/medição de reacção como para transferir(em) o(s) reagente(s) e ou a(s) amostra(s) de ensaio entre os diferentes módulos sem mover(em) o(s) reagente(s) e ou a(s) amostra(s) de ensaio destinados aos diferentes testes.
- (d) um aparelho de deposição e recolha de recipientes de

reacção/ensaio, compreendendo meios elásticos, por exemplo, uma mola, meios para ajustamento da tensão dos meios elásticos e uma pluralidade de dedos mantidos pelos meios elásticos e que podem ser ajustados posicionalmente, para pressionarem de modo ajustável entre uma posição, que permite agarrar o vaso entre os mesmos e uma posição aberta de não agarrar, pelo ajustamento dos meios de ajustamento de tensão, para comprimirem os meios elásticos.

- (e) um aparelho para assegurar suspensão de fase sólida num dispositivo de ensaio ou reacção, compreendendo um suporte rotativo, tendo meios para suportarem rotativamente um vaso, contendo componentes de ensaio ou reacção, uma roda de accionamento adaptada para rodar esse vaso, quando presente no seu suporte, e uma superfície de accionamento com maior dimensão circunferencial do que a roda de accionamento e rodando a roda de accionamento, e engatável na mesma, de modo que, durante a rotação do suporte rotativo, a roda de accionamento é rodada em torno da superfície de accionamento e o vaso assim rodado a uma velocidade, que excede a velocidade de rotação do suporte rotativo.
- (f) um dispositivo de carrocel, para um aparelho de ensaio ou reacção, compreendendo carroceis dispostos concetricamente e rodáveis independentemente, com, pelo menos, um carrocel interno termicamente isolado de um carrocel exterior, sendo mantido, pelo menos, um dos carroceis a uma temperatura controlada inferior à ambiente.
- (g) um aparelho de ensaio ou reacção de forma modular, configurado como uma unidade e equipado de modo a ser capaz de efectuar uma pluralidade de testes ou reacções, compreendendo um módulo de carga/descarga de amostra opcional (presente no caso de um aparelho de ensaio), um módulo de armazenagem de amostra e/ou



reagente, um módulo de incubação de reacção, um módulo opcional de substrato e lavagem, para separação e lavagem da fase sólida, um módulo opcional de detecção/leitura para detecção e/ou medição da reacção e um módulo de transporte para transportar um vaso de ensaio ou reacção entre os módulos, em que cada um dos módulos, opcionalmente com a excepção do módulo de carga/descarga de amostra (se presente, está equipado com meios de controlo de temperatura, para permitir o controlo de temperatura independente dos módulos no aparelho.

- (h) um módulo ou estação de trabalho individual de aparelho de imuno-ensaio automatizado como descrito atrás, com referência e como representado num ou mais dos desenhos anexos se e quando apropriado.
- (i) um dispositivo opcional de detecção ou leitura de reacção óptica controlada por temperatura, compreendendo meios para manterem uma célula, contendo líquido, uma fonte de um feixe definido e predeterminado de radiação electromagnética, orientada para passar o feixe através da célula, meios para acederem a um feixe resultante após tal passagem, e meios de magneto para atraírem as partículas de fase sólida magnetizável na célula afastadas do trajecto do feixe.
- (j) um dispositivo opcional de detecção ou leitura óptica de reacção controlado por temperatura, compreendendo meios para manterem uma célula contendo líquido, meios para a medição da radiação electromagnética emitida a partir do líquido resultante, quer da passagem de um feixe de radiação electromagnético definido e predeterminado no líquido quer da adição de um reagente capaz de provocar a emissão de luz quimioluminescente dos componentes do líquido e meios de magneto para atraírem as partículas de fase sólidas magnetizáveis na célula em afastamento do circuito da radiação

electromagnética emitida.

- (k) uma célula adequada para leitura óptica dos seus conteúdos e compreendendo uma primeira porção para leitura óptica, tendo, pelo menos, uma superfície substancialmente plana para a entrada de um feixe de radiação electromagnética e, pelo menos, uma superfície substancialmente plana para a saída de um feixe de radiação electromagnética, e uma segunda porção, suportando meios de posicionamento, que permitem a orientação precisa da célula num receptáculo adaptado à mesma, opcionalmente, meios de posicionamento compreendendo projecções de posicionamento.

Nos aspectos preferidos, o presente invento proporciona um dispositivo para executar imuno-ensaios completamente automatizados que ultrapassas as dificuldades associadas com os dispositivos anteriores. O dispositivo compreende, de preferência, uma unidade de apoio única que inclui meios para armazenagem de amostra e reagente, meios para retirarem, transferirem e distribuírem fluidos, meios de transporte, meios de incubação, meios de medição, meios de lavagem, e meios de redução de dados.

Um tal dispositivo é, particularmente, adequado à automatização de imuno-ensaios, os quais são baseados na utilização de partículas magnetizáveis revestidas com anti-corpos ou antigénios como uma fase sólida para a separação de fracções livres e limites. O dispositivo pode ser configurado para todos os sistemas de sinal conhecidos (coloridos, enzimáticos, fluorescentes, luminescentes, etc.) mas, nas concretizações particularmente preferidas, é utilizada uma marcação de enzima para gerar um sinal. Pode ser utilizado um substrato que, em conjugação com a enzima gera um produto fluorescente como um sinal. Pode também ser utilizado um dispositivo de sinal químico-luminescente, caso em que deve ser adicionado uma solução de revelador, para provocar a emissão da energia químico-luminescente dos conteúdos da mistura de ensaio.

O conceito do presente invento, e os seus aspectos associados e os inventos, serão agora descritos com referência aos desenhos anexos. A seguinte descrição consiste em três secções. Na primeira secção, é dada uma descrição estrutural genérica completa. Na segunda secção é dada uma descrição da execução de um ensaio em termos gerais. Na terceira secção, é dada uma descrição mais detalhada, com referência às figs. particulares, mostrando a melhor construção dos vários módulos, que fazem parte do conceito do invento. A terceira secção inclui também orientações relativas aos circuitos electrónicos e suporte lógico do dispositivo, para controlo por computador do aparelho, mas apreciar-se-á que o projecto e o rendimento, como tal, podem ser uma questão de escolha do utilizador e o projecto feito por medida, e o leitor perito em controlo electrónico/computorizado do aparelho de immuno-ensaio automatizado não terá dificuldade em conceber como um tal aparelho pode ser controlado.

Nos desenhos anexos:

a fig. 1 é uma vista esquemática geral de um aparelho unitário para fins de immuno-ensaio, o qual tem forma modular e está de acordo com o conceito do presente invento;

a fig. 2 mostra vistas de um módulo de carga/descarga de amostra de acordo com o conceito do presente invento, e mostra também vistas dos porta tubos de amostra típicos utilizáveis num tal módulo;

a fig. 3 mostra uma secção de um módulo de armazenagem de reagente, de acordo com o conceito do presente invento;

a fig. 4 mostra a porção de um módulo de transporte, de acordo com o conceito do presente invento, que trata do transporte do fluido, e representa em particular um mecanismo de pipeta de amostra/reagente para a transferência de fluido;

a fig. 5 mostra um módulo de substrato e lavagem, de acordo com o conceito do presente invento;

a fig. 6 mostra um aparelho de deposição e recolha, especialmente adaptado para utilização com células de reacção, e o qual faz parte de um módulo de transporte de acordo com o presente invento;

a fig. 7 mostra um módulo fluorométrico, de acordo com o o conceito do presente invento;

a fig. 8 mostra pormenores adicionais do módulo de substrato e lavagem da fig. 5, incluindo diversas sondas para aspirarem e distribuírem material para as células de reacção e das mesmas, montadas no módulo;

a fig. 9 mostra uma vista lateral de um módulo de incubação, de acordo com o conceito do presente invento;

a fig. 10 mostra um dispositivo combinado de leitor de código de barras e caneta luminosa para utilização no conceito do presente invento.

Referindo agora genericamente a todas as figs. dos desenhos, excepto à fig. 10 dos mesmos, o invento emprega uma célula de reacção 58, que executa a função de um vaso, no qual são realizadas as reacções e um vaso onde a medição do sinal é realizada. Apesar de não representada nessa forma, a célula 58 pode ser do tipo que suporta na sua superfície interior ou numa sua extensão ou num veio proporcionado especialmente, um reagente imobilizado. Se este tipo de célula for empregue, tal imobilização pode ser conseguida por quaisquer meios conhecidos na arte.

O dispositivo é configurado em torno de uma série de módulos para executarem os vários passos necessários para executar as análises, e estes estão contidos num invólucro exterior 1. Os módulos estão unidos por uma variedade de meios de transporte para transferirem os líquidos e as células entre os módulos. Os detalhes e a disposição dos módulos podiam ser adaptados para satisfazerem necessidades particulares, mas numa concretização


preferida para a execução de imuno-ensaios enzimáticos fluorescentes, utilizando partículas magnetizáveis, os mesmos compreendem o seguinte.

Um carrocel de amostras 2 que contém ranhuras tangenciais 7 para reterem um múltiplo dos porta tubos de amostras 6. Numa concretização preferida prevêem-se 20 porta tubos no carrocel de amostra e cada porta tubos tem orifícios para quatro tubos de amostra de 8-18 mm de diâmetro e 50-100 mm de comprimento. O carrocel pode rodar quer no sentido dos ponteiros do relógio quer no sentido contrário aos ponteiros do relógio de uma maneira controlada.

Uma estação de carga/descarga de amostra 4 que pode incluir um único porta tubos de amostra 6 e em que os tubos de amostras podem ser carregados ou descarregados do porta tubos de amostras 6. Adicionalmente, a estação de carga/descarga de amostra 4 contém meios para o transporte de porta tubos de amostras para o carrocel de amostras 2 e para fora do mesmo.

Um carrocel de reagente 3, o qual contém localizações múltiplas 9, para embalagens de reagentes de câmaras múltiplas 8, contendo reagentes de ensaios específicos a granel para a execução de testes múltiplos de um ensaio particular. Numa concretização preferida existem localizações para 20 embalagens de reagente e cada embalagem de reagente contém reagentes suficientes para 100-200 determinações, dependendo do tipo de ensaio. O carrocel de reagente 3 contém meios de arrefecimento para manterem a temperatura dos reagentes armazenados a 2-8°C, de modo que os mesmos podem ficar no instrumento durante períodos prolongados. Apesar de ser concêntrico ao carrocel de amostra 2, o carrocel de reagente 3 pode rodar independentemente daquele e ambos podem rodar nas direcções dos ponteiros do relógio ou oposta aos ponteiros do relógio de uma maneira controlada.

Uma bandeja de incubação 11, a qual contém localizações múltiplas para bandejas de células de reacção 12. Cada bandeja de células de reacção contém um múltiplo das localizações 14, para



suportar células de reacção 58. Numa concretização preferida do invento, a bandeja de incubação 11 pode acomodar quatro bandejas de células de reacção 14 e cada bandeja de células de reacção pode acomodar 56 células de reacção 58. A bandeja de incubação 11 é capaz de rotação orbital, para misturar líquidos nas células de reacção 58, e movimento linear de uma maneira controlada no eixo y. A bandeja de incubação 11 contém meios para manterem uma temperatura controlada da própria bandeja e dos conteúdos, e está dentro de uma câmara isolada (não mostrada). Numa concretização preferida do presente invento, a temperatura é mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

A estação de substrato e lavagem 15 compreende um carrocel central rotativo e um múltiplo das unidades distribuídas regularmente em torno da circunferência para lavar as partículas de fase sólida ou adição do substrato. O carrocel central contém um múltiplo dos orifícios 50 para suporte das células 58. Numa concretização preferida do invento existem 4 orifícios 50, duas unidades de lavagem e uma unidade de adição de substrato. Cada unidade compreende um magneto permanente, para atrair as partículas para uma região particular da célula 58, uma sonda de aspiração 21, e uma sonda de distribuição quer para tampão de lavagem 22, quer para substrato 23, como apropriado.

A estação de substrato e de lavagem 15 inclui meios para manterem a temperatura da estação a uma temperatura constante, e para assegurarem que todos os fluidos são distribuídos a uma temperatura constante. A estação SAW 15 está dentro de uma câmara isolada (não mostrada). Numa concretização preferida do invento, a estação de substrato e lavagem é mantida a uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, o tampão de lavagem é distribuído a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e o substrato a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. A estação de substrato e lavagem contém meios para ressuspenderem as partículas magnetizáveis após a adição do fluido.

A estação de detecção/leitura 17 contém uma câmara 32 para manter a célula 58 para medição do sinal de ponto final de reacção. Numa concretização preferida do invento, a estação de

leitura é um medidor de fluorescência e compreende sondas para adição da solução de paragem 24 e aspiração de conteúdos 25. Quando um sistema de sinal quimioluminescente é utilizado, a sonda 24 pode alternativamente ser utilizada para a adição de reagente projectado para provocar emissão de energia quimioluminescente dos conteúdos da mistura de ensaio, por exemplo, luminol com um sal de perácido.

A estação de detecção/leitura está contida dentro de uma câmara isolada (não mostrada) e inclui meios para manterem a temperatura da estação, os seus conteúdos e fluidos distribuídos a uma temperatura constante. Numa concretização preferida do invento, a temperatura da estação e conteúdo é mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, o fluido de paragem é distribuído a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Um mecanismo de transporte 16, que corre acima dos outros módulos e transporta o mecanismo de pipeta de amostra/reagente 18 e o mecanismo de transporte de células 20. Estas podem ser movidas independentemente de uma maneira controlada ao longo do pórtico 10 num eixo x, e compreende meios, pelos quais a parte operacional de cada um deles pode mover-se independentemente no eixo y. Assim, através da rotação independente dos mecanismos 2, 3 e 15, e o movimento do mecanismo 11 num eixo z, os mecanismos 18 e 20 podem ter acesso aos vasos 8 e células 58, quando mantidos nas localizações 14 e 50.

O mecanismo de pipeta de amostra/reagente 18 compreende uma sonda ou sondas e meios de bomba, pelos quais as amostras dos reagentes de ensaio específicos podem ser distribuídas em quantidades predeterminadas, e meios de lavagem 19 para minimizarem a contaminação cruzada dos fluidos.

O mecanismo de transporte de células 20 inclui um dispositivo de prensão, pelo qual as células de reacção 58 podem ser firmemente agarradas e colocadas para facilitar a sua transferência de módulo para módulo, como requerido.

Adicionalmente, o invento inclui recipientes para reagentes

comuns a granel, conjuntamente com meios de distribuição para facilitar a adição dos fluidos às células de reacção, quando apropriado. Numa concretização preferida do invento, este inclui uma garrafa de substrato 33 e uma bomba de distribuição 34, a qual está ligada às sondas de lavagem 22 e ao mecanismo de lavagem de sonda 19 por tubagem (não mostrada), uma garrafa de solução de paragem 35 e uma bomba distribuidora 36 ligada à sonda de distribuição de paragem 24 por tubagem (não mostrada).

Os desperdícios fluidos das sondas de aspiração 21 e 25 e dos meios de lavagem de sonda de pipeta de amostra/reagente 19 são transferidos para um recipiente de esgotos 39, por meios de bomba 40.

Os circuitos electrónicos estão contidos num compartimento selado 27 e podem incluir unidades de alimentação de energia, computadores, unidades de disco, etc, que controlam as funções dos instrumentos, a redução dos dados de ensaio e a armazenagem de dados.

Todos os recipientes de líquido (embalagem de reagente específico de ensaio 8, recipiente de tampão de lavagem 37, recipiente de tampão de paragem 35 e recipiente de substrato 33) são artigos descartáveis. Cada um deles está marcado numa forma legível à máquina com informação sobre o componente, data de validade, número de lote, etc, que é feito entrar na memória do instrumento durante o carregamento dos recipientes no instrumento. No caso da embalagem de reagente específico 8, a informação adicional codificada inclui detalhes da relação dose-resposta, limites de calibração, etc. Numa concretização preferida do invento, esta informação tem a forma de um código de barras, que pode ser feita entrar na memória do instrumento, através de uma caneta luminosa/leitor de código de barras combinados. Podem ser proporcionados meios para contarem os volumes dos vários reagentes alojados no instrumento.

Um conjunto de caneta luminosa/leitor de código de barras adequado para a finalidade atrás referida está mostrado na fig.

10. Na fig. 10, são utilizados os números de referência separados de 1 a 7 inclusivé, os quais não correspondem a números de referência com numeração similar nas outras figs. dos desenhos. O conjunto de caneta/leitor combinados 1 é configurado como uma caneta manual ou ponteiro e é alimentado pelo interruptor 5 e contém um sensor óptico (não mostrado) que responde, quer a sinais de luz infravermelha reflectidos numa etiqueta de código de barras 2, quer a sinais de luz emitidos quer de uma unidade de visionamento 3 do aparelho deste invento. A etiqueta de código de barras 2 pode estar, por exemplo, numa amostra de paciente e assim, fornece dados de identificação e outros do paciente, ou pode estar, por exemplo, numa fonte de reagente ou numa embalagem de teste unificada, incluindo materiais necessários para um teste particular desejado e fornece assim informação relativa ao teste. Os sinais recolhidos pela combinação 1 são separados por meio de um dispositivo de "comutador" controlado por suporte lógico 4 que tem um sistema pré-programado para reconhecimento se um código de barras ou uma posição de cursor de visor VDU está a ser lido. Uma vez que os sinais tenham, sido dirigidos correctamente, qualquer corrente de dados de código de barras é descodificado através de um microcontrolador 6, o qual pode ser construído de uma maneira conhecida na arte, e qualquer impulso de exploração de quadro de unidade de visionamento é descodificado num endereço X-Y de écran por um controlador AT gráfico 7, controlador 7 que pode de novo ter construção convencional. O conjunto de caneta/leitor permite assim a uma operador utilizar um simples dispositivo manual para executar duas operações separadas, cada uma das quais requereria normalmente diferentes passos de manipulação.

A interface de utilizador pode assim compreender a VDU atrás mencionada, um teclado, uma impressora e um conjunto de leitor de código de barras/caneta luminosa combinados, como descrito. É proporcionada a comunicação bidireccional com comunicações residentes ou via satélite por um acesso RS232, no bloco de circuitos electrónicos 27 e os dados podem ser feitos entrar ou sair através de uma unidade de discos flexíveis ou unidade de disco. Um leitor perito na matéria apreciará como pode ser organizado o controlo da máquina.



Voltando agora à utilização do dispositivo e referindo principalmente as figs. 1 a 9 dos desenhos, para executar um ensaio, é feito entrar um identificador de amostra na memória do instrumento, quer a partir de um código de barras no tubo de amostra, através de um conjunto de leitor de código de barras/canetas luminosa combinados quer através do teclado. A amostra é então colocada no orifício apropriado 13 num porta tubos de amostra 6 posicionado na estação de carga/descarga 4. O orifício, no qual o tubo é inserido pode ser marcado por um LED adjacente ao orifício apropriado, e a inserção correcta confirmada por um detector na estação de carga/descarga 4.

Os ensaios a serem executados na amostra pelo instrumento são então seleccionados a partir do écran da VDU, o qual visiona um menu das embalagens de reagentes específicos de ensaio alojadas no instrumento. A selecção pode ser feita utilizando uma combinação de caneta luminosa/leitor de código de barras (visto atrás). Quando o porta tubos de amostra 6 está cheio (ou parcialmente cheio, se desejado), os meios de estação de carga/descarga transferem o porta tubos de amostra 6 para uma ranhura vaga 7 no carrocel de amostra 2. Um porta tubos de amostra vazio é então colocado na estação de carga/descarga 4 para amostras de paciente adicionais. O processo é repetido até todas as posições estarem cheias ou o fornecimento de amostras estar completado. A execução dos ensaios pode iniciar-se imediatamente, quando as amostras estiverem no carrocel de amostra 2, e quando um porta tubos de amostra tenha sido amostrado para ensaio, o porta tubos de amostra 6 pode voltar à estação de carga/descarga para substituição com amostras diferentes. A adição de amostras adicionais para ensaio pode ser realizada em qualquer instante durante a operação do instrumento desde que haja vagas no carrocel de amostra.

A execução do ensaio pelo instrumento pode ser inteiramente automática sob controlo de um computador incorporado.

Alíquotas da amostra e dos reagentes específicos são transferidos do tubo de amostra e das embalagens de reagente de

ensaio específico 8 pela pipeta de amostra/reagente 18, para uma célula de reacção 58 localizada numa bandeja 12 na bandeja de incubação 11. Entre as alíquotas de fluido, as sondas são limpas pelos meios de sonda de lavagem 19 para reduzir a contaminação. Após um período de incubação, a célula de reacção 58 é transferida para a estação de substrato e lavagem 15 pelos meios de transporte de células 20 para lavagem da fase sólida de partículas magnetizáveis para remover o material não ligado e para adição de substrato. A célula é feita então voltar para a bandeja de células 12 na bandeja de incubação 11. Após um período de incubação, a célula de reacção 58 é transferida para a estação de leitura 17 pelos meios de transporte de células 20 para a adição de solução de paragem através da sonda 24 e o sinal medido. Os conteúdos são então aspirados através de sondas de aspiração 25 e célula vazia é feita voltar à bandeja de células 12.

Quando todas as células de reacção 58 numa bandeja 12 tenham sido utilizadas, as bandejas e as células podem ser removidas e dispostas e então substituídas por uma nova bandeja de células 12, contendo células não utilizadas 58. O sinal a partir da fluorescência é transmitido a um computador incorporado, e a dose de amostra desconhecida calculada a partir de uma curva de dose-resposta armazenada. Os detalhes da curva de dose-resposta específica do lote, para cada ensaio, podem ser modificados de forma legível à máquina, nas embalagens de reagentes específicos 8 e feitas entrar para a memória do instrumento através de conjunto de caneta luminosa/leitor de código de barras combinados.

Devido à natureza independente dos módulos e à natureza independente do mecanismo de pipeta de amostra/reagente 18 e ao mecanismo de transporte de célula 20, virtualmente é possível qualquer modificação do protocolo (em termos de ordem de adição dos reagentes, retardo de adição de reagente, tempos de imuno-incubação, tempos de incubação de substrato, números de ciclos de lavagem, etc). Podem ser incluídos protocolos específicos otimizados, os quais podem ser feitos entrar no instrumento



através de discos flexíveis.

Em concretizações preferidas do invento para ensaios imunométricos de duas localizações para antigénios, os protocolos são do tipo imuno-incubação de avanço sequencial, isto é, a amostra é feita contactar com o anti-corpo de fase sólida específico para analito a ser medido e após uma incubação inicial, um segundo anti-corpo específico do analito marcado com uma porção de sinal é adicionado à mistura de incubação e é permitido um período de incubação adicional antes da separação das fracções ligadas e não ligadas. Nas concretizações particularmente preferidas, o anti-corpo de fase sólida é um anti-corpo policlonal e o anti-corpo marcado é um anti-corpo monoclonal.

No que se segue, será dada uma descrição mais pormenorizada, com referência aos desenhos, para permitir melhor compreensão da estrutura geral de um aparelho de imuno-ensaio, de acordo com o presente invento, e da estrutura dos módulos individuais. Deve ficar claramente compreendido que o âmbito do conceito do presente invento é tal, que o mesmo inclui não apenas módulos novos ou módulos tendo estrutura similar (o perito reconhecerá rapidamente modos, em que os módulos do presente invento poderão variar para ir de encontro aos requisitos), mas também a utilização de tais módulos individualmente ou em combinação, no aparelho de reacção ou noutro aparelho de ensaio. Além disso, o conceito do presente invento inclui partes e secções de tais módulos, que são elas próprias novas. Apreciar-se-á que o conceito do invento aqui descrito refere-se não apenas a uma máquina unitária no conceito de forma modular, mas também às suas partes e secções que vão realizar o aparelho completo.

No que se segue, os módulos/secções particulares do aparelho representado serão considerados individualmente e em seguida serão dadas algumas orientações relativas aos circuitos electrónicos e ao controlo de suporte lógico.

Carrocel de reagente/amostra (fig. 1, fig. 2 e fig. 3).

O carrocel de amostra 2 e o carrocel de reagente 3 são concêntricos, sendo o carrocel de reagente o interior. O mesmo está separado do carrocel de amostra por um anel concêntrico que suporta o isolamento térmico 5. O carrocel de reagente é arrefecido a $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. O arrefecimento é conseguido, utilizando cinco dispositivos de arrefecimento de Watt Peltier, montados no lado de baixo do alojamento de carrocel. Cada um destes suporta um dissipador de calor através do qual é soprado ar por seis ventiladores individuais. O ar quente combinado é evacuado do dispositivo através de uma conduta comum. À medida que o ar ambiente passa através do lado de baixo do metal arrefecido do carrocel de reagente, o chão da unidade é concebido, de modo que qualquer condensação de água num metal arrefecido é recolhida numa calha e continuamente aspirada para o recipiente de esgoto 39 do dispositivo.

Os reagentes são colocados no seu carrocel em embalagens de reagentes de forma segmentada 8 feitas com três recipientes. Um segmento é dividido abaixo do meio em dois segmentos iguais 28 e 29, para formar dois desses recipientes, enquanto que o terceiro é um recipiente cilíndrico 30 montado na periferia exterior formada pelos dois segmentos. O eixo de fundo 98 do recipiente encaixa-se num apoio seco correspondente 99 na base 100 do carrocel de reagente. Este último vaso contém a suspensão de fase sólida magnética e é feito girar por uma roda de borracha 101 fixada ao veio 102 de um motor 103 montado no anel 5 de separação dos carroceis. A posição do motor é de tal modo que é estabelecido um accionamento de fricção entre o recipiente de fase sólida e a roda de borracha.

Num processo alternativo, o recipiente de fase sólida 30 tem uma roda de engrenagem integral, moldada na parte inferior do seu perímetro. Esta engrenagem engrena numa engrenagem de accionamento montada no alojamento de carrocel, de modo que o recipiente pode ser feito girar para ressuspender o material sólido antes da aspiração. Em ambos os processos de rotação é proporcionada realimentação efectiva para o computador, quer pelo dispositivo de efeito de Hall ou por um dispositivo óptico

reflectivo para assegurar que a fase sólida é adequadamente feita girar antes de ser amostrada. Estes dois sensores são do tipo fornecido por RS Components Ltd.

Tais recipientes giratórios independentemente 30 são o objecto da EP-A-0435481, cujo conteúdo total é aqui incorporado por referência.

O carrocel de amostra tem vinte ranhuras 7 dispostas tangencialmente em torno do mesmo, suportando cada uma delas um suporte de tubos de amostra 6 que podem suportar até quatro tubos de amostra individuais em orifícios 13 proporcionados para isso. Os tubos de amostra podem apenas ser carregados num porta amostras 6, quando o mesmo tenha sido transferido para a estação de carga/descarga de amostra 4 sob o controlo do computador. O porta amostras pode aceitar uma gama grande de tamanhos de tubos de amostra, sendo o diâmetro do tubo efectivamente carregado detectado por um dispositivo electrónico de medição de diâmetro de tubo 120 e o tamanho do tubo será armazenado no computador.

Esta informação é requerida, de modo que a sonda de amostra 46 possa seguir o menisco líquido durante o tempo que a amostra está a ser aspirada para minimizar a contaminação do exterior da sonda com a amostra. A estação de carga/descarga de amostra 4 é coberta com uma cobertura transparente, e os porta tubos podem apenas ser transportados entre a estação de carga/descarga e o carrocel de amostra 2, quando esta cobertura de segurança está fechada. A estação tem quatro LED 107 por meio dos quais o computador pode indicar ao operador em que orifício 13 o tubo deve ser inserido. À medida que cada orifício de tubo de amostra é monitorizado por um sensor óptico 106, o computador não aceitará o tubo de amostra a não ser que seja adicionado ao orifício indicado pelo LED iluminado 107. Após o porta amostras ter sido cheio e a tampa ter sido fechada o carro de porta amostras 112 é accionado ao longo da barra de guia 108 pelo accionador de parafuso sem-fim 109 que é rodado pelo motor dc 110. A posição do porta tubos pode ser determinada pelo computador, utilizando a ranhura óptica de posição de referência

115 e o decodificador óptico 111 montado no veio do motor 110. Quando o carro tiver atingido a posição correcta, o solenóide 113 é ligado e o porta tubos de amostra é agarrado pelo prendedor de porta tubos 114. O porta tubos de amostras pode agora ser conduzido para o carrocel e colocado numa ranhura livre 7 no carrocel de amostra 2.

O número de identificação de amostra pode ser transferido para o computador, quer utilizando o teclado de computador quer por exploração de uma etiqueta de código de barras fixada ao tubo. Após este número ter sido aceite pelo computador, apenas um curto intervalo de tempo, tipicamente de cinco segundos, é permitido ao operador para inserir o tubo, minimizando assim a possibilidade que o tubo incorrecto seja inserido. Quando é necessário executar uma recalibração de forma curta são proporcionados calibradores prontos para utilização numa embalagem plástica que consiste de quatro tubos plásticos separados unidos em conjunto por uma faixa plástica através das suas bocas e suportando uma chave especial 119 que activa um detector 118 no porta tubos para informar o computador que vai ser efectuada uma calibração. Estas embalagens podem conter de um a quatro calibradores líquidos, que são proporcionados na forma líquida com a diluição correcta para a aspiração.

Incubador (fig. 1, fig. 6 e fig.9)

O incubador pode suportar um máximo de 224 células 58, que estão contidas em quatro suportes de células de 56 lugares 12. Estes suportes são descartáveis e são fornecidos cheios de células. Os suportes de célula assentam numa placa metálica com termostato 11, que mantém uma temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ no líquido contido nas células por meio de um revestimento aquecedor embebida 45, que é controlada por um termistor e um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico. A placa metálica é montada num carro 94 que pode ser conduzido em dois carris 26 na direcção z através do instrumento, por meio do motor dc 90, accionado pela roda dentada 93, que engrena numa cremalheira dentada 86 montada no chassis 1. O carro é também

capaz de misturar os conteúdos das células através de uma estação de mistura giratória. O motor dc 91 que motoriza este movimento orbital é precisamente acelerado, desacelerado e posicionado, utilizando um descodificador óptico no veio de motor dc e um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico. É necessário, para evitar salpicos e para assegurar que o braço de prensão possa aceder com precisão às células após a mistura. O movimento orbital é criado, accionando três veios 96 por meio de uma correia 92 fora do motor 91, encaixando estes eixos em chumaceiras montadas fora do centro nos três discos metálicos 97.

Sonda de amostra/reagente (fig. 1 e fig. 4)

A sonda de amostra/reagente está montada num carro que pode atravessar o pórtico na direcção x. O carro é movido por um motor dc 31, que é controlado por um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico, utilizando um codificador óptico montado no veio do motor. O carro suporta também uma pequena marcação 87 que é utilizada para disparar uma ranhura de referência óptica 88 que permite ao computador estabelecer uma coordenada de referência x para a sonda. Uma roda de engrenagem 42 no motor de coordenada x engrena numa cremalheira dentada 43 montada na parede traseira do pórtico, permitindo assim o posicionamento mecânico exacto da sonda.

O carro tem um segundo motor dc 44, que pode mover a sonda para cima e para baixo no eixo y, num accionador de parafuso 45. A posição superior no eixo y é fixada por uma ranhura de referência óptica, a posição inferior é calculada pelo computador, dependendo em que recipiente tem acesso a sonda 46. A sonda 46 transporta permanentemente um receptáculo de lavagem transparente 19, o que lhe permite ser lavada quando requerido, ao mesmo tempo que a sonda se desloca ao longo do eixo x. O exterior da sonda é lavado injectando fluido de lavagem no receptáculo de lavagem, no lado esquerdo e aspirando para fora, no lado direito, utilizando a linha de despejo de vácuo do dispositivo. Estes meios para a descontaminação da sonda são idênticos aos utilizados nos instrumentos fabricados por Wilj

International U.K., por exemplo, o sistema SR1 vendido por Serono Diagnostics Limited.

O interior da sonda é lavado por uma corrente de líquido de lavagem segmentada por ar através da sonda, sendo este aspirado para fora pelo mesmo caminho que o líquido de lavagem externo da sonda.

Quando a sonda tem acesso a uma amostra ou a um reagente pela primeira vez, utiliza o seu próprio detector capacitivo sensível ao nível de líquido, para detectar o nível do líquido, assegurando assim que a sonda apenas entra no líquido a uma profundidade de aproximadamente 1 mm. O computador armazena informação à cerca do nível do líquido nos recipientes de reagente e assim, quando a sonda chega ao recipiente a mesma não necessita de determinar de novo o nível do líquido. Após o líquido ter sido medido na sonda, o mesmo é aspirado a uma distância adicionalmente calculada, de modo que o líquido fica na parte da sonda que está enrolada em torno de um bloco de aquecimento de 25 watt 47, permitindo assim que o mesmo seja aquecido a $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. A temperatura máxima deste aquecedor é controlada para 40°C , para evitar a degradação térmica quer das amostras quer dos reagentes. Uma modificação do dispositivo atrás descrito consiste na montagem de duas destas sondas no mesmo carro. A vantagem do dispositivo de duas sondas é que existe um tempo maior em cada ciclo para a lavagem interna e externa da sonda, reduzindo assim adicionalmente qualquer possível contaminação.

Pórtico (fig. 1)


O pórtico 10 forma um percurso aquecido para a sonda de amostra/reagente e para o braço de prensão. A placa traseira do pórtico 10 é aquecida e suporta três ventiladores (não mostrados) que asseguram que não se desenvolvem gradientes térmicos através do pórtico 10. Os tubos de transporte dos líquidos de lavagem para as lavagens de sonda interiores e exteriores correm ao longo do comprimento do pórtico com bom contacto térmico com a placa

traseira, assegurando assim que o líquido de lavagem não arrefece a sonda durante a lavagem.

Estação de substrato e lavagem (SAW) (fig. 1, fig. 5 e fig. 8)

A estação de substrato e lavagem 15 consiste num pequeno carrocel 51 em volta de cuja periferia estão colocados quatro suportes de célula 50. A natureza da base dos suportes 50 no carrocel 51 irrelevante, desde que os suportes 50 sejam rodáveis independentemente; por exemplo, o carrocel 51 pode ser projectado com porções conformadas em recesso, correspondendo a cada suporte 50 e munidas com apoios adequados para permitirem a rotação. A periferia de cada suporte de célula leva uma engrenagem de plástico 48 engrena numa engrenagem de plástico correspondente 49 na face interna do alojamento da SAW. Assim, quando o carrocel 51 roda, os suportes de célula individuais 50 rodam a uma velocidade maior do que o carrocel num tipo de movimento planetário. A rotação do carrocel 51 pode ser obtida por quaisquer meios conhecidos e esses meios não são críticos. Por exemplo, um veio de accionamento localizado centralmente e orientado verticalmente (não mostrado) pode ser posicionado através do carrocel 51 e rodado por um motor (não mostrado) localizado numa extremidade do veio. Invertendo repetidas vezes a direcção de deslocamento do carrocel SAW 51, é assegurada a ressuspensão da fase sólida nas células após a separação magnética. Além de se rodar livremente para ressuspender a fase sólida como descrito atrás, as posições das células no carrocel são interpermutáveis por rotação de 90°.

A posição de célula que está alinhada com o braço de preensão é a estação de recolha e de deposição que permite ao braço de preensão transferir as células quer para a SAW quer para fora da mesma. As duas estações seguintes numa direcção contrária aos ponteiros do relógio em torno do carrocel SAW são duas estações de lavagem idênticas. Estas duas estações de lavagem e a estação de adição de substrato, 90° adicionalmente na direcção contrária aos ponteiros do relógio têm poderosos magnetos permanentes 77 montados próximo da fase da célula, para separarem



a fase sólida magnética 104 na parede da célula antes do ciclo de aspiração. Uma vez que a fase sólida seja empurrada para o lado as sondas de aspiração 21 são empurradas para baixo pelo cilindro pneumático 80, que é controlado pelo fluxo de ar através de duas entradas/saídas de controlo 81. Cada sonda de aspiração é rodada para a posição de acesso correcta para a célula correspondente durante este movimento descendente por um pino 82 que se salienta radialmente da haste cilíndrica 85 que transporta a sonda. Este pino entra num rasgo desfasado 84 no tubo concêntrico 83 que rodeia a haste 85 de suporte do pino 82. O dispositivo de vácuo é comutado através de uma válvula electromagnética para aspirar os conteúdos das células para o rejeitar. Este processo de operação assegura que a quantidade de líquido residual deixado na célula é pequena e que não é perdida fase sólida. As sondas de aspiração são estacionadas, comutando a pressão de ar de controlo para o cilindro pneumático 80. Logo que as sondas de aspiração tenham sido estacionadas as sondas de distribuição são movidas para uma posição por um processo de controlo pneumático similar.

A base 79 da estação SAW contém um revestimento aquecedor embebido 78 que, em conjugação com um termistor e um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico, mantém uma temperatura constante dentro da estação SAW. A tubagem de transporte do tampão de lavagem e do substrato passa através desta base para pré-aquecer os líquidos a antes da utilização. Este aquecimento é adequado para o tampão de lavagem, mas o substrato é levado a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, passando o mesmo através de uma sonda de distribuição aquecida 23, para assegurar que a reacção enzimática começa à temperatura correcta. A utilização deste dispositivo permite o processamento em paralelo das células durante os ciclos separados e de lavagem.

Medidor de fluorescência (fig. 1, fig. 5, fig. 6 e fig. 7)

O medidor de fluorescência é um dispositivo de divisão de feixe, que utiliza uma lâmpada de mercúrio de baixa pressão 74 como fonte de luz. A quantidade de energia luminosa no comprimento de onda requerido de 365 nm é bastante pequena, mas

esta é aumentada pela utilização quer de uma lâmpada integrada quer de fósforo, que converte a energia de comprimento de onda baixa para os requeridos 365 nm. A luz da lâmpada pode ser desligada, activando o obturador de lâmpada 75, posicionado no alojamento da lâmpada. A luz da lâmpada passa através de uma lente colimadora 73 e o comprimento de onda requerido é seleccionado pela utilização de um filtro de passa banda 72. A luz emergente passa através de um sistema de lentes 70, o qual foca a luz na célula 58, que está precisamente posicionada no suporte de célula 32 do medidor de fluorescência. O posicionamento correcto é assegurado por quatro asas de plástico 52 na célula que se conjugam em correspondentes rasgos no suporte de célula. Para reduzir a quantidade de luz espalhada que entra na célula 58, o suporte de célula é coberto pelo obturador de célula 68. Este obturador é movido para o lado para permitir o acesso do braço de prensão 20 para colocar uma célula 58 no suporte de células ou remover a célula do mesmo. Duas ranhuras ópticas 53, do tipo disponível na RS Components LTD, identifica efectivamente a posição tanto aberta como fechada do obturador. Para evitar qualquer dano no caso de uma avaria do obturador, o obturador é carregado por mola para ficar aberto em caso de avaria.

O medidor de fluorescência tem a sua própria sonda de distribuição 24 para permitir a adição de uma solução de paragem para a reacção enzimática se tal for necessário. Após a leitura ter sido completada, uma sonda de aspiração 25 aspira a célula vazia, pronta para voltar para a sua posição dentro do incubador 11. A energia luminosa fluorescente é medida perpendicularmente ao feixe incidente e passa através de um filtro passa alto 66 e depois através de um filtro passa banda 65, o qual para o 4-metil umbeliferona tem picos a 450 nm. A luz que passa através destes filtros cai no tubo fotomultiplicador de amostras 64 e o sinal é dividido pelo sinal do tubo fotomultiplicador de referência 63. A luz de referência para este pmt (tubo fotomultiplicador) é obtida separando uma pequena porção do feixe primário utilizando um divisor de feixe 71.

Antes de uma medição poder ser feita, as partículas magnéticas são separadas nas duas faces da célula que não estão no percurso óptico. O magneto 69 recolhe as partículas 104 a uma altura que fica acima do percurso da luz. Isto permite que a medição seja feita na presença da fase sólida sem que a mesma tenha qualquer influência nesta medição. Este princípio é uma parte importante do conceito geral do invento.

É proporcionado por debaixo da célula um dreno 117 ligado ao recipiente de esgoto 39, que está ligado à bomba de vácuo de esgoto 40.

O medidor de fluorescência tem os seus próprios circuitos electrónicos que são operados sob o controlo de um microprocessador exclusivo. A estabilidade do medidor de fluorescência é assegurada mudando a sensibilidade do pmt, através do controlo da tensão anódica, utilizando um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico. O nível luminoso de referência para este controlo é obtido por dois LED, que são accionados por fontes de corrente constantes. O bloco de medidor de fluorescência tem embebido em si uma cobertura de aquecimento 105 e um termistor que permite a um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico manter a unidade a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Braço de prensão (fig. 1 e fig. 6)

O braço de prensão 29 está montado num carro, que pode atravessar o pórtico 10 na direcção x. O carro é accionado por um motor dc 54, que é controlado por um anel de realimentação servo controlado por suporte lógico, utilizando um codificador óptico 55 montado no veio do motor. O carro transporta também uma pequena marcação, que é utilizada para disparar uma ranhura óptica de referência 89, que permite ao computador estabelecer a coordenada de referência x para o braço de prensão 20. Uma roda de engrenagem 56 no motor de coordenada x engrena numa cremalheira de engrenagem 43 montada na parede traseira do pórtico 10, permitindo assim o posicionamento mecânico exacto do



braço de prensão.

O carro tem também um segundo motor dc, que pode mover o braço de prensão para cima e para baixo no eixo y num accionador de parafuso 57. A posição superior no eixo y é fixada por uma ranhura óptica de referência, sendo a posição inferior calculada pelo computador dependendo de onde a célula 58 a ser movida está situada.

O preensor tem quatro dedos carregados por mola 59 que posicionam eles próprios em quatro segmentos da circunferência da porção superior da célula formada pelas quatro asas de plástico 52 que sobressaem da sua periferia exterior. Estes quatro dedos são mantidos por uma mola 60 na posição de aperto. A força de aperto pode ser ajustada pelo ajustador de tensão 61 posicionado acima da mola de retenção 60. Uma célula pode apenas ser libertada comprimindo a mola 60 para abrir os dedos 59. Para assegurar que a célula cai do preensor, um êmbolo 62 move-se verticalmente para baixo através do meio dos quatro dedos abertos durante uma deposição da célula. Um sensor óptico posicionado no pórtico detecta se o preensor transporta ou não uma célula 58. Assim, o computador pode verificar sempre que o preensor recolheu ou depôs correctamente uma célula 58.

Bombas (fig. 1)

Cada bomba (por exemplo uma bomba Cavro) consiste num cilindro de vidro de precisão, montado com um êmbolo de plástico accionado por motor de passo. Estes motores de passo são controlados por microcontroladores exclusivos, que podem ser utilizados para calibrarem os volumes fornecidos exactamente e optimizarem as velocidades de enchimento e esvaziamento dos volumes requeridos. A posição máxima retraída dos êmbolos é detectada por sensores ópticos colocados de modo adequado. O dispositivo utiliza três bombas Cavro 34, 36, 38 para a concepção de sonda única e quatro para a concepção de duas sondas. O funcionamento das bombas de seringa pode ser visto no instrumento SR1 vendido por Serono Diagnostics Limited.



Circuitos electrónicos (fig. 1)

Os circuitos electrónicos podem estar contidos no compartimento articulado 27 na parte de trás do instrumento. A unidade de alimentação de energia tem um modo comutado que obvia a necessidade de utilização de comutação de gama de tensão de alimentação principal. O computador consiste em duas cartas processadoras pc 20286 numa combinação de primário e secundário, que comunicam entre si através de uma ligação RS 232. Os circuitos electrónicos para detecção de nível de líquido da sonda encontram-se numa pequena carta pc montada no próprio conjunto de sonda. O resto dos circuitos electrónicos para o dispositivo está montado na armação de cartas de circuitos electrónicos principal.

Suporte lógico

Obviamente, a configuração de suporte lógico é uma escolha do utilizador. Contudo, uma pequena parte do suporte lógico do dispositivo pode estar distribuída em vários microprocessadores exclusivos utilizados nos seguintes módulos do dispositivo:

- 1) Sensor de nível de líquido do conjunto de sonda
- 2) Controladores das bombas Cavro
- 3) Medidor de fluorescência.

A maior parte do suporte lógico do dispositivo é utilizado pelos dois pc do dispositivo. O que se segue é uma lista das funções principais que tal suporte lógico pode executar.

- 1) O controlo da interface de utilizador, através da utilização de menús no écran do monitor e o conjunto de caneta luminosa/lector de código de barras combinados.
- 2) A monitorização e relato do estado do dispositivo.
- 3) A gestão e relato de recursos.



- 4) A armazenagem e apresentação de dados QC.
- 5) O escalonamento de testes de acordo com a informação dada pelo operador.
- 6) A armazenagem e execução de protocolos para cada químico.
- 7) A armazenagem e monitorização das curvas de calibração.
- 8) Actualização das curvas de calibração após o funcionamento dos calibradores.
- 9) Cálculo e apresentação dos resultados.
- 10) Controlo de anel de realimentação servo dos vários motores.
- 11) A permissão de testes inteligentes e testes de painel para funções específicas.
- 12) O controlo das impressoras interna e externa.
- 13) O controlo do dispositivo durante um arranque a frio ou a quente.
- 14) O manuseamento de erro.
- 15) O manuseamento e diagnóstico de avarias.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Aparelho de ensaio automatizado, com capacidade de testes múltiplos e com forma modular, caracterizado por compreender um módulo de armazenagem de reagente e/ou amostra de ensaio, um módulo de incubação, um módulo de detecção/medição de reacção, e meios para independentemente e como se desejar transportarem quer um recipiente de incubação entre o módulo de incubação e o módulo de detecção/medição de reacção, quer para transferirem reagente(s) e/ou amostra(s) de ensaio entre os diferentes módulos sem moverem o(s) reagente(s) e/ou a(s) amostra(s) de ensaio destinados aos diferentes testes ou reacções.

2 - Aparelho de ensaio de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os meios de transporte incluírem um mecanismo, compreendendo uma base, na qual estão montados meios para transportarem fluidos e meios para transportarem um vaso seleccionado de uma estação para uma outra, dentro do aparelho, meios que são ambos móveis independentemente para trás e para a frente ao longo da base e que são capazes de moverem independentemente as suas respectivas cargas, pelo menos, nalgumas direcções normais à mesma.

3 - Aparelho de ensaio de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os meios para transportarem fluidos compreenderem uma pipeta, que inclui meios de bomba para permitirem a aspiração e a distribuição do fluido e meios de lavagem para evitarem a contaminação cruzada com os fluidos anteriormente transportados.

4 - Aparelho de ensaio de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado por a base e/ou os meios para transportarem fluidos incluírem meios de controlo de temperatura.

5 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado por os meios para transportarem um vaso seleccionado estarem adaptados para transportarem células de reacção.



6 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado por os meios para transportarem um vaso seleccionado compreenderem meios elásticos, por exemplo, uma mola, meios para ajustarem a tensão dos meios elásticos, e uma pluralidade de dedos móveis seguros pelos meios elásticos e os quais podem ser ajustados posicionalmente, por força ajustável, entre uma posição, que permite o agarrar do recipiente seleccionado entre os mesmos, e uma posição de desagarrar aberta, pelo ajustamento dos meios de ajustamento de tensão para comprimirem os meios elásticos.

7 - Aparelho de ensaio de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por os meios elásticos estarem posicionados em volta de um êmbolo, que é móvel para facilitar a colocação em baixo de um vaso de reacção/ensaio, quando os dedos são ajustados posicionalmente desde a posição de agarrar para a posição aberta de desagarrar.

8 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por incluir aparelhos para assegurar a suspensão em fase sólida, compreendendo um suporte rodável, tendo meios para montarem independente e rotativamente um vaso, contendo componentes de ensaio ou reacção, uma roda de accionamento adaptada para rodar esse vaso, quando presente na sua base, e uma superfície de accionamento com maior dimensão circunferencial do que a roda de accionamento e envolvendo a roda de accionamento e engatável nela, de modo que na rotação do suporte rodável a roda de accionamento seja rodada em torno da superfície de accionamento e o vaso é assim rodado a uma velocidade que excede a velocidade de rotação do suporte rodável.

9 - Aparelho de ensaio de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o suporte rodável ser, pelo menos, capaz de rodar entre um número seleccionado de posições, para mover por meio disso um vaso contendo componentes de ensaio ou reacção entre essas posições, sendo proporcionados meios de aspiração e/ou distribuição de fluido adjacentes, pelo menos, a algumas dessas posições.

10 - Aparelho de ensaio de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado por o aparelho para assegurar a suspensão de fase sólida incluir meios de magneto posicionados de modo que, quando um vaso contendo componentes de ensaio ou reacção, incluindo no vaso material de fase sólida magnetizável, fique adjacente aos mesmos, tal material de fase sólida seja atraído e fique fixo na parede do vaso.

11 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizado por a roda de accionamento ser uma roda de engrenagem, cujos dentes engatam numa pista correspondentemente dentada, que constitui a superfície de accionamento.

12 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizado por o suporte rotativo e a roda de accionamento poderem ser rodados em qualquer direcção, para facilitar a mistura dos componentes no vaso, pela alteração da direcção de rotação.

13 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por o módulo de armazenagem de reagente e/ou amostra de ensaio ter a forma de um arranjo de carrossel, compreendendo carrosséis dispostos concentricamente e rodáveis independentemente, tendo, pelo menos, um carrossel interior termicamente isolado de um carrossel exterior, sendo, pelo menos, um dos carrosséis, de preferência, mantido a uma temperatura controlada inferior à ambiente.

14 - Aparelho de ensaio ou reacção com forma modular, configurado como uma unidade e equipado de modo a ser capaz de efectuar uma pluralidade de testes ou reacções, compreendendo um módulo opcional de carga/descarga de amostra (presente no caso de um aparelho de ensaio), um módulo de armazenagem de amostra e/ou reagente, um módulo de reacção de incubação, um módulo opcional de substrato e de lavagem para a separação e a lavagem da fase sólida, um módulo opcional de detecção/leitor para detecção e/ou medição da reacção, e um módulo de transporte para transportar um



vaso de ensaio ou reacção entre os módulos, caracterizado por, opcionalmente, cada um dos módulos, com a excepção do módulo de carga/descarga de amostra (se presente), estar equipado com meios de controlo de temperatura para permitir o controlo independente de temperatura dos módulos no aparelho.

15 - Aparelho de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por os meios de controlo de temperatura incluírem, pelo menos, alguns dos meios de refrigeração de reagente, meios de controlo de temperatura do incubador, meios para aquecerem, para a temperatura de reacção, o material a ser transportado pelo módulo de transporte para o módulo de reacção de incubação, meios para manterem a temperatura do material no módulo de substrato e lavagem (se presente), e meios para manterem a temperatura no módulo de detecção/leitor (se presente).

16 - Aparelho de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por os meios de aquecimento incluírem meios para pré-aquecer a amostra e o reagente aspirados, para utilização num ensaio.

17 - Aparelho de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado por os meios de aquecimento incluírem meios para manterem a temperatura do material durante o seu transporte.

18 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por o módulo de detecção/medição incluir, opcionalmente, um dispositivo de detecção ou leitura óptico de reacção controlado por temperatura, compreendendo meios para segurarem uma célula contendo líquido, uma fonte de um feixe de radiação electromagnética definido e determinado, orientado de modo a passar o feixe na célula, meios para acederem a um feixe resultante, após essa passagem, e meios magnéticos para atraírem as partículas de fase sólida magnetizáveis na célula, afastadas do trajecto do feixe.

19 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por o módulo de detecção/medição incluir, opcionalmente, um dispositivo de detecção ou leitura

óptico de reacção controlado por temperatura, compreendendo meios para segurarem uma célula contendo líquido, meios para medirem a radiação electromagnética emitida pelo líquido resultante quer da passagem de um feixe definido e predeterminado, de uma fonte de radiação electromagnética, no líquido, quer da adição de reagente capaz de provocar a emissão de luz químico-luminescente dos componentes do líquido, e meios de magneto para atraírem as partículas de fase sólida magnetizáveis na célula, afastadas do trajecto da radiação electromagnética emitida.

20 - Aparelho de ensaio de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por incluir uma célula adequada para leitura óptica dos seus conteúdos e compreender uma primeira porção para leitura óptica tendo, pelo menos, uma superfície substancialmente plana para entrada de um feixe de radiação electromagnética e, pelo menos, uma superfície substancialmente plana para saída de um feixe de radiação electromagnética, e uma segunda posição suportando meios de posicionamento, que permitem a orientação precisa da célula num receptor adaptado à mesma, compreendendo os meios de posicionamento, opcionalmente, projecções de posicionamento.

21 - Aparelho de ensaio ou reacção com forma modular, configurado como uma unidade e equipado de modo a ser capaz de efectuar uma pluralidade de testes ou reacções, caracterizado por compreender meios para a armazenagem de amostra(s), meios para a armazenagem de quantidades a granel de reagente(s), meios para tirarem da quantidade a granel e distribuírem quantidades unitárias de reagente(s), meios para transportarem reagente(s) e/ou amostra(s) e meios para a execução de reacções individuais ou testes seleccionados numa base aleatória, sem interferência com outras reacções ou testes que o aparelho seja capaz de executar.

22 - Aparelho de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por os meios de transporte estarem adaptados para transportarem o(s) reagente(s) e ou a(s) amostra(s) numa base quantitativa, unitária e individual do módulo dentro da unidade, sem

perturbações de quaisquer outro(s) reagente(s) ou amostra(s) ou quantidades residuais do material assim transportado.

23 - Aparelho de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado por os meios de transporte incluírem uma base, na qual estão montados meios para transportarem fluidos e meios para transportarem um vaso seleccionado de uma estação para uma outra, dentro da unidade, meios que são ambos móveis independentemente para trás e para a frente ao longo da base e que são capazes de moverem independentemente as suas respectivas cargas, pelo menos, nalgumas direcções normais à mesma.

24 - Aparelho de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por os meios para transportarem fluidos compreenderem uma pipeta, que inclui meios de bomba para permitirem a aspiração e a distribuição do fluido e meios de lavagem para evitarem a contaminação cruzada com os fluidos anteriormente transportados.

25 - Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado por os meios de transporte incluírem meios de controlo de temperatura para minimizarem a variação de temperatura durante o transporte e/ou para assegurarem que qualquer reagente e/ou amostra requerido para um teste ou reacção particular esteja, substancialmente, a uma temperatura de reacção desejada, antes da execução da reacção/teste.

26 - Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, caracterizado por os meios para transportarem um vaso seleccionado compreenderem meios elásticos, por exemplo, uma mola, meios para ajustarem a tensão dos meios elásticos, e uma pluralidade de dedos móveis seguros pelos meios elásticos e os quais podem ser ajustados posicionalmente, por força ajustável, entre uma posição, que permite o agarrar do recipiente seleccionado entre os mesmos, e uma posição de desagarrar aberta, pelo ajustamento dos meios de ajustamento de tensão para comprimirem os meios elásticos.

27 - Aparelho de ensaio imunológico automático, caracteriza-

73 144

FPPT91523

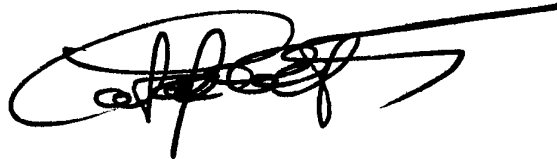
-37-

do por compreender aparelhos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26.

Lisboa, 18. SET 1991

Por ANAGEN LIMITED

=O AGENTE OFICIAL=

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

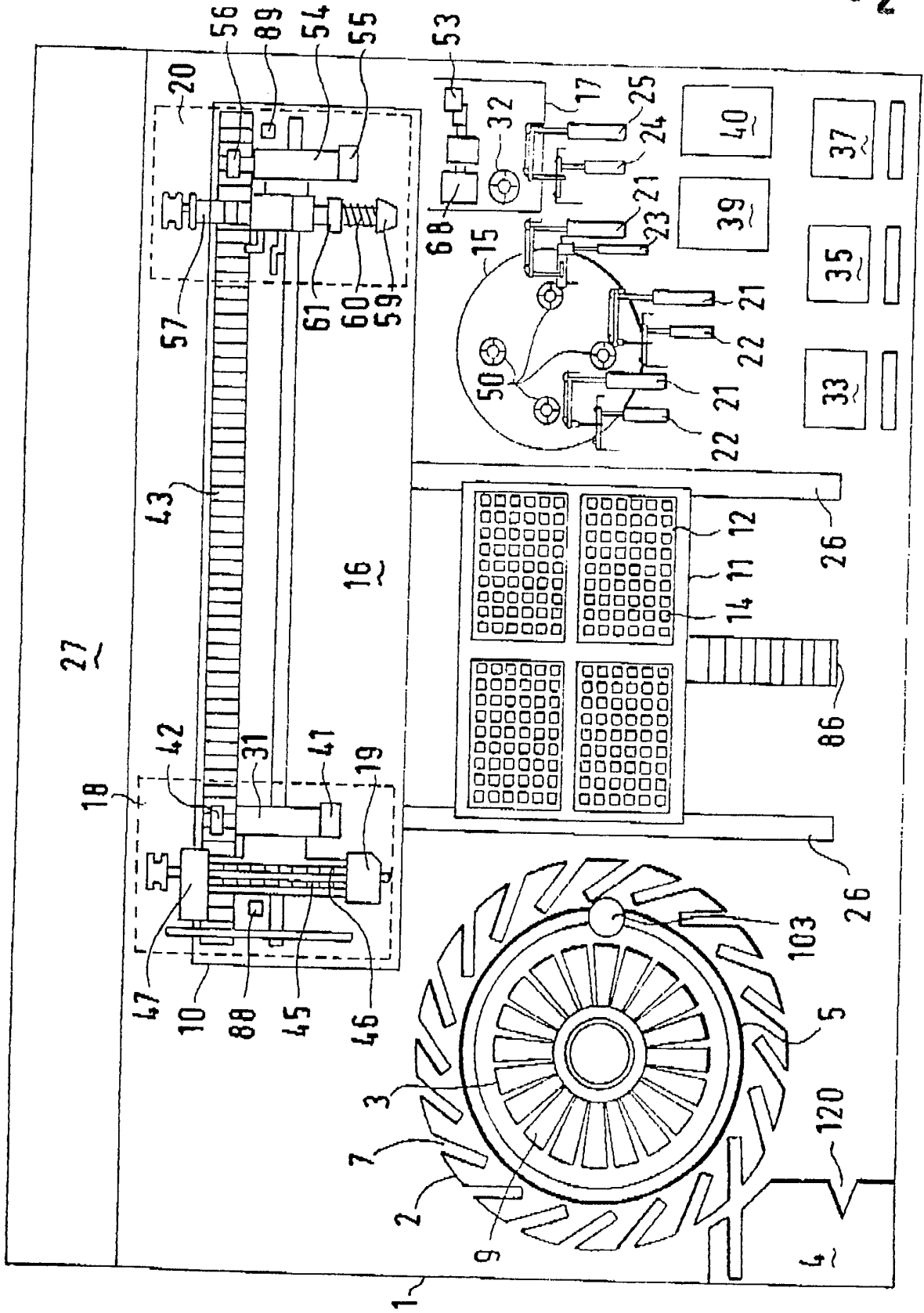


FIG. 1

林

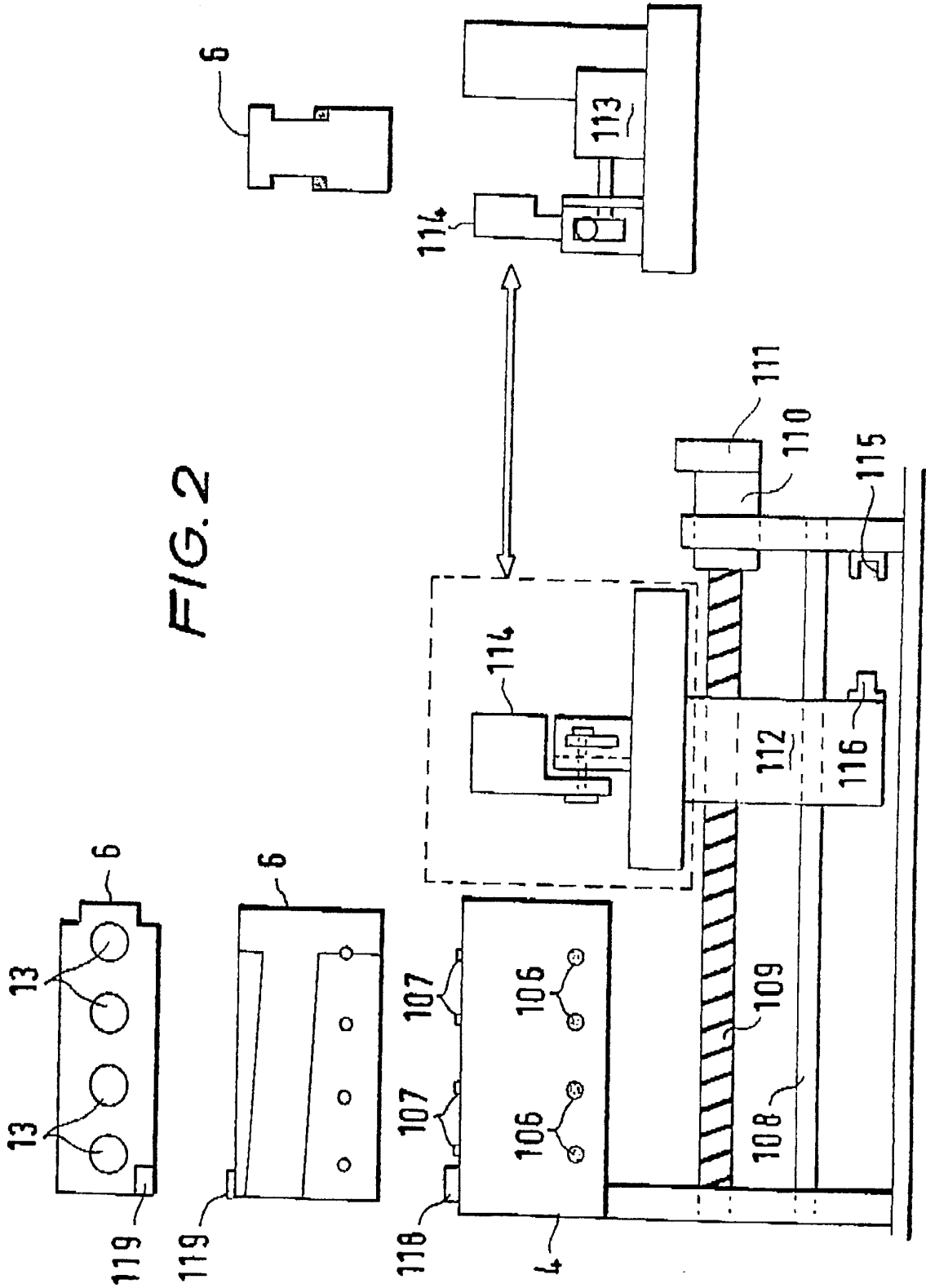




FIG.3

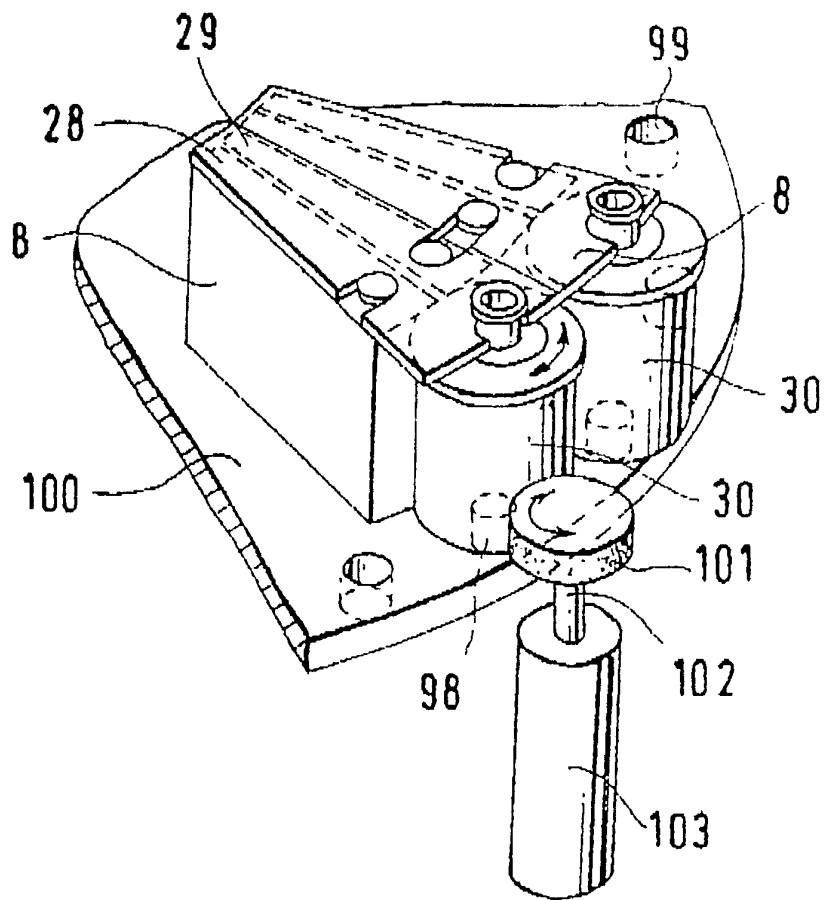




FIG. 4

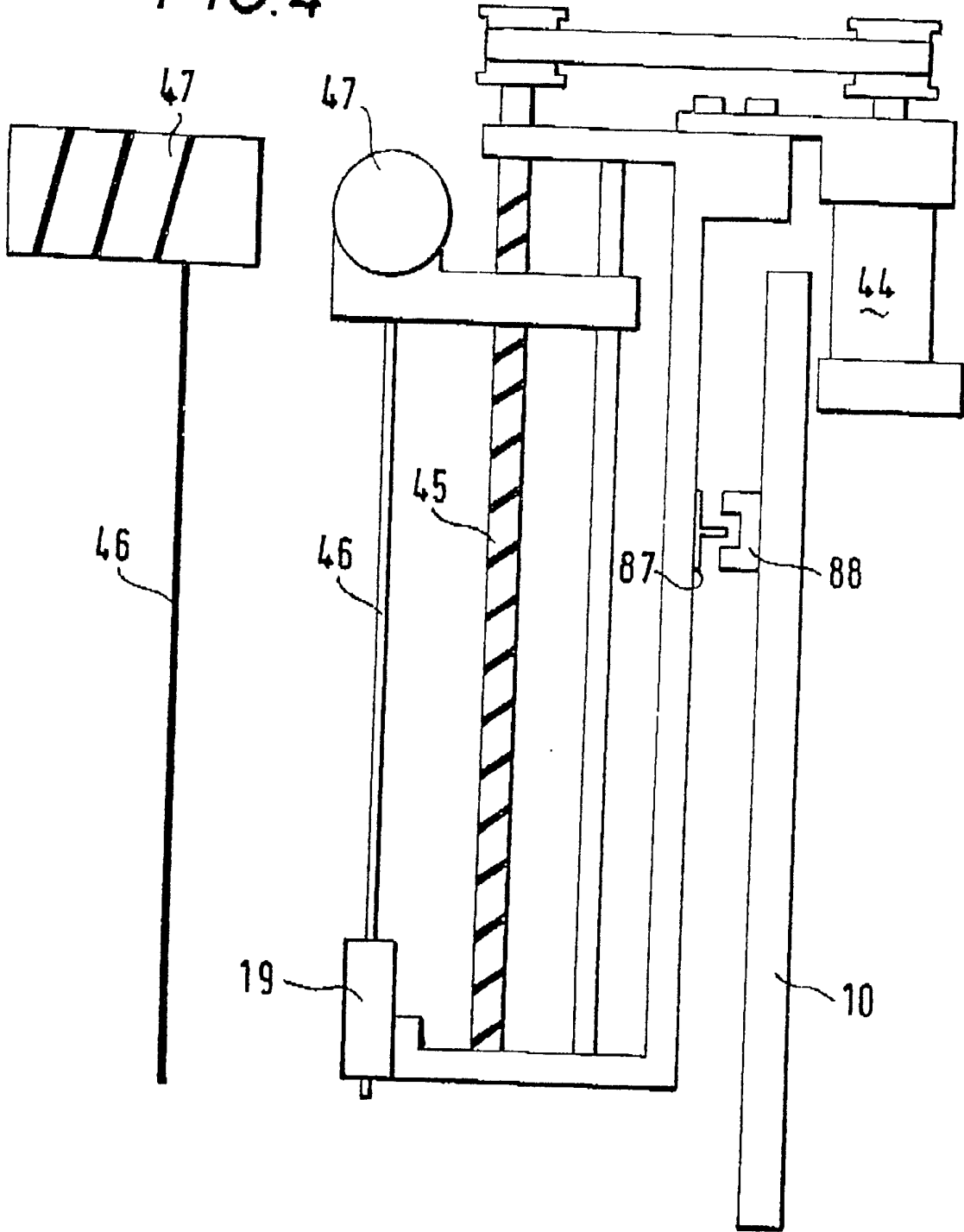
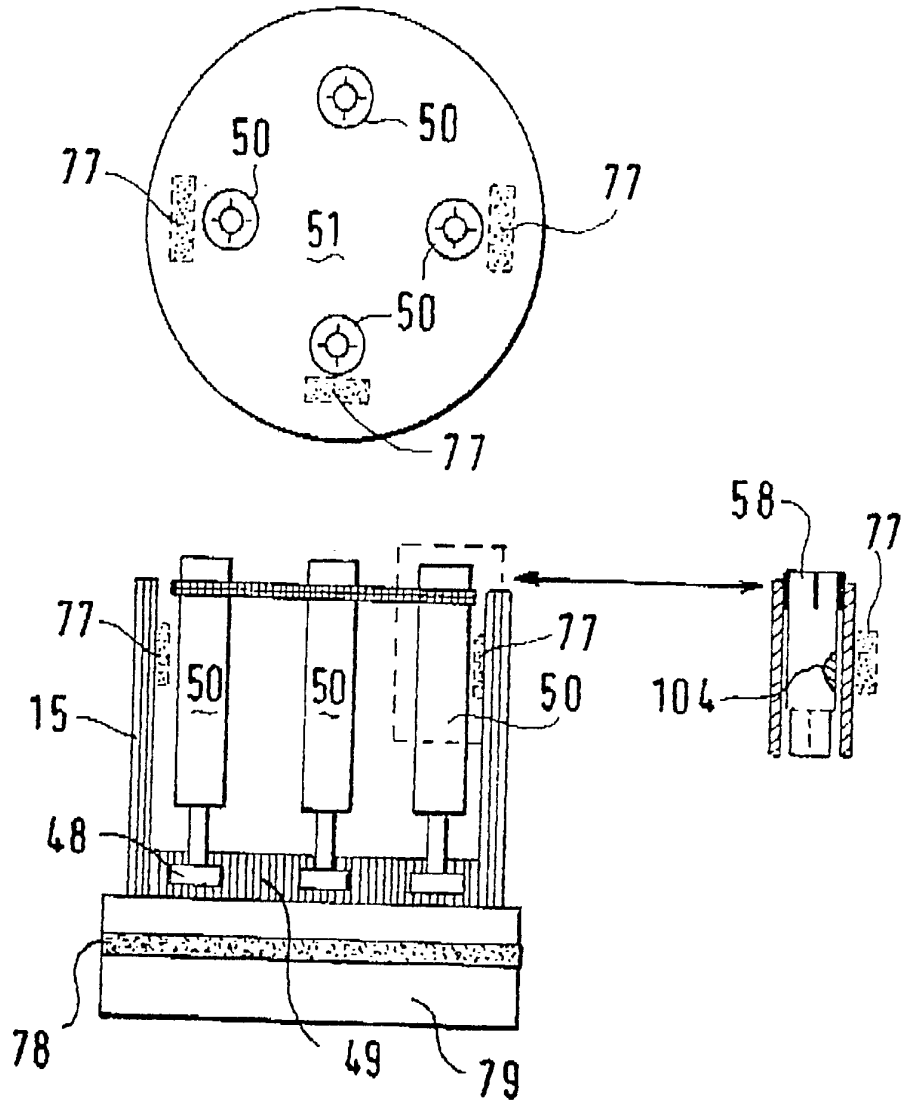




FIG. 5



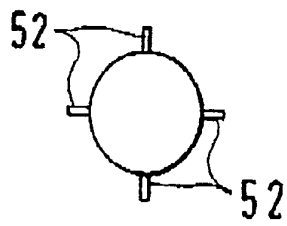
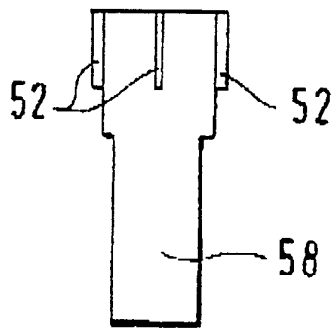
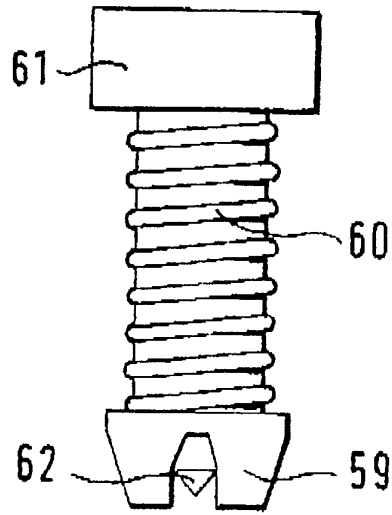


FIG.6



FIG. 7

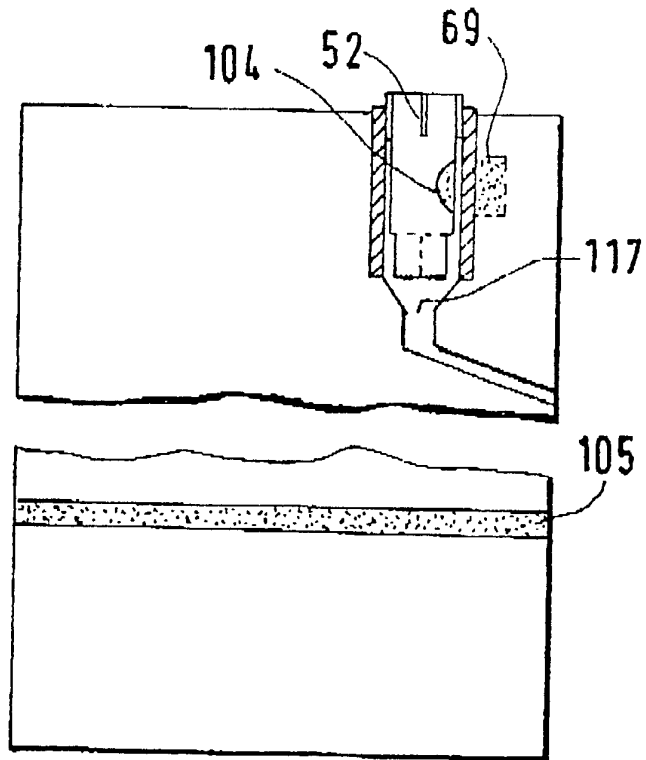
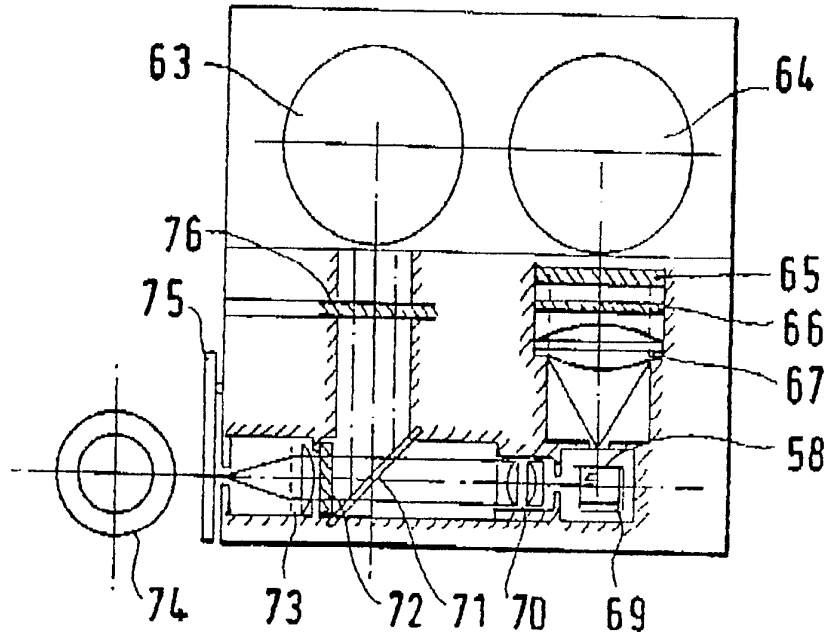
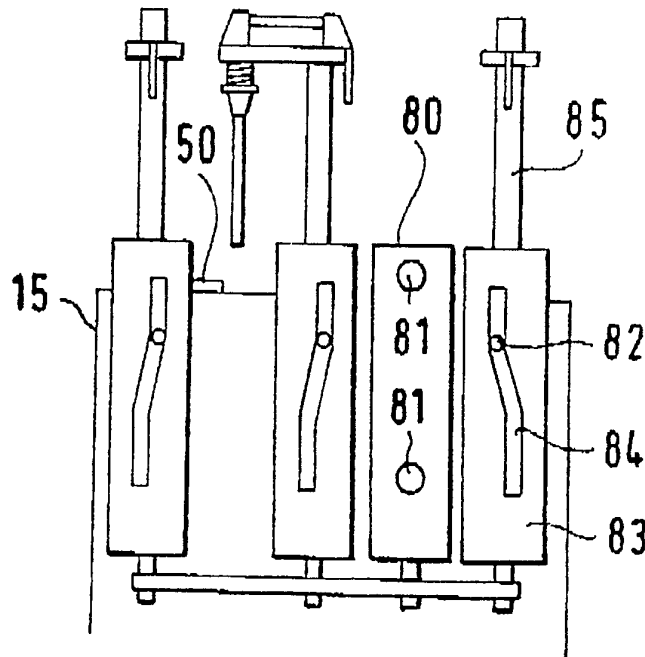
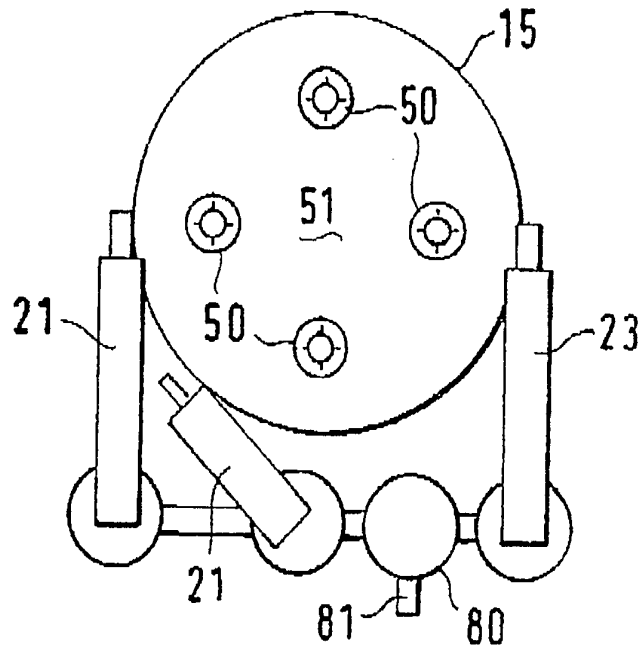
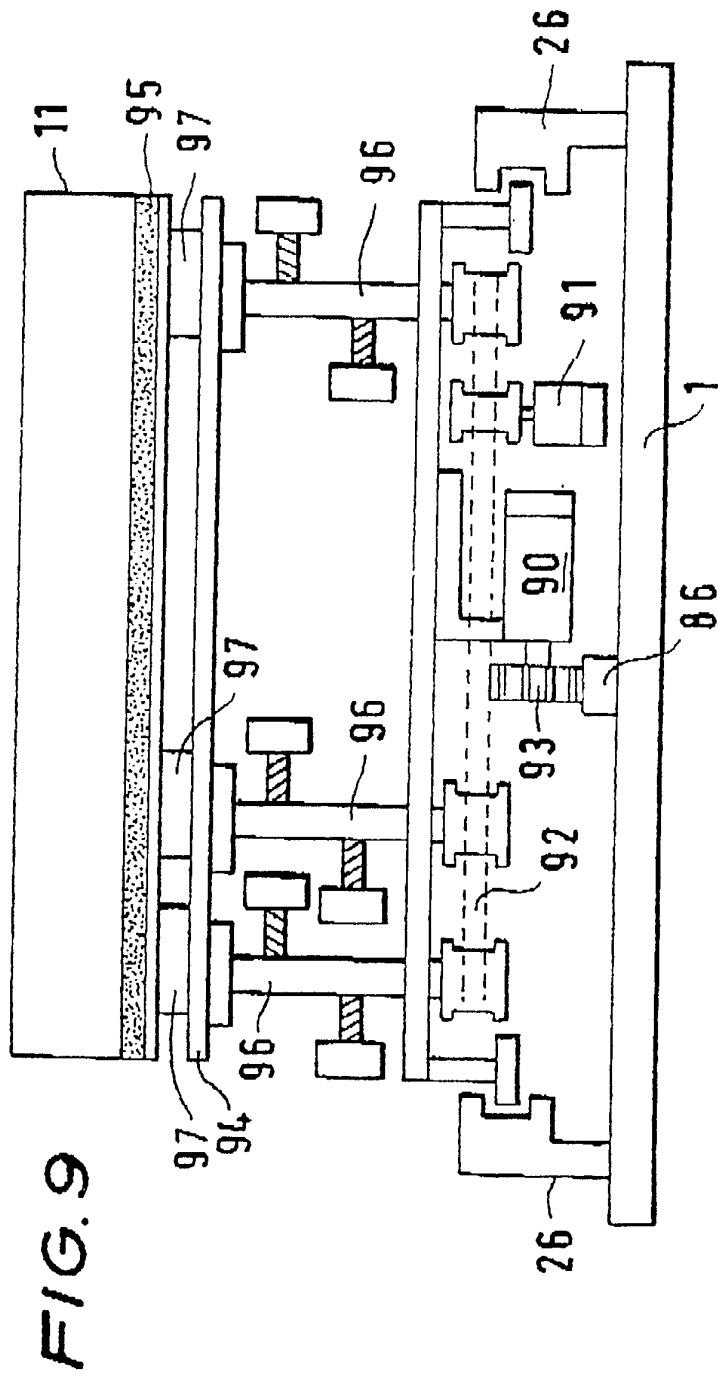




FIG. 8



11



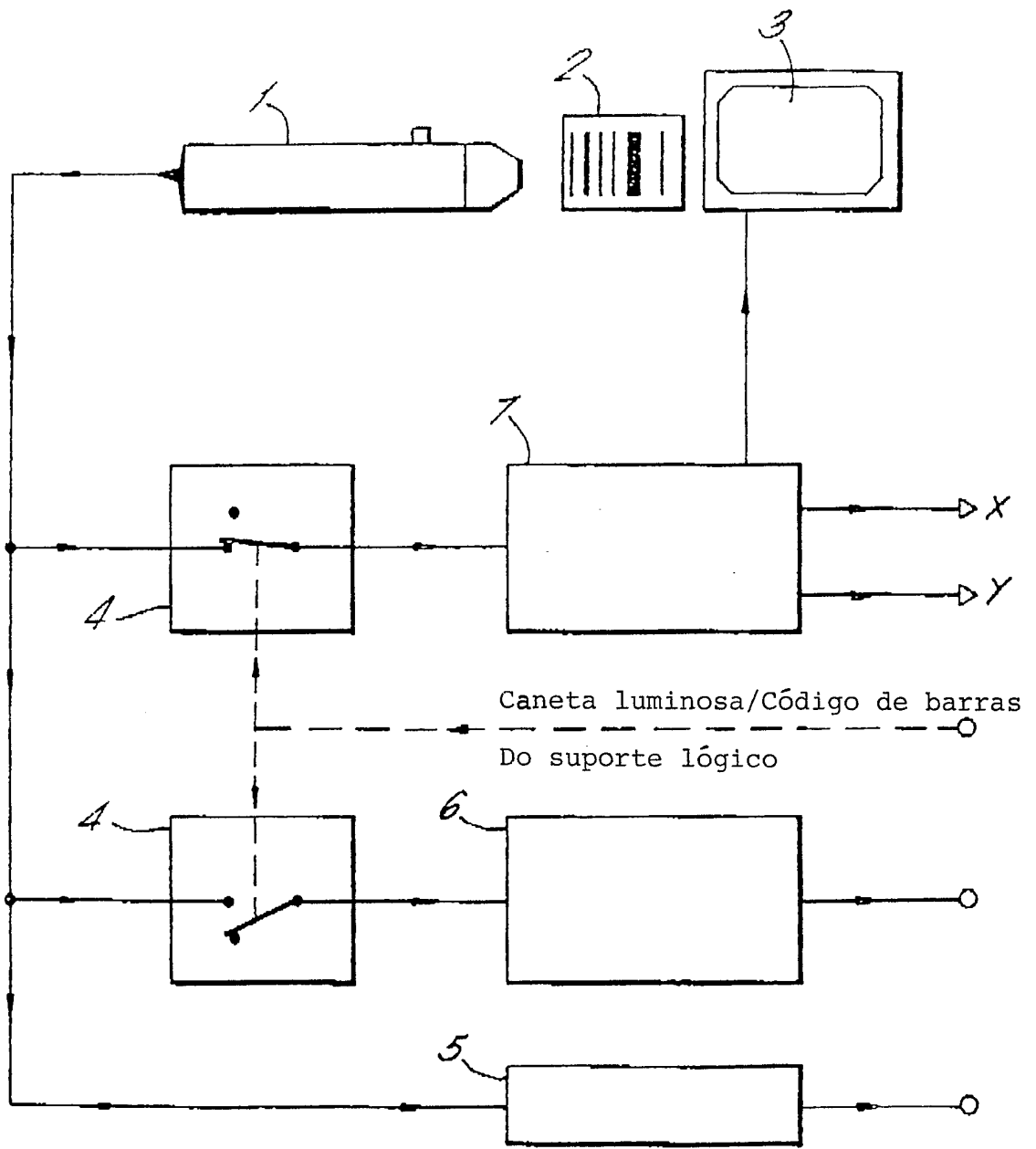


FIGURE 10