



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712407-4 A2**

(22) Data de Depósito: 15/05/2007
(43) Data da Publicação: 04/09/2012
(RPI 2174)



(51) *Int.Cl.:*
G01N 35/02

(54) Título: DISPOSITIVO DE ACONDICIONAMENTO PARA ANÁLISE BIOLÓGICA, PROCESSO DE ANÁLISE BIOLÓGICA E AUTÔMATO DE ANÁLISE BIOLÓGICA

(30) Prioridade Unionista: 16/05/2006 FR 0604336

(73) Titular(es): Horiba ABX SAS

(72) Inventor(es): François Dupoteau, Sylvie Veriac, Valérie Paya-Souquet

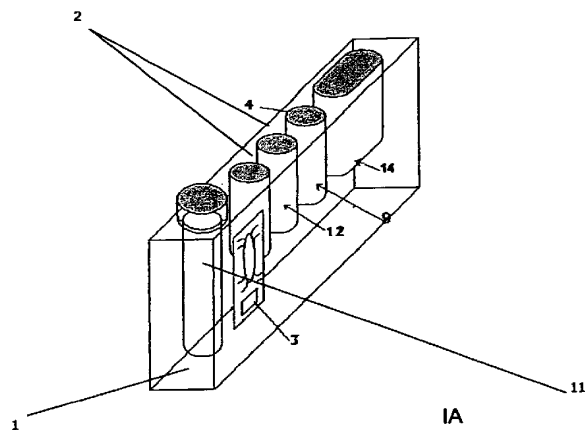
(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007000821 de 15/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/132095de 22/11/2007

(57) Resumo: "DISPOSITIVO DE ACONDICIONAMENTO PARA ANÁLISE BIOLÓGICA, PROCESSO DE ANÁLISE BIOLÓGICA E AUTÔMATO DE ANÁLISE BIOLÓGICA"

A invenção tem como objeto um dispositivo de acondicionamento para análise biológica automatizada, caracterizado pelo fato de que ele compreende a(s) amostra (s) a analisar, o (s) reagente (s), e a (s) informação (ões) necessária (s) para a realização de uma (ou várias) análise (s) de uma amostra de líquido biológico e um local destinado a receber os rejeitos da análise e a eventualmente os tratar.



“DISPOSITIVO DE ACONDICIONAMENTO PARA ANÁLISE BIOLÓGICA, PROCESSO DE ANÁLISE BIOLÓGICA E AUTÔMATO DE ANÁLISE BIOLÓGICA”

5 A presente invenção se coloca no domínio da análise de líquidos biológicos e mais especialmente no domínio dos autômatos para análises de líquidos biológicos. Ela se refere muito especialmente a um dispositivo (ou suporte) destinado a ser introduzido em um autômato de análise, o dito dispositivo agrupando não somente a amostra a analisar e os reagentes necessários para a análise da dita amostra e/ou para a neutralização dos rejeitos mas também as informações necessárias para a realização da dita análise pelo autômato, e pelo menos um continente destinado a receber e eventualmente neutralizar os rejeitos no fim da análise.

São conhecidos na arte anterior dispositivos destinados a sustentar as amostras que devem ser analisadas por um autômato.

15 O pedido de patente europeu EP0567093 de TORAY INDUSTRIES descreve um sistema de rack que contém vários cartuchos que contêm cada um deles três tubos de reação, um tubo de diluição e um tubo para a amostra. Esse dispositivo, adaptado para um analisador automático, necessita de uma unidade suplementar chamada de “unidade de distribuição de reagente” (reagent dispensing unit) que vai extrair os reagentes dentro de um contentor, e que os distribui nos ditos cartuchos do rack com o auxílio de agulhas motorizadas.

25 Além disso esse dispositivo não compreende um sistema integrado de informações relativas à análise a praticar na amostra e não prevê um contentor destinado a receber os rejeitos no fim da análise.

O pedido internacional WO8/606488, de HICHEM DIAGNOSTICS, descreve um kit de análise, de forma retangular, que compreende várias cavidades nas quais são dispostos contentores fechados, feitos de matéria plástica, que contêm os diferentes reagentes ou anticorpos de

acordo com a análise exigida. O fundo das cavidades compreende uma ponta destinada a perfurar a face inferior do dito contentor quando uma pressão é aplicada por um técnico, sobre a face superior do dito contentor liberando assim o reagente.

5 Esse kit permite que um tipo de análise simples, e sobretudo requer a intervenção de uma pessoa que libere os reagentes de acordo com uma ordem estabelecida de acordo com o protocolo da análise desejada.

 Além disso, esse kit não prevê meios integrados para o controle de qualidade, não é adaptado para um analisador automático e não
10 prevê um continente destinado a receber os rejeitos no fim da análise. Não é indicado nenhum método de leitura dos resultados.

 O pedido de patente DE43138807A de Olympus Optical descreve um sistema compacto que pode conter reagentes ou anticorpos, que compreende um sistema de código de barras que contém certas informações
15 de período de validade, de utilização, etc... A reação sangue-reagentes não é realizada nos continentes do sistema. Esse sistema não compreende continente destinado a receber os rejeitos no fim da análise.

 A patente US5788928 de CHIRON DIAGNOSTIC CORPORATION descreve um pack que tem uma forma específica que
20 facilita a mistura de líquidos, destinado a receber doses de reagentes. Um dispositivo de agitação por balanço permite uma mistura dos reagentes de maneira automática.

 Os reagentes não estão incluídos diretamente no pack e sua forma é prevista para se integrar em um aparelho de análise especial.
25 Finalmente, esses dispositivo não compreende um sistema de informação relativa à análise a praticar na amostra, nem continente destinado a receber os rejeitos no fim da análise.

 A patente US5578272 de HOFFMAN LA ROCHE descreve as características de um kit de reagentes integrado em um cartucho que pode ser

utilizado em um autômato de análise de bioquímica. A amostra a analisar não está incluída no cartucho. Os reagentes, integrados no cartucho, são perfurados por uma agulha que vem retirar o líquido para transferi-lo para uma cuba de reação, ela própria não incluída no cartucho. O kit é também
5 equipado com um código de barras que permite ler os dados que se referem aos reagentes. A mistura da reação é feita à parte, com o auxílio de um sistema de agitação. A cuba de reação não é integrada no pack. O código de barras não compreende informação sobre o tipo de análise a efetuar nem sobre o método a empregar. Esse kit não compreende um continente destinado a
10 receber os rejeitos no fim da análise.

Assim ainda que dispositivos para análise automatizada de amostra líquida existam, compreende-se que permanece uma necessidade de um dispositivo que agrupa não somente a amostra a analisar e os reagentes necessários para a análise da dita amostra, mas também um contentor que
15 permite a recuperação dos rejeitos e, eventualmente, a neutralização dos mesmos, mas também as informações necessárias para a realização da dita análise pelo autômato, especialmente no âmbito da análise biológica.

A invenção tem como objeto um dispositivo de acondicionamento para análise biológica, caracterizado pelo fato de que ele
20 compreende pelo menos uma amostra a analisar, pelo menos um reagente, pelo menos um continente que permite a recuperação dos rejeitos provenientes da análise, e pelo menos um sistema de informação que contém a informação necessária para a realização de pelo menos uma análise da dita amostra a analisar.

25 O dispositivo de acordo com a invenção é especialmente bem adaptado para a análise de amostra(s) de líquidos biológicos, especialmente de sangue, mais especialmente do sangue total.

O dispositivo de acordo com a invenção apresenta a vantagem de que ele pode ser preparado previamente. Ele contém assim de maneira

disponível, o (ou os reagentes) necessário(s) para a análise (ou para as análises) que deverá (deverão) ser realizada(s), eventualmente já diluído(s) e pronto(s) para o uso na quantidade necessária e suficiente para a realização da análise (ou das análises) considerada(s), assim como o conjunto das informações necessárias para o autômato no qual ele será introduzido para a realização da análise (ou das análises). Além disso, ele permite a recuperação dos rejeitos da análise. Com referência a isso, o dispositivo de acordo com a invenção pode por outro lado compreender pelo menos um meio para neutralizar os rejeitos.

Assim preparado, o dispositivo pode ser estocado em condições compatíveis com a conservação dos elementos que ele contém, até que seja introduzida nele a amostra a analisar.

De acordo com uma forma especial de utilização do dispositivo de acordo com a invenção, a quantidade de amostra a analisar necessária para a análise cujos parâmetros estão estocados no meio de informação pode ser introduzida no dispositivo pelo manipulador previamente à introdução do dispositivo no autômato.

O dispositivo de acordo com a invenção permite portanto reduzir ao máximo a intervenção do manipulador que só tem que introduzir a amostra a analisar no dispositivo, colocar o dito dispositivo no autômato e dar a partida nesse último, o autômato se encarregando de interpretar as informações contidas no meio de informação e realizando a análise.

Sob uma outra forma de utilização do dispositivo de acordo com a invenção, a amostra a analisar pode ser introduzida no dispositivo e a quantidade da dita amostra necessária para a análise cujos parâmetros estão estocados no meio de informação pode ser automaticamente retirada pelo autômato. Compreende-se que nessa versão, o meio de informação compreende por outro lado uma informação sobre a quantidade de amostra a retirar pelo autômato.

O objeto da invenção é especialmente útil em um autômato de pequeno tamanho. Ele permite realizar análises específicas com menor custo. Além disso, a presença do sistema de informação diretamente no suporte, assim como todos os reagentes nos continentes, permite uma utilização da invenção de modo completamente autônomo e confiável. No caso de uma utilização em um autômato, o operador não precisa intervir para entrar ou selecionar dados que se referem ao método de medição ou aos reagentes, o que constitui um ganho de tempo e uma redução dos erros de manipulação.

O objeto da invenção por servir uma ou várias vezes. Ele pode ser descartável depois de análise ou reutilizável uma vez que ele foi limpo e esterilizado. Esse tipo de dispositivo é especialmente adaptado para as análises específicas ou para aparelhos que fazem poucas análises (conceito do “Doctor Test”).

O dispositivo de acordo com a invenção é especialmente bem adaptado para análises de imunotipagem com o auxílio de anticorpos.

Mais precisamente, o dispositivo de acordo com a invenção compreende

- pelo menos um local destinado a receber um reagente;
- pelo menos um local destinado a receber uma amostra biológica a analisar;
- pelo menos um local destinado a receber os rejeitos provenientes da análise;
- e pelo menos um suporte das informações necessárias para a realização da dita análise pelo autômato.

De acordo com a invenção pelo menos um dos reagentes pode ser um agente que neutraliza os rejeitos da análise.

De acordo com uma forma especial de realização da invenção, o agente neutralizante pode ser diretamente introduzido no local destinado a receber os rejeitos.

Em uma forma de realização especial, o dispositivo de acordo com a invenção pode por outro lado compreender pelo menos um local destinado a receber uma referência.

5 Em mais uma outra forma de realização especial, o dispositivo de acordo com a invenção pode por outro lado compreender pelo menos um local no qual serão efetuadas as reações necessárias para a análise.

No presente texto entende-se por:

- 10 - suporte: o invólucro que permite sustentar o conjunto dos continentes. Esse invólucro sendo também o suporte do sistema de informação.
- continente: um tubo ou uma cavidade diretamente feita no suporte, que pode conter o(s) reagente(s), a(s) referência(s) e a(s) amostra(s), o(s) controle(s) de qualidade e os rejeitos da análise. O conjunto dos continentes pode ser integrado no suporte;
- 15 - reagentes: o conjunto dos produtos necessários para a reação visada e/ou para a neutralização dos rejeitos, por exemplo compostos químicos, anticorpos, corantes ou ainda enzimas;
- referência: o (ou os) reagente(s) que permitem a aferição do aparelho (calibrador) e/ou o controle positivo ou negativo da
20 análise. Trata-se de uma referência de medição e/ou de reação que permite um controle de qualidade interno;
- sistema de informação: qualquer dispositivo que permite a leitura e/ou a escrita de informações relativas à análise visada, especialmente pelo autômato de análise;
- 25 - analisador em sangue total: os analisadores que efetuam as análises em um tubo de sangue que compreende a totalidade dos elementos do sangue em oposição com aparelhos que funcionam em plasma ou soro (aparelhos ditos “para a bioquímica”). A título de exemplo de analisador em sangue total pode ser citado o contador de células;

- incubador: um espaço que permite estocar e eventualmente agitar uma solução contida em um continente, durante o período necessário para a reação química ou bioquímica. A temperatura, a luminosidade, a pressão e a agitação podendo ser controladas no interior do incubador;
- funções pré-analíticas: as ações que preparam a amostra antes de sua passagem no analisador de sangue total. As ações sobre a amostra de sangue total podendo ser a aeração do continente, a agitação, a leitura das informações ligadas à análise, a gestão do controle de qualidade, a procura dos coágulos na amostra e o deslocamento das amostras, o controle do nível de sangue dentro do continente, a preparação de uma reação química que necessita de uma incubação, a colocação a uma certa temperatura da amostra;
- perfil diagnóstico: a associação de vários parâmetros hematológicos, bioquímicos e/ou imunológicos que permite orientar o diagnóstico;
- agente que neutraliza os rejeitos: qualquer molécula química ou biológica ou orgânica, ou qualquer composição que contém uma dessas moléculas sob a forma sólida ou líquida, que permite inativar pelo menos um dos componentes da reação. Por exemplo um agente que neutraliza os microorganismos, ou ainda um desinfetante ou um desintoxicante que permite preservar o ambiente.

De acordo com a invenção, o suporte de informação pode ser qualquer meio capaz de estocar informações que se referem à análise a realizar. Ele pode ser colocado sobre o suporte e pode ser lido por um leitor adaptado, eventualmente integrado no aparelho de análise no qual o dispositivo de acordo com a invenção virá se integrar. Assim o dito suporte de informação pode ser um código de barras, um chip eletrônico como por exemplo um chip RFID, uma tira ou etiqueta magnética ou ainda uma

combinação de pelo menos dois desses elementos.

O dito suporte de informação pode compreender informações relativas ao método de medição e/ou à utilização dos reagentes e/ou ao tratamento da amostra a analisar. Ele pode também compreender qualquer
5 informação relativa à conservação dos produtos que ele contém como em especial uma data de validade. Por exemplo, o sistema de informação pode compreender as informações necessárias para o acionamento e/ou para a duração da agitação e/ou da incubação necessária para o bom desenrolar da reação, e/ou as informações sobre o método de utilização e/ou as
10 características do (ou dos) reagente(s) contido(s) no dispositivo, e/ou ainda pode permitir gerir a calibração e/ou o controle de qualidade dos diferentes tipos de análise e/ou permitir estabelecer o histórico das informações. Ele pode ainda compreender qualquer informação necessária para a gestão dos rejeitos e/ou a neutralização dos mesmos.

15 Em uma forma de realização especial, o dispositivo de acordo com a invenção pode por outro lado compreender pelo menos um ou vários meio(s), eventualmente mecânico(s), que permitem facilitar a manipulação e/ou a agitação e/ou a regulação térmica das substâncias contidas no dispositivo.

20 Por meio que permite facilitar a manipulação entende-se qualquer meio que permite introduzir ou retirar o dispositivo do analisador entre os quais um trilho deslizante ou um alçapão lateral que permite ter acesso ao dispositivo.

25 Por meio que permite a agitação entende-se um sistema mecânico formado por uma plataforma rígida e por um eixo móvel no qual o dispositivo vem se posicionar e que permite uma rotação desse dispositivo sobre esse eixo.

Por meio que permite a regulação térmica entende-se qualquer meio que permite conduzir a amostra a analisar e/ou o ou os reagentes a uma

temperatura compatível com a análise a efetuar. Esse meio pode portanto ser aquecedor ou refrigerante. Com referência a isso podem ser citada uma aparelhagem com efeito Peltier.

De acordo com a invenção, o suporte pode ser rígido ou flexível. Ele pode ser feito de qualquer matéria que apresenta uma boa resistência à temperatura, aos choques e/ou aos reagentes químicos. Ele pode ser preferencialmente feito de matéria plástica.

Entre essas matérias ditas técnicas, podem ser citadas as principais resinas fluorocarbonadas entre as quais o politetrafluoretileno (PTFE), o etileno-propileno fluorado (FEP), o perfluotalcóxi (PFA), o polifluorvinilideno (PFVD), um copolímero modificado de etileno e de tetrafluoretileno (ETFE) ou ainda o etileno/clorotri-fluoretileno (ECTFE). Certos termoplásticos de tipo polietilenos de alta densidade (PEHD) podem também ser utilizados.

De acordo com a invenção, o dispositivo pode tomar todas as formas imagináveis na medida em que essas últimas permanecem compatíveis com o autômato destinado a recebê-lo. O Profissional sabe adaptar a forma do dispositivo em função do dito autômato.

De acordo com a invenção, os locais destinados, no dispositivo, a receber o reagente ou a amostra a analisar ou os rejeitos ou eventualmente o local no qual se realiza a reação, simultaneamente ou não, podem ser uma cavidade, de forma qualquer, que pode receber ou diretamente o reagente e/ou a amostra e/ou os rejeitos e/ou a mistura de reação ou um continente, por exemplo um tubo, no qual se encontra o reagente e/ou a amostra e/ou os rejeitos e/ou a mistura de reação.

Compreende-se que de acordo com a necessidade, um ou outro dos ditos locais, ou os dois simultaneamente, podem receber diretamente ou indiretamente o reativo e/ou a amostra. É citado a título de exemplo um dispositivo no qual o (ou os) reagente(s) são introduzidos diretamente no (s)

local (locais) destinado(s) a recebê-lo(s) e a amostra é introduzida em um continente, por exemplo um tubo, ele próprio introduzido no local do dispositivo destinado a recebê-lo.

5 Preferencialmente de acordo com a invenção, o local destinado a receber a amostra de líquido biológico a analisar é formado para receber um continente no qual se encontra a amostra.

10 Na forma de realização especial na qual o reagente e/ou a amostra é (são) diretamente introduzido(s) no local, esse último pode por outro lado receber qualquer meio que permite fechá-lo. Pode ser citado por exemplo um tampão que se adapta perfeitamente ao local, eventualmente se atarraxando no local, ou ainda um opérculo realizado em qualquer matéria adequada, selado sobre o dispositivo a fim de obstruir totalmente o local que contém o reagente.

15 Compreende-se que o meio que permite fechar o local no qual se encontra o reagente poderá ou ser retirado antes da introdução do dispositivo no autômato ou ser previsto feito de uma matéria que pode ser perfurada por exemplo por uma agulha diretamente comandada pelo autômato.

20 O dispositivo de acordo com a invenção pode ser utilizado em qualquer aparelho de análise biológica inclusive que utiliza um modo manual. Vantajosamente, o dispositivo pode ser utilizado em um aparelho de modo automático ou semi-automático. Entre os aparelhos nos quais é possível utilizar o dispositivo de acordo com a invenção pode ser citado um autômato de hematologia.

25 O dispositivo de acordo com a invenção pode ser considerado em pelo menos duas versões:

Uma primeira versão na qual o suporte compreende uma série de locais que contêm todos o mesmo reagente que permitem uma série de testes idênticos e um local que contém uma referência. Nessa versão, várias

amostras diferentes podem portanto ser submetidas à mesma análise.

Uma segunda versão na qual o suporte compreende uma série de locais que contêm cada um deles reagentes diferentes que permitem cada um deles um só teste e um local que contém uma referência. Nessa versão,
5 uma mesma amostra pode portanto ser submetida a vários tratamentos.

A invenção tem ainda como objeto um processo de análise biológica caracterizado pelo fato de que ele emprega um dispositivo tal como descrito precedentemente.

A invenção tem ainda como objeto um autômato de análise
10 biológica, especialmente um autômato de análise de líquido biológico, caracterizado pelo fato de que ele emprega um dispositivo tal como descrito precedentemente.

As figuras mostram o suporte em uma certa configuração que pode variar de acordo com a execução. Em especial, a forma do suporte só é
15 indicativa; é possível pensar realizar um suporte circular no qual os continentes são posicionados de acordo com um círculo. Além disso a forma, o número e a disposição dos diferentes continentes podem variar.

Objetos, características e vantagens da invenção se destacam da descrição que se segue, dada a título ilustrativo, não limitativo, em
20 referência aos desenhos anexos nos quais:

A figura 1 representa um dispositivo de acordo com a invenção, apresentado em perspectiva (1A) ou de acordo com uma vista lateral (1B),

A figura 2 apresenta em perspectiva (2A) ou de acordo com
25 uma vista lateral (2B), um dispositivo de acordo com a invenção.

A figura 3 apresenta esquematicamente um analisador com um dispositivo de acordo com a invenção integrado.

A figura (1) corresponde a um dispositivo de acordo com a invenção, apresentado em perspectiva (1A) ou de acordo com uma vista

lateral (1B), dimensionado com continentes integrados 2 e um local dimensionado 11 para acolher um tubo convencional destinado à amostra.

O dispositivo 1 é feito de plástico rígido, os locais 2 e 4 são diretamente moldados no interior do suporte e são parte integrante desse último. Dois tipos de locais são aqui representados, um local 4 destinado a receber a referência e locais 2 que contêm os reagentes destinados à análise. O sistema de informação 3 (aqui, um chip RFID), que contém as informações sobre os reagentes e o método de utilizado desses últimos é disposto ao longo do dispositivo a fim de poder ser lido por um leitor adaptado disposto no analisador. Os locais fechados de maneira hermética serão perfurados com ou sem percussão de maneira a permitir o acesso ao reagente.

As doses de reagente(s) necessárias para a análise são então automaticamente transferidas para o local que contém a amostra onde se desenrola a reação. Um tal dispositivo permite também que a análise seja realizada por transferência automática de dose predeterminada da amostra a analisar para cada um dos locais que nesse caso contém a dose exigida de reagente.

Nesse exemplo o dispositivo é também equipado com um continente 14 destinado a receber, depois de utilização, os líquidos biológicos e químicos utilizados por ocasião da análise da amostra, esse continente pode ser equipado com um reagente sólido ou líquido que permitirá a neutralização dos rejeitos provenientes da análise.

Nesse exemplo, o dispositivo vem se alojar em um compartimento que lhe é dedicado no aparelho e seu posicionamento é feito por intermédio de vários entalhes 5.

A figura 2 apresentada em perspectiva (2A) ou de acordo com uma vista lateral (2B), corresponde a um dispositivo de acordo com a invenção 1 dimensionado com locais integrados no suporte. O dispositivo 1 é aqui feito de plástico rígido, os locais 9, 10 e 12 são diretamente moldados no

interior do suporte e são parte integrante desse último. Três tipos de locais são aqui representados, um local 9 destinado a receber a referência, um local 10 destinado a receber a amostra a analisar e locais 12 que contêm os reagentes destinados à análise. O sistema de informação 8 (aqui, um chip RFID), que contém as informações sobre os reagentes e o método de utilização desses últimos, é disposto ao longo do suporte a fim de poder ser lido por um leitor adaptado disposto no analisador. Os locais fechados de maneira hermética serão perfurados com ou sem percussão de maneira a permitir o acesso ao reagente.

Os modos de utilização dessa variante do dispositivo de acordo com a invenção são idênticos àqueles descritos para a variante da figura 1.

A figura (3) apresenta esquematicamente um analisador com um dispositivo de acordo com a invenção integrado.

O dispositivo 1 em modo automático vem nesse caso se integrar em um contador de glóbulos em sangue total equipado de um local dedicado a essa finalidade 13. O dispositivo pode ser introduzido no contador de glóbulos pela face dianteira dessa último mas configurações podem permitir uma introdução pelo lado ou por trás. O dispositivo é posicionado no prolongamento do bloco de análise.

Os exemplos seguintes de utilização do dispositivo de acordo com a invenção ilustram a invenção sem limitar a mesma.

Exemplo 1:

Uma amostra de sangue é analisada em um aparelho automático de acordo com os métodos multi-paramétricos descritos na patente francesa N° 01/02489. Consecutivamente à análise dos glóbulos brancos em uma amostra de sangue total, é observada a presença de elementos em uma zona que não permite a separação e a enumeração precisa dos mesmos por causa da proximidade de sub-populações limítrofes: os monócitos e os linfócitos. Essa observação pode ou não gerar um alarme no analisador,

entretanto uma análise complementar de controle se revela necessária para separar e eventualmente identificar os elementos dessa zona.

Em um tal caso, o controle consistiria em realizar uma preparação em camada finado sangue e em fazer uma contagem celular da fórmula leucocitária no microscópio em algumas centenas de células no máximo. Uma relação unicamente suputatória e estatística é feita entre o resultado obtido e o resultado da análise automática.

Se é efetivamente possível obter substancialmente o mesmo resultado em citometria de fluxo, uma vez ainda, a relação direta com a primeira análise obtida em rotina não existe e reduz o interesse e a precisão do conjunto.

A invenção permite trazer um controle suplementar e portanto um complemento de informação a uma primeira análise. Ela consiste em colocar em evidência por uma marcação específica uma ou várias subpopulação(ões) em superposição à análise normal. Para efetuar a diferenciação no presente exemplo, o anticorpo anti-CD45 é utilizado simultaneamente à análise de rotina a fim de marcar positivamente os elementos normais. Esse marcador é expresso especificamente nos elementos leucocitários tais como os linfócitos, os polinucleares eosinófilos, os monócitos, os polinucleares basófilos e os polinucleares neutrófilos (ordem decrescente de expressão).

Nesse caso, o dispositivo utilizado é um dispositivo mono reagente (primeira versão) que contém o anticorpo anti-CD45, os reagentes, eventualmente soluções de lavagens, uma referência e um local para receber os rejeitos.

Em uma fase pré-analítica é possível controlar o aparelho graças à referência contida no dispositivo, essa referência permite verificar a qualidade dos órgãos de medições ópticas antes da passagem da amostra. Visto a duração de incubação da amostra, essa calibração pode ser feita em

tempo mascarado.

Essa análise é feita da maneira seguinte:

- ❖ Instalação do dispositivo de acordo com a invenção dentro do aparelho
- 5 ❖ Leitura das informações contidas no sistema de informação (aqui um chip) colado sobre o suporte
- ❖ Registro dos dados que se referem ao método de análise e às características do reagente
- ❖ Retirada de 50 µl do sangue total a analisar
- 10 ❖ Mistura com 50 µl de solução de anticorpos monoclonais anti-CD45 conjugados a um corante fluorescente em um dos continentes do dispositivo
- ❖ Limpeza da agulha de retirada
- ❖ Agitação do dispositivo a fim de permitir uma melhor
- 15 reação
- ❖ Incubação da solução no dispositivo em temperatura ambiente, mantida pelo sistema de manutenção em temperatura em torno do dispositivo
- ❖ Retirada da referência no dispositivo
- 20 ❖ Calibração da célula de medição durante a incubação
- ❖ Limpeza da agulha de retirada
- ❖ Retirada da solução sangue / anticorpos pela agulha do analisador de retirada.
- ❖ Injeção de um reagente de coloração dos ácidos nucleicos
- 25 para a análise e a identificação leucocitária de rotina
- ❖ Transferência da solução assim obtida para o banco óptico para análise
- ❖ Injeção da solução na cuba óptica com circulação para a medição dos parâmetros seguintes

- Volume dos elementos por impedância (RES) que permite a contagem celular
- Medição e luz difratada no eixo (FSC)
- Medição de luz difundida ortogonal (SSC)
- 5 - Medição da fluorescência ortogonal do corante dos ácidos nucleicos (FL1)
- Medição da fluorescência ortogonal do corante conjugado com o anticorpo anti-CD45 (FL2).

❖ Aquisição e tratamento dos dados. Expressão dos resultados
10 e das imagens.

❖ Retorno para a agulha da solução que contém a amostra de sangue e os reagentes utilizados por ocasião da análise

❖ Depósito no continente destinado à recuperação e à neutralização dos líquidos biológicos e químicos provenientes da análise.

15 Os quatro primeiros parâmetros são parâmetros utilizados em rotina e o último parâmetro (FL2) é reservado a funções de verificação de identificação celular como explicado precedentemente.

Exemplo 2:

20 Nessa versão, o dispositivo de acordo com a invenção utilizado contém vários reagentes mais uma referência (segunda versão).

Foi mostrado que a expressão do antígeno de superfície CD64 na população das células leucocitárias neutrófilas é uma resposta biológica característica dos fenômenos inflamatórios.

25 Por outro lado, o antígeno de superfície CD163 é bastante expresso na superfície dos macrófagos. Ele é, ele também, característico dos fenômenos inflamatórios.

Os reagentes utilizados são 2 anticorpos monoclonais (um anti-CD64 e um anti-CD163) que permitem colocar em evidência as características inflamatórias da expressão antigênica de superfície das células

leucocitárias.

A referência é uma suspensão de esferas fluorescentes utilizada para a calibração do instrumento e a padronização do método reagente.

5 A análise é feita do modo seguinte:

❖ Instalação do dispositivo dentro do aparelho

❖ Leitura das informações contidas no chip colado sobre o suporte do dispositivo

❖ Registro dos dados que se referem ao método de análise

10 ❖ Retirada de 50 µl do sangue total a analisar

❖ Mistura com 50 µl de solução de anticorpos monoclonais anti-CD64 e anti-CD163, cada um deles sendo conjugado a um corante fluorescente diferente, em um continente

❖ Limpeza da agulha de retirada

15 ❖ Retirada da solução de esferas calibrantes no dispositivo

❖ Agitação do dispositivo a fim de permitir uma melhor reação

❖ Incubação da solução no dispositivo em temperatura ambiente, mantida pelo sistema de manutenção em temperatura em torno do dispositivo

❖ Calibração da célula de medição durante a incubação

❖ Injeção da solução eritrolítica (lise dos glóbulos vermelhos)

❖ Retirada da solução sangue / anticorpos pela agulha de retirada.

25 ❖ Transferência da solução assim obtida para o banco óptico para análise

❖ Injeção da solução na cuba óptica com circulação para a medição dos parâmetros seguintes

- Volume dos elementos por impedância (RES) e contagem

- Medição e luz difratada no eixo (FSC)
- Medição de luz difundida ortogonal (SSC)
- Medição da fluorescência ortogonal dos corantes conjugados aos anticorpos anti-CD64 e anti-CD163 (FL1 vs FL2).

5 ❖ Aquisição e tratamento dos dados. Expressão dos resultados e das imagens.

 ❖ Retorno para a agulha da solução que contém a amostra de sangue e os reagentes utilizados por ocasião da análise

10 ❖ Depósito no continente destinado à recuperação e à neutralização dos líquidos biológicos e químicos provenientes da análise.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de acondicionamento para análise biológica (1), que compreende pelo menos uma amostra a analisar (10, 11), pelo menos um reagente, pelo menos um continente (14) que permite a recuperação dos rejeitos provenientes da análise, e pelo menos um sistema de informação (3, 8) que contém a informação necessária para a realização de pelo menos uma análise da dita amostra a analisar, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dos reagentes é um agente que neutraliza os rejeitos da análise.

2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ele compreende

- pelo menos um local destinado a receber um reagente;
- pelo menos um local destinado a receber uma amostra biológica a analisar;
- pelo menos um local destinado a receber os rejeitos provenientes da análise;
- e um suporte das informações necessárias para a realização da dita análise por um autômato.

3. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a(s) amostra(s) biológica(s) é uma amostra de líquidos biológicos, especialmente sangue, muito especialmente de sangue total.

4. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o agente neutralizante é diretamente introduzido no local destinado a receber os rejeitos.

5. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que ele compreende por outro lado pelo menos um local destinado a receber uma referência.

6. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que ele compreende por outro lado pelo

menos um local no qual são efetuadas as reações necessárias para a análise.

7. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o local destinado a receber o reagente e/ou a amostra a analisar e/ou os rejeitos provenientes da análise e/ou eventualmente o local em que é realizada a reação, é uma cavidade que pode receber ou diretamente o reagente e/ou a amostra e/ou os rejeitos e/ou a mistura de reação ou um continente no qual se encontra o reagente e/ou a amostra e/ou os rejeitos e/ou a mistura de reação.

8. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o suporte de informação permite estocar as informações relativas ao método de medição e/ou à utilização dos reagentes e/ou ao tratamento da amostra a realizar e/ou informações relativas à conservação dos produtos que ele contém.

9. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que as informações contidas no suporte de informações são informações necessárias para o acionamento e/ou para a duração da agitação e/ou da incubação necessária para o bom desenrolar da reação, e/ou informações sobre o método de utilização e/ou as características do (ou dos) reagente(s) contido(s) no dispositivo, e/ou informações que permitem gerir a calibração e/ou o controle de qualidade dos diferentes tipos de análise e/ou permitem estabelecer o histórico das informações.

10. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o suporte de informação é um chip eletrônico, um código de barras, uma etiqueta magnética ou uma combinação de pelo menos dois desses elementos.

11. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que ele compreende por outro lado um sistema, eventualmente mecânico, que permite facilitar a manipulação e/ou a agitação e/ou a regulação térmica das substâncias contidas

no dispositivo.

12. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que ele é feito de uma matéria que apresenta uma boa resistência aos choques e/ou aos reagentes químicos, preferencialmente feito de matéria plástica.

13. Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que ele é feito de resina fluorocarbonada.

14. Dispositivo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a resina fluorocarbonada é escolhida entre o politetrafluoretileno (PTFE), o etileno-propileno fluorado (FEP), o perfluotalcóxi (PFA), o polifluorvinilideno (PFVD), um copolímero modificado de etileno e de tetrafluoretileno (ETFE) ou ainda o etileno/clorotri-fluoretileno (ECTFE).

15. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que ele compreende uma série de locais que contêm todos o mesmo reagente que permitem uma série de testes idênticos, um local que contém uma referência e um local destinado a receber os rejeitos.

16. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que ele compreende uma série de locais que contêm cada um deles reagentes diferentes que permitem cada um deles um só tipo de teste, um local que contém uma referência, e um local destinado a receber os rejeitos.

17. Processo de análise biológica caracterizado pelo fato de que ele emprega um dispositivo tal como descrito em uma qualquer das reivindicações 1 a 16.

18. Autômato de análise biológica, caracterizado pelo fato de que ele emprega um dispositivo tal como descrito em uma qualquer das reivindicações 1 a 16.

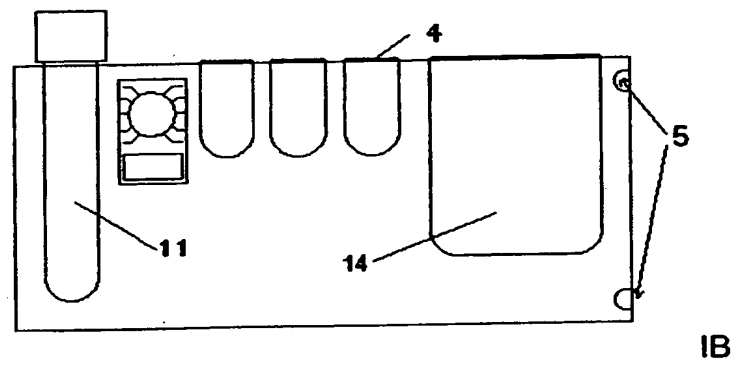
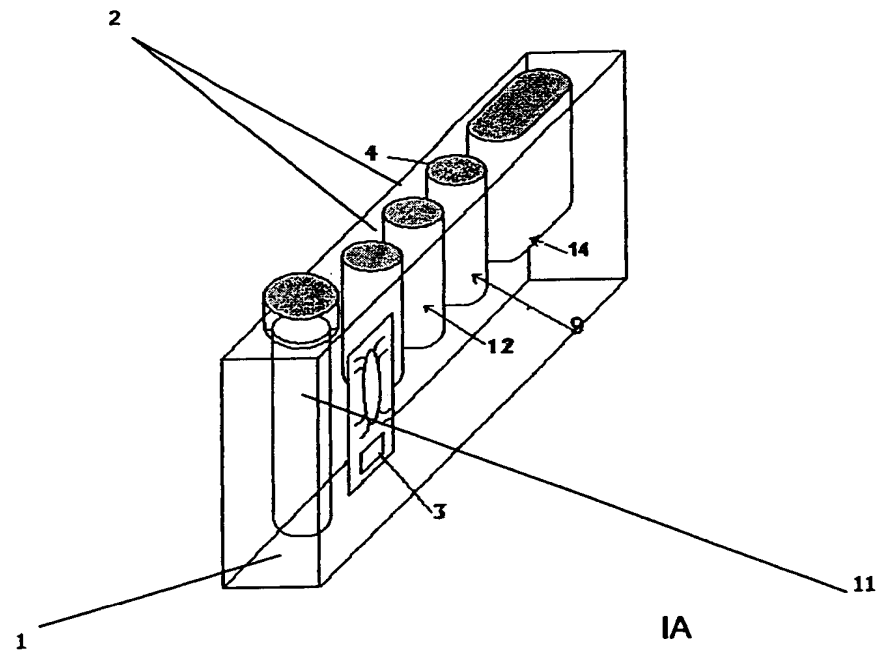
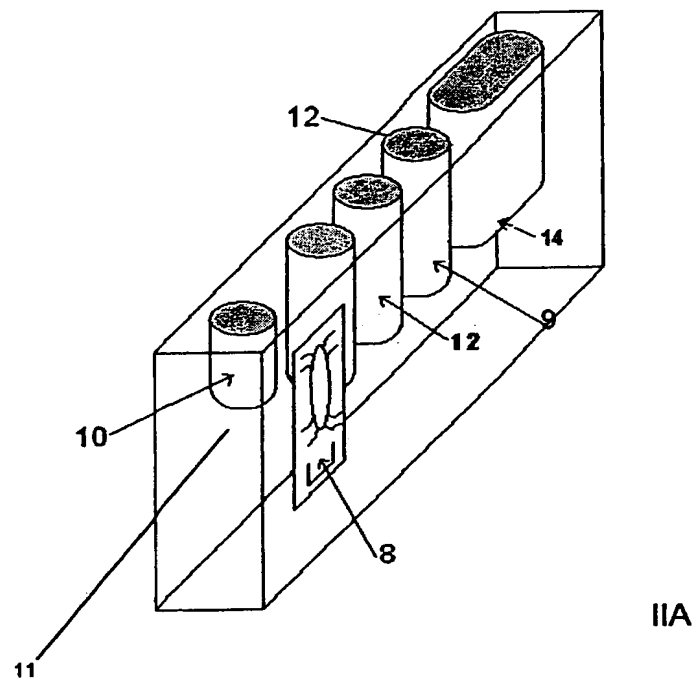


FIGURA 1



IIA

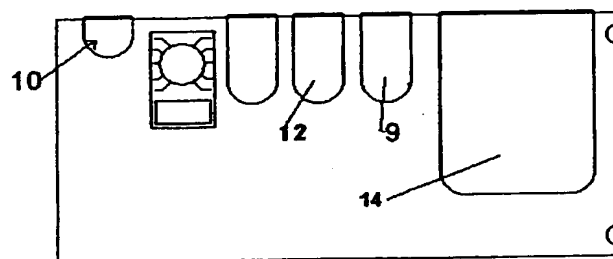


FIGURA 2

IIB

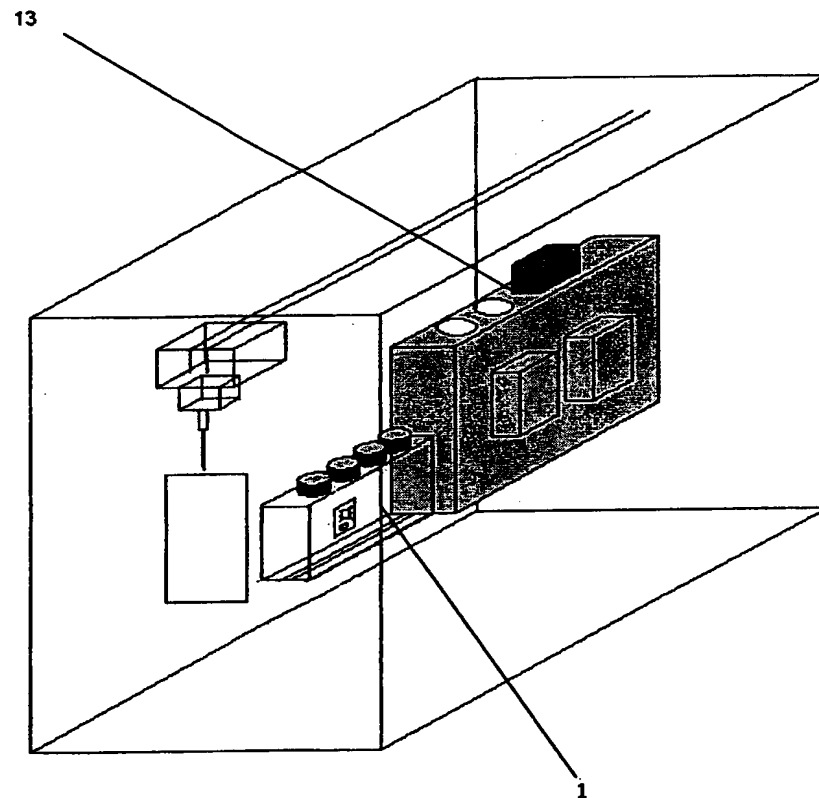


FIGURA 3

RESUMO

“DISPOSITIVO DE ACONDICIONAMENTO PARA ANÁLISE BIOLÓGICA, PROCESSO DE ANÁLISE BIOLÓGICA E AUTÔMATO DE ANÁLISE BIOLÓGICA”

5 A invenção tem como objeto um dispositivo de
acondicionamento para análise biológica automatizada, caracterizado pelo
fato de que ele compreende a(s) amostra(s) a analisar, o(s) reagente(s), e a(s)
informação(ões) necessária(s) para a realização de uma (ou várias) análise(s)
de uma amostra de líquido biológico e um local destinado a receber os rejeitos
10 da análise e a eventualmente os tratar.