



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

(11) PI 0715640-5 B1

(22) Data do Depósito: 27/07/2007

(45) Data de Concessão: 07/02/2017



(54) Título: DISPOSITIVO PARA PROCESSAMENTO DE AMOSTRA

(51) Int.Cl.: G01N 35/00

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2006 EP 06015812.8, 28/07/2006 US 60/834195

(73) Titular(es): QIAGEN GMBH

(72) Inventor(es): MAGNUS ALFREDOSSN; KONSTANTIN LUTZE; THOMAS DEUTSCHMANN; JÜRG AESCHBACHER; BRUNO WALDER; PATRICK WIDLER; SAMUEL FARNER; ULF FRIEDERICH; AXEL BÜTZER

“DISPOSITIVO PARA PROCESSAMENTO DE AMOSTRA”

A presente invenção diz respeito a um dispositivo para processar amostras biológicas, por exemplo, para a análise subsequente de uma biomolécula, particularmente um ácido nucleico ou uma proteína, nesta amostra. O dispositivo é adequado, por exemplo, com propósitos de aplicação em bioquímica, genética molecular, microbiologia, diagnóstico médico ou medicina forense.

Em muitos campos técnicos, tais como, por exemplo, química, biologia, medicina ou tecnologia ambiental, é necessário analisar, processar ou fazer com que materiais biológicos (por exemplo, líquidos) reajam uns com os outros. Com este propósito, os líquidos ou materiais são filtrados, resfriados, aquecidos, divididos em suas partes constituintes, lavados, pipetados ou tratados por meio de outros processos. Frequentemente, necessita-se realizar uma sequência de etapas de processamento extensiva e complexa a fim de preparar o material biológico. Além disso, em muitos casos, uma grande quantidade de diferentes materiais tem que ser processada de acordo com a mesma sequência, ou séries dos mesmos materiais têm que ser processadas em paralelo.

A este respeito, processos no campo de preparação de amostra para preparações e/ou diagnóstico ou investigações analíticas têm se tornado cada vez mais importantes, particularmente aqueles compreendendo o isolamento de ácidos nucleicos e/ou proteínas como uma etapa de processo. Isto é particularmente válido para processos automáticos, em virtude de uma grande quantidade de amostra poder ser preparada em um curto tempo desta maneira. Assim, as exigências de uma seleção e/ou análise eficiente com uma média a alta produção de amostra são estabelecidas. Isto é criticamente importante, já que um manuseio puramente manual de quantidades muito.

grandes de amostra é difícil na prática, e de alto custo.

Um método bem conhecido para a purificação de biomoléculas é baseado nas etapas de liberar os constituintes celulares de uma amostra biológica ("lise"), ligando seletivamente um ou uma pluralidade de constituintes específicos do lisato resultante em um suporte sólido ou carreador ("ligação"), eliminando constituintes indesejados do suporte sólido ou carreador ("lavagem") e a dissolução/liberação do constituinte necessário ("eluição").

A fim de permitir uma adsorção e dessorção durante a purificação das biomoléculas, foram desenvolvidos materiais de adsorção especiais que são feitos, por exemplo, de materiais contendo óxido de silício, tal como sílica gel, e que são na maior parte na forma de partículas ou elementos de filtro. Os materiais têm uma superfície na qual se ligam as biomoléculas a ser isoladas, ou os componentes indesejados a ser separados, em um processo específico ou não específico. Como uma alternativa para adsorção sobre a matriz, outros processos de purificação retêm as biomoléculas nos elementos de filtro simplesmente por causa do efeito de exclusão de tamanho. Se um líquido que contém uma biomolécula, tal como, por exemplo, ácido nucleico, escoar através do elemento de filtro, então biomoléculas acima de um certo tamanho, ou algumas delas, permanecerão no elemento de filtro, enquanto o restante passa através do elemento de filtro. O poder de separação neste caso depende *inter alia* do tamanho do analito e, frequentemente, analitos pequenos não podem ser separados desta maneira.

Um processo conhecido adicional, para o qual o tamanho do analito é de menor importância, preocupações com a adição de partículas preferivelmente magnéticas ou magnetizáveis que têm uma substância absorvente de ácido nucleico ou proteína na sua superfície, e a subsequente separação das partículas do restante da amostra por um processo de separação magnética. A biomolécula que tem que ser separada e que é ligada a este tipo

de superfície de partícula ou superfície de filtro é recuperada pelo contato da superfície com um eluente líquido, por exemplo, água sem nuclease. Desta maneira, a biomolécula desejada é desorvida ou dissolvida (eluída) da matriz de adsorção e coletada em um vaso.

5 É de conhecimento que as etapas de processo supramencionadas podem ser realizadas em um único dispositivo automatizado. As amostras para análise – tais como, por exemplo, sangue ou urina – são normalmente transferidas, tanto pelo dispositivo quanto antes da inserção no dispositivo, para um ou uma pluralidade de vasos de processo que
10 são então submetidos a uma série definida de processos no dispositivo. O dispositivo normalmente entrega um suporte com uma pluralidade de poços ou vasos, na qual as amostras purificadas são dispensadas.

 O documento WO 9916781 descreve um processo para isolar um analito de uma amostra biológica. Ele inclui as etapas de lisar a amostra
15 em um vaso de reação, adicionar uma matriz de adsorção sólida, incubar sob condições nas quais o analito se liga à matriz de adsorção, remover constituintes da amostra não ligados do vaso de reação, incubar sob condições em que o analito é eluato da matriz de adsorção, e separar o eluído da matriz de adsorção. Além do mais, é descrito um dispositivo adequado para isolar o
20 analito de uma amostra biológica, compreendendo um dispositivo de preparação de amostra, um dispositivo de contenção para reagentes, um primeiro dispositivo de contenção para vasos de reação para preparação da amostra, um segundo dispositivo de contenção para vasos de reação e um dispositivo de ferramenta robótica.

25 Embora o desenho essencial de dispositivos de preparação de amostra automáticos seja conhecido, a tecnologia anterior deixa grande escopo para melhorias. Dessa maneira, o objetivo da presente invenção é desenvolver um dispositivo de preparação de amostra com uma maior eficiência e facilidade de manutenção, bem como de operação simplificada, e

assim com uma menor frequência de erros operacionais. Além do mais, um alto grau de flexibilidade e variabilidade deve ser provido ao operador, bem como os pré-requisitos para uma cadeia de processo contínuo que não exige nenhuma intervenção a mais e supervisão adicional do usuário, uma vez iniciado.

Este objetivo é alcançado por um dispositivo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, uma unidade de acordo com a reivindicação 9 e um módulo de acordo com a reivindicação 15. Detalhes, vantagens e aspectos adicionais da presente invenção resultam das reivindicações dependentes, da descrição e dos desenhos anexos.

O dispositivo inventivo para processamento de amostra, particularmente para condicionamento e preparação de amostra, e/ou opcionalmente para realizar um processo sequencial, em particular uma reação de amplificação para um ou uma pluralidade de analitos de uma amostra biológica, bem como para opcionalmente realizar uma análise de um ou uma pluralidade de analitos de uma amostra biológica tipicamente inclui pelo menos um módulo para entrada e/ou saída de pelo menos um vaso de amostra, pelo menos um módulo para transportar um ou uma pluralidade de vasos de reação, pelo menos um módulo para condicionamento de amostra, que é preferivelmente um módulo de lise e/ou um módulo de extração que posição radialmente externa realiza uma separação magnética, pelo menos um módulo para preparar uma reação sequencial, em particular uma reação de amplificação e/ou um método analítico para um ou uma pluralidade de analitos, opcionalmente pelo menos um módulo para realizar uma reação sequencial, em particular uma reação de amplificação e/ou um método analítico para um ou uma pluralidade de analitos, e opcionalmente pelo menos um módulo para realizar uma detecção de um ou uma pluralidade de analitos. Os módulos são divididos em pelo menos duas unidades, em que o módulo para condicionamento de amostra fica arranjado em uma primeira unidade e o

módulo para preparar um processo sequencial, particularmente uma reação de amplificação e/ou um método analítico para um ou uma pluralidade de analitos, fica arranjado em uma segunda unidade.

Um aspecto adicional da invenção diz respeito a um
5 dispositivo para processamento de amostra, particularmente para
condicionamento e preparação de amostra, e/ou opcionalmente para realizar
um processo sequencial, em particular uma reação de amplificação para um
ou uma pluralidade de analitos de uma amostra, bem como para
opcionalmente realizar uma análise de um ou uma pluralidade de analitos de
10 uma amostra, que inclui pelo menos um módulo para entrada e/ou saída de
um ou uma pluralidade de vasos de amostra, pelo menos um módulo para
transportar um ou uma pluralidade de vasos de reação, pelo menos um
módulo para condicionamento de amostra, que é preferivelmente um módulo
de lise e/ou um módulo de extração que preferivelmente realiza uma
15 separação magnética, pelo menos um módulo para preparar uma reação
sequencial, em particular uma reação de amplificação e/ou um método
analítico para um ou uma pluralidade de analitos, opcionalmente pelo menos
um módulo para realizar uma reação sequencial, em particular uma reação de
amplificação e/ou um método analítico para um ou uma pluralidade de
20 analitos, e opcionalmente pelo menos um módulo para realizar uma análise de
um ou uma pluralidade de analitos. Os módulos são divididos em pelo menos
duas unidades e cada qual possui seu próprio sistema de controle, em que as
pelo menos duas unidades são conectadas através de um primeiro barramento
de dados.

25 O dispositivo inventivo oferece uma série de vantagens que
basicamente resulta da divisão estrutural em unidades e módulos. O
dispositivo é livremente configurável e pode ser flexivelmente configurado
tanto antes quanto depois do pedido. Em particular, diferentes níveis de
processamento podem ser realizados, dependendo das exigências do usuário.

Assim, dependendo da configuração do dispositivo, os níveis de processo completamente mapeados seguintes podem ser realizados, por exemplo: a começar de uma amostra em qualquer vaso de amostra até a extração de um analito depois da lise da amostra, alternativamente, até a preparação de um processo sequencial, tal como uma reação de amplificação, por exemplo, uma reação de cadeia de polimerase (PCR) ou um ensaio de proteína pela adição de reagentes, alternativamente, até a conclusão de uma análise, isto é, até o resultado analítico final (tubo primário até o resultado).

Entende-se que o condicionamento de amostra são os processos que vão da introdução da amostra até os analitos purificados. Isto inclui, por exemplo, processos de lise, em particular processos de lise química ou enzimática, e processos de extração que preferivelmente incluem a ligação de um ou uma pluralidade de componentes alvos em uma matriz, opcionalmente a lavagem da matriz para remover componentes indesejados da matriz, a separação da matriz com os componentes alvo ligados e a dessorção/dissolução (eluição) do componente alvo da matriz.

Particularmente quando os compostos alvos, tais como ácidos nucleicos e proteínas, são encontrados em amostras biológicas dificilmente liberáveis, o condicionamento da amostra pode também incluir processos de ruptura mecânica a montante que, entretanto, não têm necessariamente que se dar na mesma unidade dos outros processos citados para condicionamento de amostra. Em geral, todos os processos da tecnologia anterior para preparar meios e isolar e/ou concentrar componentes alvos biológicos são possíveis como os processos de condicionamento de amostra.

A amostra biológica a ser processada pode ser uma amostra biológica congelada ou não congelada, em que todas as amostras biológicas conhecidas pelos versados na técnica podem ser usadas como a amostra biológica. Amostras biológicas preferidas são selecionadas do grupo que compreende biomoléculas, por exemplo, naturais, preferivelmente ácidos

nucleicos naturais lineares, ramificados ou circulares preferivelmente isolados, tal como RNA, especialmente mRNA, siRNA, miRNA, snRNA, tRNA, hnRNA ou ribozimas, DNA e similares, ácidos nucleicos sintéticos ou modificados, por exemplo, oligonucleotídeos, particularmente para o iniciador, sondas ou padrões usados para PCR, ácidos nucleicos ou PNAs (ácidos nucleicos de peptídeo) marcados com digoxigenina, biotina ou corantes fluorescentes, preferivelmente proteínas ou oligopeptídeos isolados, proteínas ou oligopeptídeos sintéticos ou modificados, por exemplo, anticorpos com marcadores fluorescentes ou acoplados com enzimas, hormônios, fatores de crescimento, lipídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, proteoglicanos, fluidos corporais tais como sangue, esperma, líquidos cerebrospinais, saliva, sputa ou urina, líquidos que são obtidos durante o processamento de sangue, tais como soro ou plasma, frações de leucócitos ou "camada leucoplaquetária", saliva, matéria fecal, esfregaços, aspirados, descamação de pele, cabelo, fragmentos de pele, amostras forenses, amostras de alimento ou ambientais que compreendem biomoléculas livres ou ligadas, particularmente ácidos nucleicos livres ou ligados, produtos metabólicos, organismos completos, preferivelmente organismos não vivos, tecidos de metazoa, preferivelmente de insetos e mamíferos, especialmente de humanos, por exemplo, na forma de seções de tecidos ou órgãos, células isoladas, por exemplo, na forma de culturas celulares aderentes ou suspensas, organela, por exemplo, cloroplastos ou mitocôndria, vesículas, núcleos celulares ou cromossomos, plantas, partes de planta, tecido de planta ou células de planta, bactérias, vírus, viróides, prions, leveduras e fungos.

Uma amostra biológica recém-preparada é preferivelmente usada como uma amostra biológica não congelada, por exemplo, uma amostra de tecido fresco ou células de sangue recém-isoladas de um organismo vivo ou morto, ou, no caso de uma biomolécula sintética como a amostra biológica, ácidos nucleicos ou proteínas recém-sintetizados. De acordo com a

invenção, entende-se que uma amostra biológica "fresca" é preferivelmente uma amostra que foi retirada, ou sintetizada, no caso de uma biomolécula sintética, não mais que 96 horas antes. Entretanto, a designação amostra biológica "fresca" também inclui tais amostras que foram removidas no
5 período previamente mencionado, mas que foram pré-tratadas para estabilização, por exemplo, com fixantes convencionais, tal como, por exemplo, formalina, com corantes, tal como eosina, com anticorpos e similares. A preparação de amostras de células ou amostras de tecidos frescos pode resultar de todos os métodos de preparação conhecidos pelos versados
10 na tecnologia com este propósito, por exemplo, no caso de uma amostra de tecido, por meio de um bisturi, por exemplo, durante uma autópsia, no caso de uma amostra de célula do sangue por centrifugação de sangue recém-removido e similares.

A amostra biológica é preferivelmente empregada como uma
15 amostra biológica congelada, que, depois de ter sido isolada de acordo com a técnica previamente descrita, é resfriada a temperaturas de 0 °C ou menos, preferivelmente a temperaturas de -20 °C ou menos, e mais preferivelmente a temperaturas de -70 °C ou menos, por exemplo, por contato com nitrogênio líquido.

20 A amostra pode ser carregada em qualquer forma a partir dos vasos conhecidos da tecnologia anterior no presente dispositivo. Normalmente, isto é um vaso primário aberto. Para amostras de sangue, este é normalmente em um tubo fechado. É também possível suprir o dispositivo com uma amostra que já foi pré-tratada. O pré-tratamento pode dizer
25 respeito, por exemplo, a uma transferência de amostra de um vaso primário fechado para um vaso de processo ou um outro vaso com fácil acesso à amostra. Além disso, um pré-tratamento da amostra pode também ter ocorrido anteriormente, tal como ruptura celular mecânica ou uma lise enzimática e/ou química. Neste caso, preferivelmente, não seria realizada etapa de lise

adicional no dispositivo.

No que diz respeito a analitos que são preferivelmente isolados depois do condicionamento da amostra e submetidos a um processo sequencial, eles são preferivelmente ácidos nucleicos naturais, modificados ou sintéticos ou proteínas naturais, modificadas ou sintéticas ou oligopeptídeos. Os ácidos nucleicos incluem todos ácidos nucleicos conhecidos pelos versados na técnica, especialmente ácidos ribonucleicos (RNA), por exemplo, mRNA, siRNA, miRNA, snRNA, t-RNA, hnRNA ou ribozimas, ou ácidos desoxirribonucleicos (DNA). Fundamentalmente estão envolvidos todos os tipos de polinucleotídeos que incluem um N-glicosídeo ou C-glicosídeo de uma base purina ou base pirimidina. O ácido nucleico pode ser de fita simples, dupla ou múltipla, linear, ramificado ou circular. Ele pode corresponder a uma molécula que ocorre em células, tais como, por exemplo, DNA genômico ou RNA mensageiro (mRNA) ou pode ser produzido *in vitro*, tal como DNA complementar (cDNA), RNA de fita reversa (aRNA), ou ácidos nucleicos sintéticos. O ácido nucleico pode consistir em umas poucas subunidades, pelo menos duas subunidades, preferivelmente oito ou mais unidades, tais como, por exemplo, oligonucleotídeos, centenas de unidades até milhares de subunidades, tais como, por exemplo, vetores de expressão, ou significativamente mais subunidades, tal como DNA genômico. Preferivelmente, o ácido nucleico compreende a informação de codificação para um polipeptídeo em conexão funcional com sequências regulatórias, que permitem a expressão do polipeptídeo na célula, na qual o ácido nucleico está incorporado, ou está naturalmente presente. Em uma modalidade preferida, o ácido nucleico é portanto um vetor de expressão. Em uma outra modalidade, ele é um pDNA (DNA de plasmídeo), um siRNA, uma duplicação de siRNA ou uma heteroduplicação de siRNA, em que o termo "siRNA" significa ácidos ribonucleicos com um comprimento de cerca de 22 nucleotídeos, que são formados da divisão de um RNA de fita dupla (dsRNA) pela enzima "Dicer"

e são construídos no complexo de enzima "RISC" (complexo de indução do silenciamento de RNA).

5 Análises sequenciais preferivelmente significam processos para análise quantitativa e/ou qualitativa conhecida pela tecnologia anterior, bem como processos de amplificação. Os processos de amplificação incluem em particular a reação de cadeia de polimerase (PCR) e a reação de cadeia de ligase (LCR), bem como WGA (Amplificação do Genoma Completo), em que, por exemplo, transcriptase ancorada, assimétrica, propensa a erro, in situ, inversa, de longo alcance, em tempo real e reversa podem ser citadas para o
10 PCR.

 Todos os métodos analíticos que são conhecidos e que parecem adequados aos versados na técnica podem ser empregados, selecionados do grupo compreendendo microscopia ótica, microscopia eletrônica, microscopia de varredura laser confocal, microdissecção laser,
15 microscopia eletrônica de varredura, western blotting, southern blotting, ensaio imunossorvente ligado por enzima (ELISA), imunoprecipitação, cromatografia de afinidade, análise de mutação, eletroforese em gel de poliacrilamida (PGGE), especialmente PAGE bidimensional, HPLC, análise RFLP (Análise de Polimorfismo de Comprimento do Fragmento de
20 Restrição), análise PAGE (Análise Serial de Expressão de Gene), análise FPLC (Cromatografia Líquida de Proteína Rápida), espectrometria de massa, por exemplo, espectrometria de massa MALDI-TOFF ou espectrometria de massa SELDI, análise de microarranjos, análise LiquiChip, análise da atividade de enzimas, Tipagem HLA, sequenciamento, análise de proteção
25 Rnase ou análise de extensão de iniciador.

 No escopo da invenção, os processos sequenciais também incluem reações de modificação, tal como metilação.

 De acordo com uma modalidade preferida, é feita provisão para estocar os reagentes no dispositivo para uma série de processos

definidos, de maneira tal que, quando se muda de processos para diferentes tipos de amostras, somente o processo desejado tem que ser alimentado na interface do operador, aumentando assim a conveniência do usuário, reduzindo as exigências de mão-de-obra necessária e ajudando assim a reduzir custos.

A montante do módulo para condicionamento de amostra, é preferivelmente conectado um módulo adicional para condicionamento de amostra, que não é um módulo de lise ou extração. Em geral, o módulo a montante pode estar ligado a qualquer processo conhecido da tecnologia anterior para preparar o meio. Preferivelmente, o módulo a montante representa um módulo para realizar processos de ruptura celular física ou para extrair a amostra de vasos de amostra primários fechados, e além disso é preferivelmente provido em uma unidade adicional. Entende-se que processos de ruptura física celular são especialmente processos não mecânicos que exploram pressão osmótica, maior temperatura, liofilização e/ou processo mecânicos, por exemplo, usando ultra-som, moinhos ou homogeneizadores.

Um módulo opcional para realizar uma reação de amplificação é preferivelmente provido em uma unidade adicional. Processos de amplificação vantajosos já foram mencionados anteriormente.

Preferivelmente, as unidades são cada qual em seus próprios alojamentos que são essencialmente separados estruturalmente e de forma particular preferivelmente são conectados removivelmente umas nas outras. Depois da conexão de unidades individuais umas nas outras, um observador vantajosamente tem a impressão de que existe uma única peça de equipamento.

Preferivelmente, pelo menos uma das unidades tem uma ou uma pluralidade de áreas para armazenar consumíveis não usados e/ou usados, os ditos consumíveis sendo opcionalmente armazenados em recipientes fecháveis. Em uma modalidade preferida, as áreas para

consumíveis usados e não usados são arranjadas separadamente.

Entende-se por consumíveis todos materiais que não são componentes permanentes do dispositivo ou das unidades ou módulos individuais, e que são normalmente dispostos imediatamente depois do uso ou quando vazios, por exemplo, no caso de recipientes. Exemplos de consumíveis incluem pontas de pipeta e outros descartáveis usados, por exemplo, para extração (tal como anteparos de proteção magnética), qualquer reagente usado (tais como tampões, reagentes de lise, soluções de lavagem e/ou materiais de adsorção), vasos de processo (preferivelmente vasos de reação e outros vasos necessários para o processo, tais como vasos de lavagem, vasos de mistura e/ou vasos de eluição), tanques de armazenamento, silos de armazenamento (tanto para reagentes não usados quanto para produtos intermediários dos processos de tratamento e também para descartáveis usados ou não usados e produtos residuais).

Preferivelmente, pelo menos uma das unidades possui um módulo de pipeta para transferir uma amostra biológica entre dois vasos, particularmente um vaso de amostra e um ou uma pluralidade de vasos de processo.

Preferivelmente, uma pluralidade de vasos de processo é usada no curso de um processo em uma unidade. As amostras ou a mistura do processo são repetidamente transferidos de um vaso de processo para outro, preferivelmente pelo módulo de pipetagem. Alternativamente, o uso contínuo de um vaso de reação durante o processo em uma unidade é também possível. Neste caso, a amostra é transferida somente do vaso de amostra inicial para um vaso de processo e no final do processo novamente transferida para um vaso de amostra inicial. Alternativamente, em vez de um vaso de amostra inicial, um vaso de processo pode também ser diretamente transferido para uma unidade adicional ou pode servir como o vaso de amostra inicial.

O volume de reação usado pode ser aumentado

significativamente além daqueles da tecnologia anterior de equipamento comercialmente disponível, permitindo assim uma maior sensibilidade do dispositivo. Por exemplo, 50 μL a 10 mL, preferivelmente 0,1 a 5 mL, particularmente preferível 0,5 a 3 mL são transferidos da amostra para um vaso de reação, em uma modalidade bem particularmente preferida 1 mL.

Depois da extração, a quantidade de eluente usado para eluição pode ser escolhida de maneira tal que a concentração de absorção desejada no eluato seja obtida. A quantidade de eluente certamente deve ser grande o bastante para evitar uma perda muito alta no rendimento do material carreador usado para a extração.

Pode ser vantajoso adicionar um módulo de normalização no módulo de condicionamento de amostra ou a jusante dele. Normalmente, este mede a concentração de analito no eluato por meio de fotometria. Módulos de normalização *per se* são conhecidos na tecnologia. Depois que a concentração de analito foi medida, uma concentração definida pode então ser preparada por diluição para realizar processos sequenciais selecionados.

Vantajosamente, quando um módulo de normalização é diretamente conectado, vasos de processo transparentes a UV são usados para coletar o eluato, ou a solução de eluato é transferida para este tipo de vaso.

Geralmente, este tipo de módulo de normalização pode ser integrado em uma das unidades disponíveis, por exemplo, como no final da unidade para condicionamento de amostra, ou no início da preparação de um processo sequencial. Para a própria diluição, o módulo de pipetagem da unidade, na qual o módulo de normalização é colocado, poderia ser usado, por exemplo. Se o módulo de normalização for na unidade de condicionamento de amostra, então a diluição pode também ocorrer em uma unidade a jusante para a preparação de um processo sequencial. Este último é particularmente preferido, já que a unidade para a preparação de processos sequenciais têm normalmente um módulo de pipetagem com uma precisão muito alta e a

despeito normalmente serem exigidas concentrações muito altas de diluição.

É também possível colocar o módulo de normalização, opcionalmente com um módulo de pipetagem, em uma unidade separada que deve situar-se entre a unidade para condicionamento de amostra e a unidade para a preparação de um processo sequencial.

Em uma modalidade preferida da invenção, pelo menos uma unidade tem um microprocessador. Um primeiro barramento de dados, preferivelmente de acordo com o padrão Ethernet, conecta as unidades umas nas outras, em que várias topologias são possíveis, preferivelmente uma estrela começando de uma unidade, um anel ou uma conexão por uma "chave". Os módulos em uma unidade são preferivelmente conectados por um segundo barramento de dados, preferivelmente por um barramento CAN. Os módulos em uma unidade preferivelmente têm uma única interface com o segundo barramento de dados. Em uma modalidade preferida, pelo menos um dos módulos em uma unidade compreende um microprocessador, preferivelmente um microcontrolador. Em uma modalidade preferida adicional, pelo menos um microcontrolador trabalha com um sistema operacional em tempo real.

Preferivelmente, um módulo para aceitar vasos de amostra pode ser adaptado por meio de adaptadores para aceitar uma pluralidade de diferentes vasos de amostra que são preferivelmente vasos de amostra ou de reação comercialmente disponíveis, tais como tubos de teste bem comuns de vários tamanhos, placas de amostra multipoços (por exemplo, placas de 96, 48, 16, 12 ou 8 poços), tubos PCR ou tubos de amostra de sangue.

Além da aceitação, pelo menos uma unidade pode distribuir vasos de amostra em vários formatos de partida para uma outra unidade ou para processamento manual adicional. Embora unidades de condicionamento de amostra e/ou unidades para a preparação ou para realizar processos sequenciais sejam conhecidos pela tecnologia anterior, elas são normalmente

compatíveis somente juntas com uma combinação por causa dos formatos de entrada e saída predeterminados de equipamento que na maioria variam de acordo com os diferentes fornecedores, é atualmente possível selecionar diferentes formatos de entrada e saída de diferentes fornecedores.

- 5 Conseqüentemente, unidades do presente dispositivo, especialmente a unidade para condicionamento de amostra e a unidade para preparar processos sequenciais, podem ser combinadas com diferentes unidades a jusante e/ou a montante de outros fabricantes e, no entanto, ainda permitir realizar um processo contínuo. Para reações PCR como o processo sequencial, em particular qualquer tubo PCR e capilaridades PCR usados em cicladores
10 convencionais podem servir como o formato de entrada.

A transferência de amostras condicionadas e/ou tratadas para o formato de saída desejado preferivelmente ainda ocorre na unidade, em que o condicionamento de amostra particularmente a lise e/ou extração, também
15 ocorre. Seria também possível realizar a transferência para a unidade para a preparação do processo sequencial.

Preferivelmente, pelo menos uma unidade do dispositivo é projetada para ser conectada com um computador externo, de forma que parâmetros do dispositivo possam ser ajustados e chamados, preferivelmente
20 parâmetros para operações de processo, tipos de vasos de amostra e/ou vasos de processo e parâmetros dos consumíveis, bem como arquivos de registro e relatórios de estado do dispositivo, etc.

Preferivelmente, um módulo para condicionamento de amostra funciona como o módulo de extração que funciona de acordo com um
25 processo de separação magnética. Preferivelmente, um conjunto de luvas é adaptado para a montagem, que serve para separar espacialmente uma amostra em um vaso de reação e um ímã usado para a separação magnética, preferivelmente um ímã permanente. As luvas são preferivelmente arranjadas em uma matriz ou em uma pluralidade de matrizes para formar um todo.

Alternativamente, o módulo de extração pode também funcionar com outros processos conhecidos na tecnologia para a separação do material carreador ou para separação magnética.

5 Preferivelmente, pelo menos uma das unidades compreende uma interface do operador. Preferivelmente, isto pode ser realizado na forma de uma tela sensível ao toque e serve para a entrada de informação por um operador. Informação de estado, solicitações de entrada e possíveis mensagens de erro de dispositivo são mostradas simultaneamente no monitor. De acordo com uma modalidade preferida adicional, um módulo de
10 manutenção remota disponibiliza a implementação de manutenção remota e diagnose remota, por exemplo, pela Internet, por exemplo, por meio de um serviço de suporte ou um fabricante.

Um aspecto adicional da invenção diz respeito a uma unidade para processamento de amostra, que compreende um módulo para a entrada
15 e/ou saída de um ou uma pluralidade de vasos de amostra, e um ou uma pluralidade de módulos adicionais iguais ou diferentes, selecionados de um grupo que compreende:

(a) um módulo para transportar um ou uma pluralidade de vasos de reação dentro da unidade;

20 (b) um módulo de transferência para transportar um ou uma pluralidade de vasos de reação entre duas unidades, em que o módulo de transferência possui um braço telescópico e/ou uma correia transportadora e preferivelmente trabalha bidirecionalmente;

(c) um módulo para condicionamento de amostra, que é um
25 módulo de lise e/ou um módulo de extração que preferivelmente implementa uma separação magnética;

(d) um módulo para preparar um processo sequencial, em particular uma reação de amplificação e/ou um processo analítico, que é preferivelmente um módulo de pipetagem e/ou um módulo de resfriamento;

(e) um módulo para amplificar e/ou analisar um ou uma pluralidade de analitos; e

(f) um módulo para conservar a amostra processada, em particular a amostra condicionada, bem como

5 (g) um módulo para condicionamento de amostra que é diferente de (c), que é preferivelmente um módulo para ruptura física celular ou para remover a amostra dos vasos de amostra primários fechados.

Aqui, os módulos (c) e (d) não são em uma unidade. A unidade tem um primeiro controlador e comunica com uma segunda unidade
10 por um barramento de dados, ao passo que os módulos em uma unidade comunicam cada qual por um barramento de dados adicional.

Cada um deste tipo de unidade é vantajosamente situado em um alojamento separado essencialmente fechado. Entretanto, os alojamentos podem ser conectados de forma desanexável uns nos outros. Similarmente a
15 uma das unidades descritas que é preferivelmente encerrada, a combinação de uma pluralidade de unidades dá a impressão a um observador de que é um único dispositivo.

Preferivelmente, pelo menos uma unidade do dispositivo compreende um ou uma pluralidade de áreas para armazenar consumíveis
20 usados e/ou não usados, em que a(s) área(s) de armazenamento para consumíveis não usados é(são) de preferência espacialmente separadas da(s) área(s) de armazenamento para consumíveis usados.

Preferivelmente, o dispositivo inclui um controlador que compreende informação específica dos processos e/ou parâmetros de processo
25 e que verifica, dependendo das propriedades previamente definidas dos consumíveis e do processo selecionado determinado antes do processo, se o processo selecionado é viável, e, se necessário, sinaliza discrepâncias e/ou oferece possibilidades para solucionar as discrepâncias.

É adicionalmente preferível que pelo menos uma das unidades

do dispositivo inclua um controlador que compreende informação específica sobre vários tipos de consumíveis, preferivelmente sobre suas quantidades exigidas para uma sequência de processo planejado, bem como sobre a forma, as dimensões, a capacidade e os conteúdos dos vasos de amostra, vasos de processo (tais como vasos de reação, vasos de lavagem, vasos de eluição e/ou vasos de mistura) e/ou vasos de armazenamento, e em que esta informação, depois da determinação de uma ou uma pluralidade de propriedades previamente definidas dos consumíveis antes do início da sequência de processo, preferivelmente durante o carregamento do dispositivo, é utilizada por meio de tecnologia de sensor, preferivelmente por um sensor laser e/ou uma câmera digital e/ou um sensor ultra-sônico para a sequência de processo.

Isto permite que o operador, antes do início do processo, verifique o completo carregamento do dispositivo, que pode mostrar, por exemplo, se descartáveis e reagentes suficientes estão disponíveis para o processo selecionado e/ou se os descartáveis são adequados para o procedimento, por exemplo, com relação ao seu volume. O controlador vantajosamente mostra diretamente uma ação possível ou recomendada do usuário, de maneira a corrigir a(s) discrepância(s) mostrada(s). Quando o usuário segue esta ação, ele pode realizar uma nova verificação e em seguida, se de acordo, pode iniciar o processo.

Durante uma sequência de processos para processar uma amostra na unidade que inclui o módulo para condicionamento de amostra, preferivelmente pelo menos dois vasos de processo de preferência geometricamente idênticos e preferivelmente pelo menos um vaso de amostra adicional que é geometricamente diferente desses são usados, em que o vaso de amostra não é nem um vaso de processo nem um vaso de armazenamento.

Aqui, a amostra ou pelo menos parte dela é transferida para um vaso de processo, tal como, por exemplo, um vaso de reação, no qual, por exemplo, a lise deve ocorrer como o processo de condicionamento.

Alternativamente, amostras já lisadas podem ser submetidas ao dispositivo, a amostra lisada sendo também diretamente introduzida no vaso de extração. A eluição da matriz de suporte separada com os analitos ligados então preferivelmente ocorre em um novo vaso de processo.

5 A fim de evitar que vários vasos com diferentes geometrias tenham que ser armazenados no dispositivo, que para todos os fins e propósitos é no geral possível, é particularmente vantajoso que os vasos de processo na unidade de condicionamento de amostra, particularmente os vasos nos quais a lise, a extração e a eluição ocorrem, tenham uma mesma
10 forma geométrica. Antes da eluição, um ou uma pluralidade de etapas de lavagem opcionais podem ocorrer, que da mesma forma preferivelmente ocorrem cada qual em um novo vaso com a forma geométrica idêntica.

 Por padrão, os eluatos são transferidos para uma placa multipoços, por exemplo, uma placa de 96 poços, para dispêndio da unidade
15 de condicionamento de amostra. Entretanto, a transferência pode opcionalmente ser feita em um outro formato que é particularmente adequado para o processo sequencial desejado.

 Um vaso de processo e um ou uma pluralidade de vasos de processo e/ou vasos de armazenamento adicionais, que independentemente
20 uns dos outros podem ser geometricamente idênticos ou diferentes uns dos outros, e do primeiro vaso de processo, são preferivelmente usados na unidade que inclui o módulo para a preparação de uma reação sequencial, particularmente uma reação de amplificação e/ou um processo analítico.

 Dependendo do processo sequencial planejado, o processo de
25 preparação selecionado preferivelmente ocorre no vaso de processo de saída da unidade anterior. Entretanto, é também possível transferir as amostras para outros vasos. Particularmente para a implementação subsequente de uma reação PCR ou outros processos, em que primeiramente a adição de reagentes ou misturas adicionais é exigida, a mistura de reagente necessária, por

exemplo, PCT Mastermix, é vantajosamente já preparada como uma mistura acabada em um vaso de armazenamento, por exemplo, ou misturada no próprio aparelho. A solução de reação que tem que ser adicionada pode também ser misturada em um vaso de armazenamento que distribui o reagente para o processo completo. Seria também possível preparada a solução de reagente misturada exigida diretamente nos vasos de processo que poderiam ser ambos pré-cheios e também cheios no aparelho. O eluato pode então ser adicionado diretamente nos vasos de processo cheios com reagentes.

Preferivelmente, pelo menos uma unidade do inalador possui uma instalação de transferência para transportar um vaso de amostra entre duas unidades, em que este módulo de transferência preferivelmente inclui um braço telescópico e/ou uma correia transportadora e preferivelmente trabalha bidirecionalmente. Dependendo do desenho técnico, o módulo de transferência pode realizar a transferência tanto para a unidade a montante quanto a unidade a jusante e também somente para uma dessas unidades. Neste último caso, a unidade a montante ou a jusante, para a qual a transferência não é possível a partir da unidade vizinha, tem que incluir seu próprio módulo de transferência. Preferivelmente, pelo menos a unidade de condicionamento de amostra inclui um módulo de transferência.

Um aspecto adicional da invenção diz respeito a um módulo para uso na unidade supramencionada para processar amostras biológicas. Ele inclui uma prateleira para pelo menos um vaso, um microcontrolador e uma interface de barramento de dados para comunicação de dados com o controlador da unidade.

Preferivelmente, pelo menos um módulo do dispositivo possui uma instalação de transferência para transportar um vaso de amostra entre duas unidades, em que este módulo de transferência preferivelmente inclui um braço telescópico e/ou uma correia transportadora e, preferivelmente, trabalha bidirecionalmente.

Além do mais, o módulo preferivelmente inclui uma memória apenas de leitura e/ou uma memória interna e/ou um circuito eletrônico para controlar comunicações. O módulo preferivelmente possui uma interface com um barramento de dados CAN. O microcontrolador preferivelmente funciona
5 com um sistema operacional em tempo real.

Em uma modalidade alternativa, o módulo inclui um microprocessador, em vez de o microcontrolador.

Como os módulos supradescritos são compreendidos de uma ou uma pluralidade das unidades supradescritas e pelo menos duas dessas
10 unidades são novamente compreendidas no dispositivo, as descrições de cada uma das matérias questões inventivas (módulo, unidade, dispositivo) são também válidas para cada uma das outras matérias em questão inventivas, em vista do que não está explicitamente excluída ou não faz sentido técnico.

Os detalhes da invenção estão discutidos a seguir com vários
15 exemplos com referência aos desenhos anexos, nos quais estão mostrados.

A figura 1 é uma ilustração esquemática de um dispositivo de acordo com uma das modalidades da presente invenção.

A figura 2 é uma ilustração esquemática de uma unidade de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

20 A figura 3 é uma ilustração esquemática de uma unidade adicional de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A figura 4 é uma ilustração esquemática de um dispositivo de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

25 A figura 5 é uma ilustração esquemática de um dispositivo de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A figura 6 é uma ilustração esquemática de uma unidade para ruptura de célula de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A figura 7 é uma ilustração esquemática de uma unidade para

a amplificação de um analito de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A figura 8 é uma ilustração esquemática de uma unidade de detecção de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

5 A figura 9 é uma ilustração esquemática de um diagrama de blocos de um dispositivo de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

10 A figura 10 é uma ilustração esquemática de um diagrama de blocos de um módulo de controle de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A figura 11 é uma ilustração esquemática de um diagrama de blocos do controle de microcontrolador de um módulo de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

15 Na descrição seguinte de várias modalidades da presente invenção, os recursos funcionalmente idênticos das diferentes modalidades são atribuídos com o mesmo número de referência.

20 A figura 1 mostra uma modalidade típica da invenção. Um dispositivo (100) serve para isolar e concentrar um analito de uma amostra biológica e preparar um processo sequencial, tais como, por exemplo, uma reação de amplificação, análise e/ou uma modificação. Ele inclui uma pluralidade de unidades (120, 140) que são estruturalmente separadas umas das outras e são localizadas em dois alojamentos (130, 150).

25 A figura 2 mostra uma ilustração esquemática de diversos módulos que são consolidados em uma primeira unidade (120). Esta inclui um módulo para receber um vaso de amostra (200); um módulo (220) para lisar o material da amostra; um módulo de extração (240) que, depois da adição de uma matriz de adsorção sólida em uma etapa a jusante, proporciona a separação dos constituintes da amostra desejados ligados na matriz de adsorção dos constituintes da amostra não ligados, a eluição dos analitos da

matriz de adsorção e a separação do eluato da matriz de adsorção; um módulo de pipetagem (260) para aspirar e dispensar reagentes, amostras e misturadas do processo, tais como a mistura de lise, a solução de lavagem, o eluato, e para transferir amostras; pelo menos uma área (290) para armazenar reagentes usados e, espacialmente separada dela, uma área (280) para armazenamento de reagentes não usados ou misturas do processo, pontas de pipeta, vasos de processo, bem como luvas, que podem estar presentes em recipientes adequados, em que as áreas de armazenamento podem também situar-se fora do alojamento, mas são conectadas nela de uma maneira ou de outra; um módulo de pega (230) para transportar vasos de amostra e/ou vasos de processo dentro da unidade, bem como arranjos de luva dentro do dispositivo (100); e um módulo de transferência (300) para transferir um dos vasos de amostra contendo os analitos para uma segunda unidade (140) do dispositivo (100) ou um aparelho de um outro fabricante e opcionalmente de volta.

O operador passa um ou uma pluralidade de amostra em um ou uma pluralidade de vasos de amostra através de uma aba de entrada ou gaveta da primeira unidade (120) do dispositivo (100) para o módulo para retirar amostras (200). Existe tipicamente uma pluralidade de amostras biológicas arranjada em uma pluralidade de poços de uma placa de amostra; certamente, de acordo com a invenção, é feita provisão para outros vasos de amostra e suportes de amostra conhecidos na tecnologia anterior tais como, por exemplo, tubos de teste geralmente estáticos de vários tamanhos, placas de amostra multipoços (por exemplo, placas de 96, 48, 16, 12 ou 8 poços), tubos PCR ou tubos de amostra de sangue opcionalmente com suportes apropriados. Alternativamente, o material de amostra pode também ser transferido para o módulo de recebimento de amostra (200) por um módulo de transferência (300) de uma unidade adicional a montante (110) que é equipada, por exemplo, com um módulo (205) para a ruptura do material celular. O operador entra em um processo exigido em uma tela sensível ao toque da

interface de usuário (590). O avanço do processo e possíveis verificações e mensagens de erro podem ser observados no monitor.

De acordo com uma modalidade da invenção, o dispositivo inclui pelo menos um controlador (500) que possui informação específica sobre vários tipos de consumíveis, preferivelmente no que diz respeito à sua quantidade exigida para um ciclo de processo planejado, bem como a forma, as dimensões, a capacidade de retenção e a capacidade dos vasos de amostra, vasos de processo e/ou vasos de armazenamento. Antes de iniciar um ciclo de processo, preferivelmente durante ou depois que um operador tiver carregado o dispositivo (100), o controlador, por meio de uma tecnologia de sensor, certifica a informação a respeito de um ou uma pluralidade de propriedades previamente definidas dos consumíveis. Os sensores são preferivelmente do tipo sensor laser e/ou câmera digital e/ou sensor ultra-sônico. A informação adquirida pelo controlador é utilizada para o ciclo de processo posterior.

Depois que o ciclo se inicia, diversas amostras são parcial ou completamente transferidas pelo módulo de pipetagem (260) para um vaso de processo que tem poços para amostras. Por exemplo, 50 μ L a 10 mL, preferivelmente 0,1 a 5 mL, de forma particularmente preferível 0,5 a 3 mL são transferidos das amostras para um vaso de reação, em uma modalidade bem particularmente preferida 1 mL. Anteriormente, o vaso de reação foi levantado por um dispositivo de pega do módulo de pega (230) de um vaso de armazenamento na área de armazenamento (280) da unidade (120). O vaso de reação é transportado do módulo de pega (230) para a área do módulo de lise (220) e depositado aí. Os reagentes necessários para a lise são então extraídos por meio do módulo de pipetagem (260) de um ou uma pluralidade de vasos de armazenamento na área de armazenamento (280).

Depois de ter removido a embalagem, operador pode depositar diretamente qualquer consumível necessário para os processos na área de armazenamento (280) do dispositivo (100). Suportes de amostra adicionais

podem ser colocados no dispositivo (100) durante um processo de tratamento em andamento sem influenciar no processo em andamento.

O reagente adicionado primeiro serve, por exemplo, para a ruptura celular na amostra a fim de tornar disponíveis os constituintes de DNA, RNA, proteínas ou constituintes celulares adicionais para etapas de processo adicionais. Partículas são então adicionadas que possuem uma superfície com uma substância adsorvente, preferivelmente na forma de uma suspensão contendo micropartículas ou microesferas magnéticas ou magnetizáveis, que são providas com uma substância adsorvente na sua superfície.

O analito presente na solução depois da lise, por exemplo, DNA, RNA e/ou proteína, agora se liga na superfície com a substância adsorvente e assim nas partículas. Uma separação magnética então ocorre no módulo de extração (240). No processo, a solução contendo micropartículas fica livre dos constituintes remanescentes da amostra original, seguido por uma ou uma pluralidade de etapas de lavagem a fim de obter partículas nas quais o analito purificado é ligado. Com este propósito, um arranjo de luvas de plástico é introduzido por cima no vaso de reação contendo as micropartículas e a solução a ser purificada, em que as camadas possuem um menor diâmetro do que o diâmetro mínimo das aberturas dos vasos de reação. As luvas são ocas, de parede fina e abertas nas suas extremidades superiores dispostas mais afastadas dos vasos de reação. Tipicamente, elas são arranjadas em um desenho de matriz em uma placa de suporte comum. Várias modalidades são possíveis, por exemplo, com 8, 16, 24 e 48 luvas. Preferivelmente, uma pluralidade, preferivelmente três, duas vezes quatro desenhos são usados ao mesmo tempo. Os conjuntos de luva são reconhecidos dentro da unidade (120) por tecnologia de sensor conhecida da tecnologia anterior e controlados por um controlador (500).

A posição da extremidade inferior das luvas afunda nos vasos

de reação. Uma barra fina, que é preferivelmente na forma de um ímã de barra contínua, é agora introduzida por cima preferivelmente em cada luva do conjunto por meio do módulo de extração (240). Tipicamente, este é um ímã permanente. Em uma variante de menor custo, somente a extremidade inferior

5 da barra que mergulha no líquido é na forma de um ímã. Parte do ímã agora se encontra sob o nível da solução da amostra no vaso de processo, com o resultado de que as partículas magnéticas são atraídas sobre o lado de fora da luva de plástico e aderem nela. Um dispositivo, que é também usado posteriormente para geração de oscilação, então remove sincronizadamente as

10 luvas com os ímãs de barra localizados dentro em uma direção vertical para cima, por meio do que as partículas contendo os analitos absorvidos são também removidas da solução. As barras são então mergulhadas em um segundo vaso de processo (vaso de lavagem). Este foi transportado por uma correia transportadora para o local do primeiro vaso de reação e é cheio com

15 um reagente que é adequado para rinsar a matriz de adsorção a fim de remover os constituintes indesejados da solução. A fim de realizar ao máximo possível a rinsagem da partícula com o reagente, as barras magnéticas são então removidas através da parte superior das luvas. As partículas que aderem nas luvas então não são mais atraídas pelo ímã, portanto se desprendem do

20 lado de fora das luvas e são coletadas por gravidade no vaso de lavagem localizado abaixo da luva. Em modalidades alternativas da invenção, outros processos para separação magnética são também possíveis, que são conhecidos pela tecnologia anterior, por exemplo, o uso de partículas magnetizáveis, em vez de partículas magnéticas, e eletroímãs que podem ser

25 desligados, em vez de ímãs permanentes, bem como outros processos de extração.

Preferivelmente, o dispositivo supramencionado para geração de oscilação é usado no módulo de extração (240) para colocar as luvas vibrando quando imersas na solução. Esta vibração é transferida para o

líquido da amostra contendo as partículas e faz com que as partículas sejam ressuspendas na solução de lavagem ou eluente. Depois de um tempo definido, as barras magnéticas são reencaixadas nas luvas. As partículas são novamente mais magneticamente atraídas para o lado de fora das luvas e

5 puxadas com elas para cima para fora dos vasos de reação. Então, como na primeira passagem, um vaso de reação adicional é cheio com reagente fresco. Essas etapas de rinsagem das partículas são repetidas diversas vezes, dependendo dos parâmetros pré-estabelecidos do processo específico. Alternativamente, é possível não realizar as diversas etapas de lavagem e

10 rinsagem, bem diretamente depois da etapa anterior de ruptura do material da amostra se dar em uma etapa posterior, preferivelmente a eluição descrita a seguir.

A fim de separar os analitos adsorvidos das partículas, em uma etapa adicional as luvas com as partículas aderentes são introduzidas em um

15 vaso de processo adicional. Este é cheio com um reagente que é adequado para separar o analito das partículas (eluição). Depois da desanexação das partículas das barras e de uma mistura vibratória como nas etapas anteriores, permanece depois desta etapa uma solução do analito no reagente de eluição. As partículas são agora ligadas sobre a luva pela última vez introduzindo a

20 barra magnética e removidas da solução na direção ascendente. Elas são dispostas em um recipiente na área de disposição (290) da unidade (120). De antemão, o eluato presente foi retirado do vaso de processo pelo módulo de pipetagem e transferido para um vaso de processo com o formato de saída desejado, que fica localizado em uma área de armazenamento de partida (320)

25 da unidade (120). Daí, o vaso de processo de saída contendo a amostra extraída pode ser retirado por um operador para tratamento adicional, ou, preferivelmente, levada a uma segunda unidade inventiva (140) para processamento adicional. Um módulo de transferência (300) é provido com este propósito, que leva o vaso de processo de saída por meio de um

dispositivo de transporte conhecido da tecnologia anterior, preferivelmente um braço telescópico bidirecional ou uma correia transportadora bidirecional, através de uma abertura, preferivelmente na parede lateral do alojamento (130), para um módulo de recepção de amostra (200) da segunda unidade (140).

A figura 3 mostra uma ilustração esquemática de uma segunda unidade (140) dentro do dispositivo (100) de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção. A unidade inclui um módulo para a recepção de vasos de processo (200), uma área de armazenamento opcionalmente resfriada (340) para reagentes, uma área de armazenamento (280) para armazenar consumíveis tais como pontas de pipeta ou vasos de processo, que são preferivelmente encontradas em recipientes multiembalagem apropriados, bem como uma área de disposição (290) para consumíveis usados.

Um módulo de pipetagem (260) serve para adicionar reagentes na solução da amostra contendo o analito isolado. Desta maneira, o analito é preparado, por exemplo, realizando uma reação de esterificação tal como reação de cadeia de polimerase (PCR) ou para um ensaio para a análise de uma proteína. É também possível realizar um curso de diferentes processo sequenciais com diferentes amostras, se isto não exigir diferentes condições técnicas. A informação sobre quais reagentes devem ser usados para uma amostra específica é recebida pela segunda unidade (140) pela conexão do barramento de dados (400) a partir do módulo de controle da primeira unidade (120). Uma área de armazenamento de partida (320) serve como o armazenamento intermediário para o vaso de processo de saída contendo os analitos. O vaso da amostra pode ser removido desta área por um outro operador para tratamento adicional. Em uma modalidade típica, um módulo de transferência opcional (300) serve para levar o vaso de amostra para uma unidade adicional (160), em que uma reação sequencial, tipicamente uma reação de amplificação tal como um PCR ou uma análise é realizada. A fim

de impedir contaminação cruzada, as pipetas usadas para adicionar reagentes nas amostras são descartadas depois de um único uso em um ou uma pluralidade de recipientes de resíduos na área de armazenamento (290) da unidade (140). Também seria possível prover a área de armazenamento ou
5 pelo menos uma parte dela fora da unidade ou do dispositivo, em que a área de armazenamento deveria ser conectada de forma desanexável na unidade ou no dispositivo.

A figura 4 mostra uma modalidade adicional da invenção, de acordo com a qual as unidades (110, 120, 140, 160, 180) do dispositivo (100)
10 são ligadas por um primeiro barramento de dados (400). Isto está ilustrado esquematicamente na figura 4 para um dispositivo com duas unidades (120, 140). Várias topologias são possíveis, preferivelmente uma estrela que emana de uma unidade, um anel ou uma conexão por uma chave comum. Em uma modalidade da invenção, este barramento de dados é realizado de acordo com
15 o padrão Ethernet.

De acordo com uma modalidade adicional, a amostra condicionada da segunda unidade (140) é entregue por um módulo de transferência (300) em uma unidade adicional (160). Isto inclui um módulo PCR (2170), opcionalmente também um módulo de detecção (360) para
20 detectar o analito. O módulo de detecção pode também ser preposicionado em uma unidade adicional (180).

A figura 5 mostra uma modalidade da invenção, na qual o dispositivo (100) é construído de cinco unidades (110, 120, 140, 160, 180) que têm cada qual seu próprio alojamento (115, 130, 150, 165, 185),
25 destinados a ser conectados de forma desanexável uns nos outros, entretanto. Além disso, preferivelmente tem-se a impressão de que é um único aparelho.

A figura 6 mostra a disposição esquemática de uma unidade (110) para a ruptura celular física de acordo com uma modalidade da invenção. A unidade inclui pelo menos um módulo para receber amostras

(200), um módulo para ruptura celular (205), um módulo de transferência (300) que é somente opcional, entretanto, bem como uma área de armazenamento de saída (320).

5 A figura 7 mostra o desenho esquemático de uma unidade (160) para implementar uma reação de cadeia de polímero de acordo com uma modalidade da invenção. A unidade inclui pelo menos um módulo para receber amostras (200), um módulo PCR (170), um módulo de transferência (300) bem como uma área de armazenamento de saída (320).

10 A figura 8 mostra o desenho esquemático de uma unidade (180) para detectar um ou uma pluralidade de analitos de acordo com uma modalidade da invenção. A unidade inclui pelo menos um módulo para receber amostras (200), bem como um módulo de detecção (360).

A figura 9 mostra uma ilustração esquemática de um dispositivo (100) de acordo com uma modalidade da invenção, em que o
15 desenho da primeira unidade (120) com seus módulos está mostrado conectado a uma segunda unidade ilustrada esquematicamente (140). O módulo de controle (500) é a entidade central para controlar os eventos em uma unidade (110, 120, 140, 160, 180). Ele possui um sistema operacional (570) e pelo menos uma aplicação de software (580) que serve para controlar
20 e regular as funções de módulos individuais e sua cooperação. O módulo de controle pode comunicar pela interface externa (550) por um primeiro barramento de dados com o módulo de controle de uma segunda unidade (140). O módulo de controle (500) é conectado por uma segunda interface (555) com módulos adicionais (200, 220, 230, 240, 260) por um segundo
25 barramento de dados (670) dentro da unidade (120).

A figura 10 mostra o diagrama de blocos de um módulo de controle (500) de uma unidade de acordo com uma modalidade da invenção. O módulo de controle (500) é tipicamente concebido na forma de um computador com um microprocessador (520), uma memória interna (530), um

barramento interno (540), uma interface externa (550) para um primeiro barramento de dados (400), e um conjunto de chipe de controle (560). O módulo de controle (500) é conectado por uma segunda interface (555) com módulos adicionais por um segundo barramento de dados (670) dentro da unidade.

Se mais de uma unidade (110, 120, 140, 160, 180) do dispositivo (100) possuir um módulo de controle (500), uma das unidades assume um papel dominante em uma operação mestre-escravo. A entrada de pedidos por um operador do dispositivo é feita por uma superfície operacional (590) que é tipicamente provida na forma de uma tela sensível ao toque em um lado dianteiro do alojamento (130) da primeira unidade (120). Os comandos de controle incluem, por exemplo, a inicialização do dispositivo (100), o início de um ciclo de trabalho e a entrada relativa a qual analito e opcionalmente com qual processo a amostras deve ser examinada.

Todas as etapas de processo são automaticamente checadas e verificadas pelo módulo de controle (500). Particularmente depois da configuração de consumíveis, é feita uma verificação se eles foram corretamente configurados, se outra informação específica sobre vários tipos de consumíveis que foram perfeitamente definidos, tal como preferivelmente sua quantidade necessária para um ciclo de processo planejado, bem como a forma, as dimensões, a capacidade de contenção e a capacidade dos vasos de amostra, vasos de processo e/ou vasos de armazenamento seja estabelecida, que serve para checar as exigências do processo e devem apresentar discrepâncias do protocolo selecionado. Da mesma maneira, depois da entrada automática ou manual de um vaso de amostra na área de entrada, os parâmetros do vaso de amostra são determinados por meio de sensores.

O módulo de controle envia sinais de controle aos módulos de funções individuais e recebe informação a respeito do estado e parâmetros dos módulos. Em casos especiais, o módulo de controle (500) também inicia

comunicação direta entre módulos individuais, por exemplo, para eventos tais como abertura não autorizada do alojamento (130, 150) por uma pessoa, que exige uma reação rápida. O barramento de dados (670) é tipicamente um barramento de dados padrão usado em tecnologia de automação; em uma
5 modalidade preferida da invenção, ele é um CAN (rede de área de controlador). Os módulos possuem uma interface padrão (680) para o barramento de dados (670).

Em uma modalidade, o controlador possui um cartão de memória (600) tal como o módulo de memória para o sistema operacional
10 (570), as aplicações (580) e os dados específicos do equipamento, tal como informação a respeito de vários tipos de consumíveis. Em uma modalidade adicional, o módulo de controle é adicionalmente equipado com um disco rígido.

De acordo com uma modalidade adicional da invenção, o
15 módulo de controle também possui um módulo para manutenção remota, que fornece informação de estado pela Internet. Desta maneira, no caso de erros ou manutenção, manutenção remota e diagnose remota são possíveis. Neste caso, um técnico já pode levar o módulo de troca correspondente para o local do dispositivo, dessa forma também reduzindo os custos de serviço e tempo
20 de parada.

De acordo com a invenção, todos os módulos são estruturalmente separados uns dos outros e, essencialmente, podem ser removidos de uma unidade (110, 120, 140, 160, 180) sem desmontagem de um outro módulo. Esta construção modular oferece muitas vantagens. No
25 caso de um mau funcionamento do sistema, um engenheiro de serviço pode rapidamente identificar o módulo defeituoso. Pela troca por um módulo de substituição remanufaturado ou novo, a fonte de falha pode ser eliminada com mínimo esforço e tempo de parada.

Uma vantagem significativa da construção modular é a

possibilidade de equipar o dispositivo com módulos adicionais ou outros módulos. Um exemplo é um módulo de partida que, além do mais, permite o reconhecimento automático da forma do vaso de amostra que chega, preferivelmente uma placa de amostra multipoços, pela digitalização do código de barras por meio de um dispositivo de varrimento laser. Ao mesmo tempo, o aparelho pode subsequentemente ser equipado de forma rápida e barata com módulos funcionais previamente instalados em uma ou uma pluralidade de unidades existentes ou na forma de uma nova unidade completa. Assim, a unidade adicional opcional (160), na qual, por exemplo, um PCR será realizado, pode ser subsequentemente equipada com um módulo de detecção (360) a fim de que a cadeia de processo da entrada de amostra para a saída do resultado analítico possa ser completamente exibida no dispositivo (100).

De acordo com uma modalidade adicional da invenção, cada um dos módulos individuais possui um microcontrolador (620) que controla o progresso dentro do módulo e a comunicação com o módulo de controle central (500) e/ou outros módulos. A figura 11 mostra um diagrama de blocos de um microcontrolador de acordo com uma modalidade da invenção. O microcontrolador pode ser concebido como um único dispositivo de chip ou combinado com componentes adicionais tais como memória interna (630), memória apenas de leitura (640) e chips de entrada/saída (650), com os quais ele comunica por um barramento interno (660). O microcontrolador comunica com componentes adicionais do módulo, tais como, por exemplo, sensores e atuadores, por uma interface de entrada/saída (665). Em uma modalidade típica da invenção, o microcontrolador trabalha com um sistema operacional em tempo real (660). De acordo com uma modalidade alternativa, o módulo possui um microprocessador, em vez de o microcontrolador (620).

De acordo com uma modalidade adicional da invenção, um módulo, tipicamente o módulo de controle (500), possui informação relativa à

forma, às dimensões e às capacidades de contenção de uma pluralidade de diferentes vasos de amostra, por exemplo, na forma de um banco de dados. Diversos vasos de amostra e placas de amostra comercialmente disponíveis são pré-instalados nele. O tipo de vaso de amostra é reconhecido pela
5 aquisição das dimensões por meio de um dispositivo de varredura para leitura de código de barras ou um dispositivo de varredura para leitura laser. Os parâmetros relativos à forma, à capacidade de contenção dos poços individuais e as dimensões da placa de suporte são levados em conta pelo módulo de controle para tratamento adicional de acordo com a placa de
10 suporte empregada. Desta maneira, o operador pode trabalhar com diferentes placas de suporte sem intervenção manual. Cada tipo de vaso de amostra exige somente o uso de um adaptador apropriado que é suprido pelo operador.

Em uma modalidade adicional da invenção, depois de entrada no dispositivo, as amostras do suporte de amostra são sucessivamente
15 transferidas por meio do módulo de pipetagem (260) para um ou uma pluralidade de vasos de processo que são usados nas etapas de processo adicionais dentro da unidade (120, 140).

Em uma modalidade da invenção, um recipiente é provido na área de armazenamento (280) para arranjos de luva não usadas e os vasos de
20 processo, que permite um armazenamento ordenado e com economia de espaço. Os consumíveis são introduzidos em recipientes por um operador através de uma gaveta na unidade (120). Trilhos dentro do recipiente servem como uma guia para o descarregamento realizado pelo módulo de pega (230). Uma vez esvaziado durante uso, o recipiente agora vazio é preferivelmente
25 usado para o armazenamento de arranjos de luvas usados e de vasos de processo ou outros descartáveis.

Os arranjos de luva e os vasos de processo são empilháveis para armazenamento com economia de espaço. Pontas de pipeta são supridas através da mesma gaveta. A área de armazenamento para materiais residuais

adicionais é acessível por meio de uma gaveta.

O dispositivo descrito (100) com unidades e módulos possui uma série de vantagens. Dispositivos automatizados para preparação de amostra são construídos de uma grande quantidade de componentes e pela
5 interação dos conjuntos apresentam um alto grau de complexidade que contribui para os custos de manutenção e suscetibilidade a erro.

Em um pano de fundo de crescentes pressões de custo e a maior racionalização resultante no setor de cuidado de saúde, as exigências de baixo custo para este tipo de equipamento de laboratório estão também
10 crescendo, entretanto. O alto nível de facilidade de manutenção, a possibilidade de diagnóstico simples pela Internet e a intercambialidade mais rápida possível dos módulos resultantes do desenho modular providas pela presente invenção contribuem para uma redução dos custos vigentes. Conseqüentemente, a soma dos custos associados com a vida útil do
15 equipamento, também denominados "Custo total do proprietário" (TCO) é reduzida. Acima de tudo, custos de manutenção e tempos de parada podem ser minimizados pela construção descrita, todos os quais foram considerados apenas grosseiramente nesta forma na tecnologia anterior até agora.

Além disso, um dispositivo customizável muito intuitivo ao
20 usuário pode ser automontado e combinado de acordo com a necessidade torna-se disponível ao usuário. Com base na possibilidade de controle de processo contínuo da amostra primária ou secundária até o resultado exigido (Tubo até o Resultado), sem que a presença do usuário seja exigida depois do início até o recebimento do resultado, isto adicionalmente oferece um
25 significativo alívio de trabalho e permite uma utilização eficiente de tempo do usuário.

A invenção está também voltada para um aparelho para realizar os métodos revelados e incluindo partes de aparelho para realizar cada uma das etapas do método descrito. Essas etapas do método podem ser

realizadas por meio de componentes de hardware, um computador programado por software apropriado, por qualquer combinação dos dois ou de qualquer outra maneira. Além disso, a invenção está também voltada para métodos pelos quais o aparelho descrito opera. Ela inclui etapas do método

5 para realizar cada função do aparelho.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo (100) para processamento de amostra, caracterizado pelo fato de que compreende:

pelo menos um módulo para a recepção e/ou saída de pelo
5 menos um vaso de amostra e/ou vaso de processo,

pelo menos um módulo para o transporte de um ou uma
pluralidade de vasos de processo,

pelo menos um módulo para condicionamento de amostra, que
é um módulo de lise e/ou um módulo de extração que preferivelmente
10 implementa uma separação magnética,

pelo menos um módulo para preparar um processo sequencial,
em particular uma reação de amplificação e/ou um método analítico para um
ou uma pluralidade de analitos,

pelo menos um módulo de controle, que possui informação
15 relativa à forma, às dimensões e às capacidades de contenção de uma
pluralidade de diferentes vasos de amostra, e em que o tipo de vaso de
amostra é reconhecido por meios de um elemento selecionado do grupo
consistindo de: um dispositivo de varredura para leitura de código de barras e
um dispositivo de varredura para leitura laser,

20 em que os módulos são divididos em pelo menos duas
unidades (120, 140) e o módulo para condicionamento de amostra fica
arranjado em uma primeira unidade (120) e o módulo para preparar um
processo sequencial, particularmente uma reação de amplificação e/ou um
método analítico para um ou uma pluralidade de analitos, fica arranjado em
25 uma segunda unidade (140).

2. Dispositivo (100) de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que as unidades (120, 140) são cada qual colocadas
em um alojamento (130, 150), e os alojamentos são essencialmente separados
estruturalmente.

3. Dispositivo (100) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente:

5 pelo menos um módulo para implementar um processo sequencial, nomeadamente uma reação de amplificação para um ou uma pluralidade de analitos, e/ou

pelo menos um módulo para implementar uma análise de um ou uma pluralidade de analitos.

10 4. Dispositivo (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que um módulo adicional para condicionamento de amostra é conectado a montante do módulo para condicionamento de amostra e que não é nem um módulo de lise nem um módulo de extração, mas um módulo para ruptura celular física ou para remoção da amostra de vasos de amostra primários fechados, e que é preferivelmente provido em uma unidade adicional (110), e/ou com pelo

15 menos um módulo de transferência (300) para transportar um vaso de processo entre duas unidades, em que o módulo de transferência inclui um braço telescópico e/ou uma correia transportadora e trabalha bidirecionalmente.

20 5. Dispositivo (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que inclui um controlador que compreende informação específica dos processos e/ou parâmetros de processo e que verifica, dependendo das propriedades previamente definidas dos consumíveis e do processo selecionado determinado antes do processo, se o processo selecionado é viável e, se necessário, sinaliza discrepâncias e/ou

25 oferece possibilidades para resolver as discrepâncias.

6. Dispositivo (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que pelo menos a unidade que inclui o módulo para condicionamento de amostra e/ou a unidade que inclui o módulo para preparar um processo sequencial, nomeadamente

uma reação de amplificação e/ou um método analítico para um ou uma pluralidade de analitos, é adaptada para entregar vasos de processo de saída em vários formatos de partida, e/ou em que pelo menos uma unidade (110, 120, 140) é projetada para ser conectada a um computador externo (515), pelo qual parâmetros do dispositivo (100) podem ser ajustados ou chamados.

7. Dispositivo (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma das unidades (110, 120, 140) compreende cada qual uma ou uma pluralidade de áreas (280, 290) para armazenar consumíveis usados e/ou não usados, em que a(s) área(s) de armazenamento para os consumíveis não usados é(são) separada(s) espacialmente da(s) área(s) de armazenamento para os consumíveis usados.

8. Dispositivo (100) de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que compreende um controlador que possui informação específica sobre vários tipos de consumíveis, no que diz respeito às suas quantidades exigidas para um ciclo de processo planejado, bem como a forma, as dimensões, as capacidades de contenção e os conteúdos dos vasos de amostra, vasos de processo e/ou vasos de armazenamento, e em que esta informação, depois de uma determinação de uma ou uma pluralidade de propriedades previamente definidas dos consumíveis, antes do início da sequência de processo, durante o carregamento do dispositivo (100), é utilizada por meio de tecnologia de sensor, que é escolhida a partir de uma lista consistindo de: um sensor a laser, uma câmera digital e um sensor ultra-sônico para a sequência de processo.

9. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que compreende um módulo para receber vasos de amostra, que pode ser convertido por meio de adaptadores para aceitar uma pluralidade de diferentes vasos de amostra.

10. Dispositivo (100) de acordo com qualquer uma das

reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que, durante um ciclo de processo para o processamento de uma amostra:

5 a) na unidade que compreende o módulo para o condicionamento de amostra, pelo menos dois vasos de processo idênticos geometricamente e pelo menos um vaso de amostra que é geometricamente diferente dos vasos de processo que são usados;

10 b) na unidade que compreende o módulo para a preparação de um processo sequencial, nomeadamente uma reação de amplificação e/ou um método analítico, um vaso de processo e um ou uma pluralidade de vasos de processo e/ou vasos de armazenamento adicionais, que independentemente um do outro são geometricamente idênticos ou diferentes um do outro e do primeiro vaso de processo, são usados;

em que o vaso de amostra não é nem um vaso de processo nem um vaso de armazenamento.

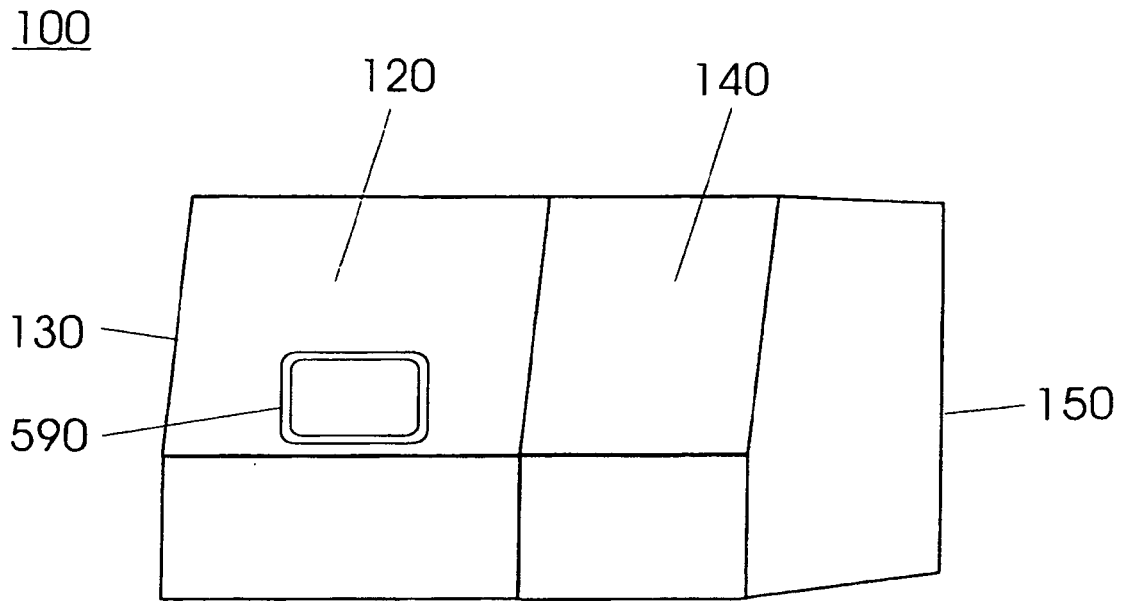


Fig. 1

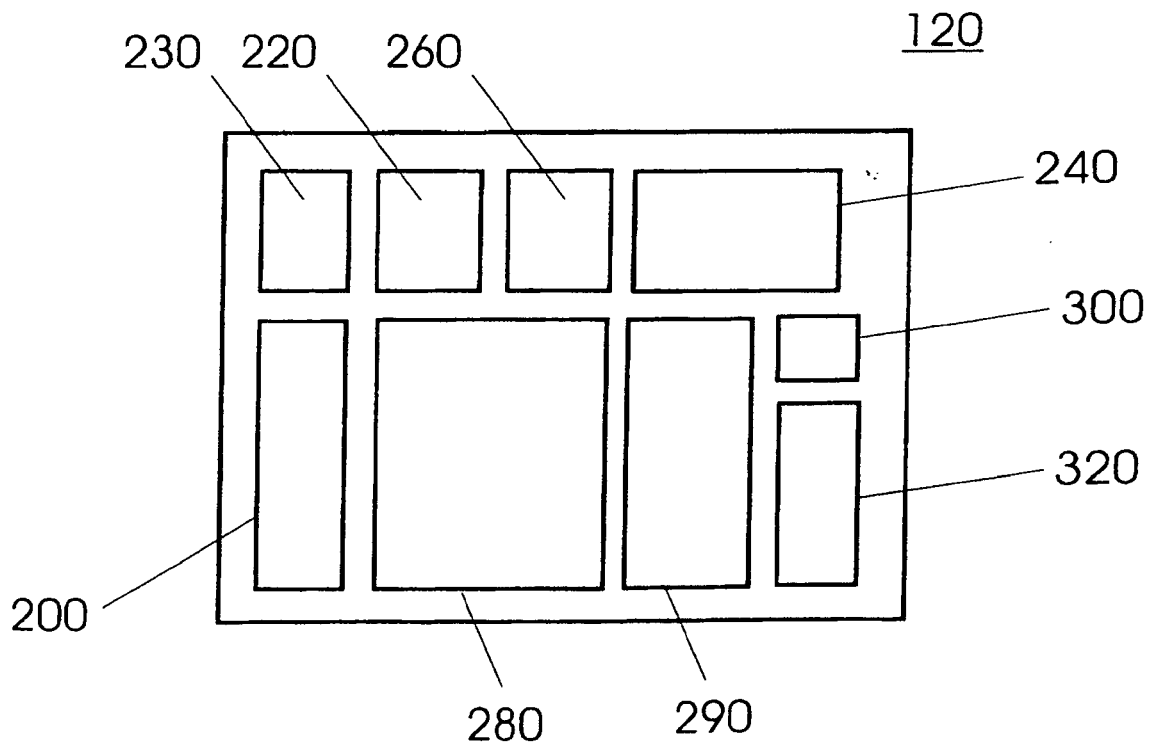


Fig. 2

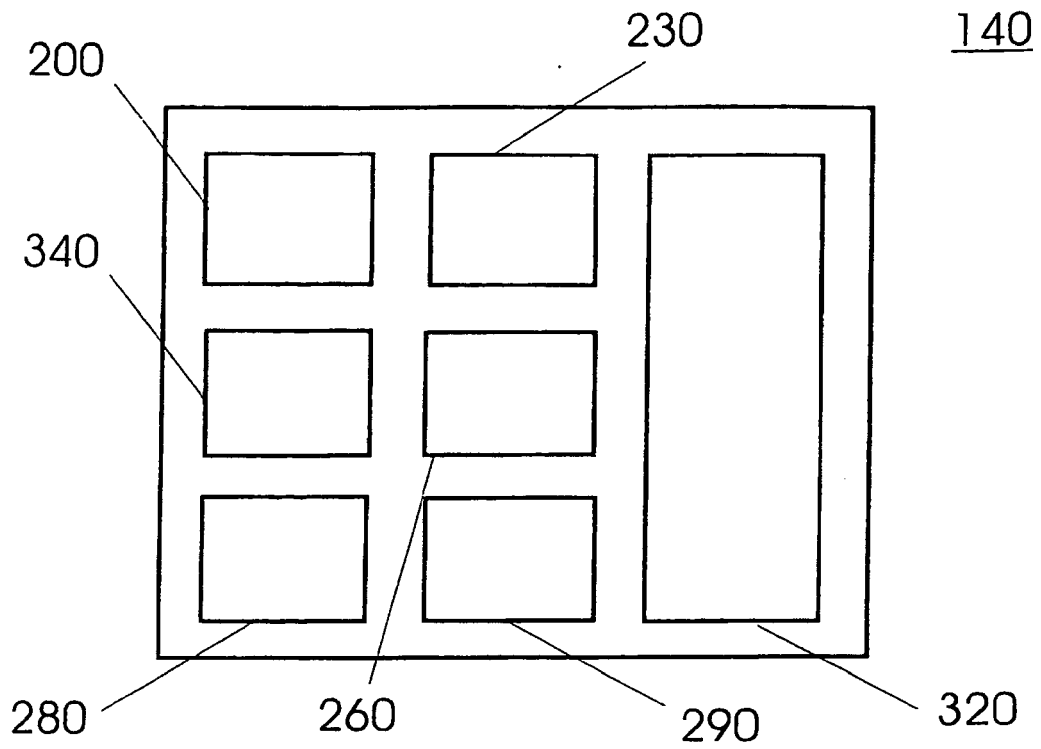


Fig. 3

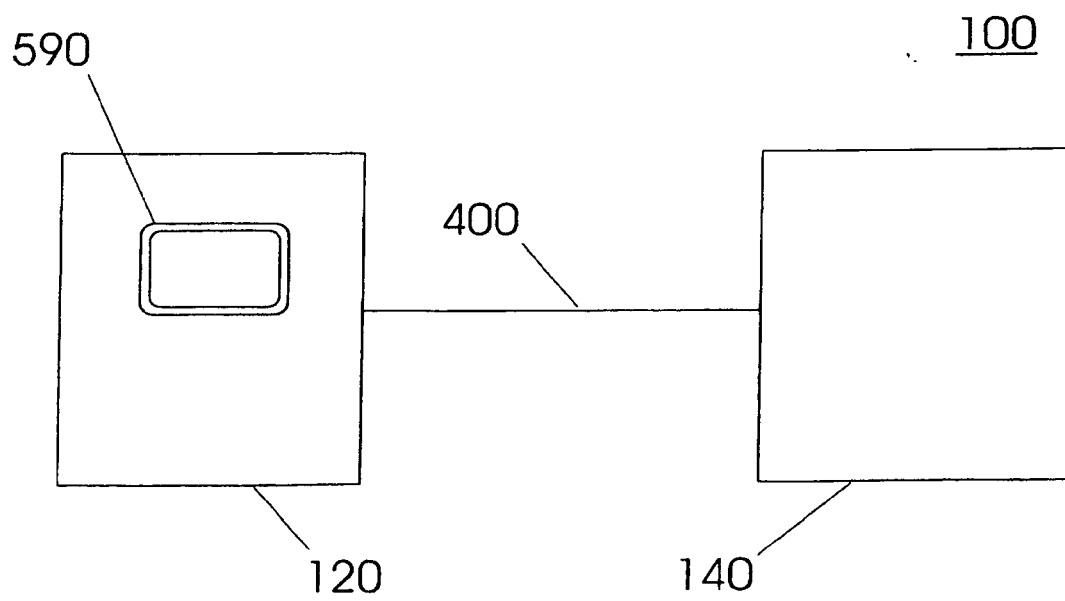


Fig. 4

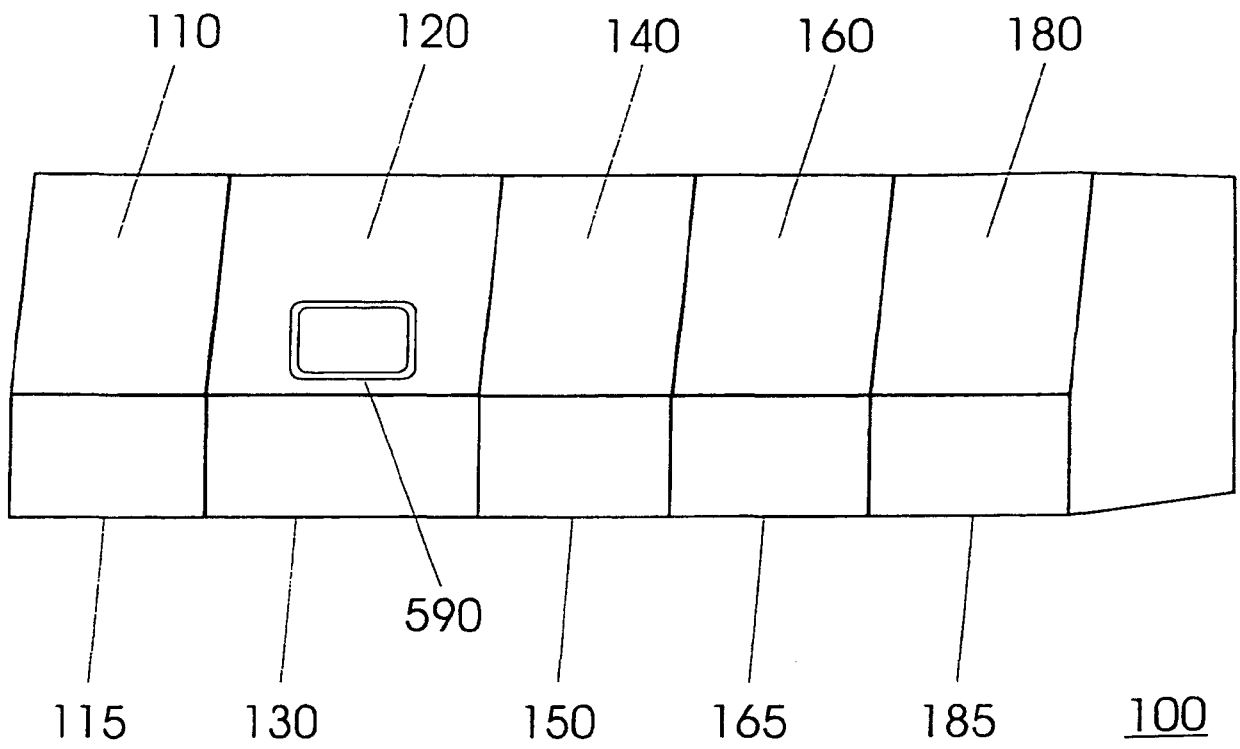


Fig. 5

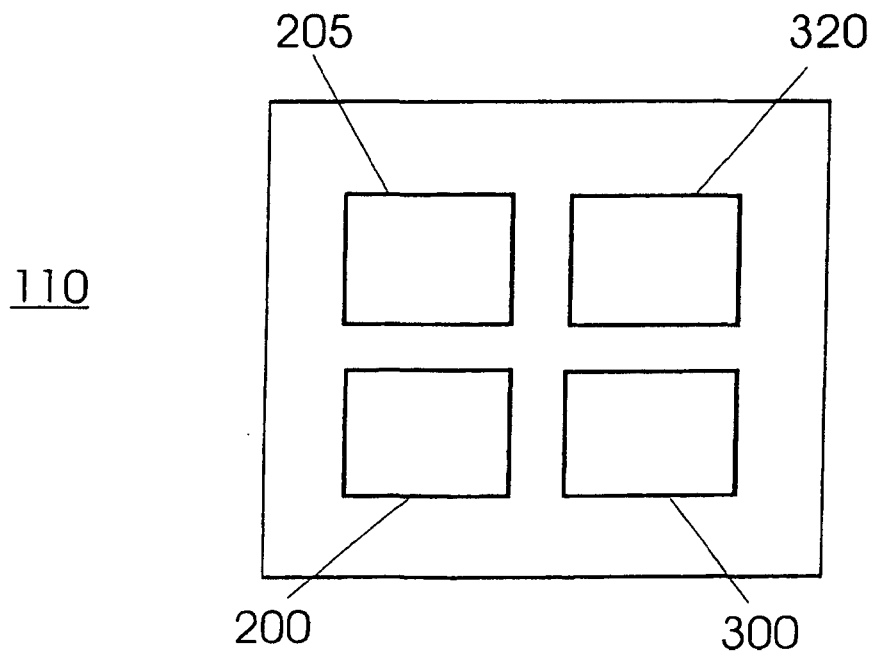


Fig. 6

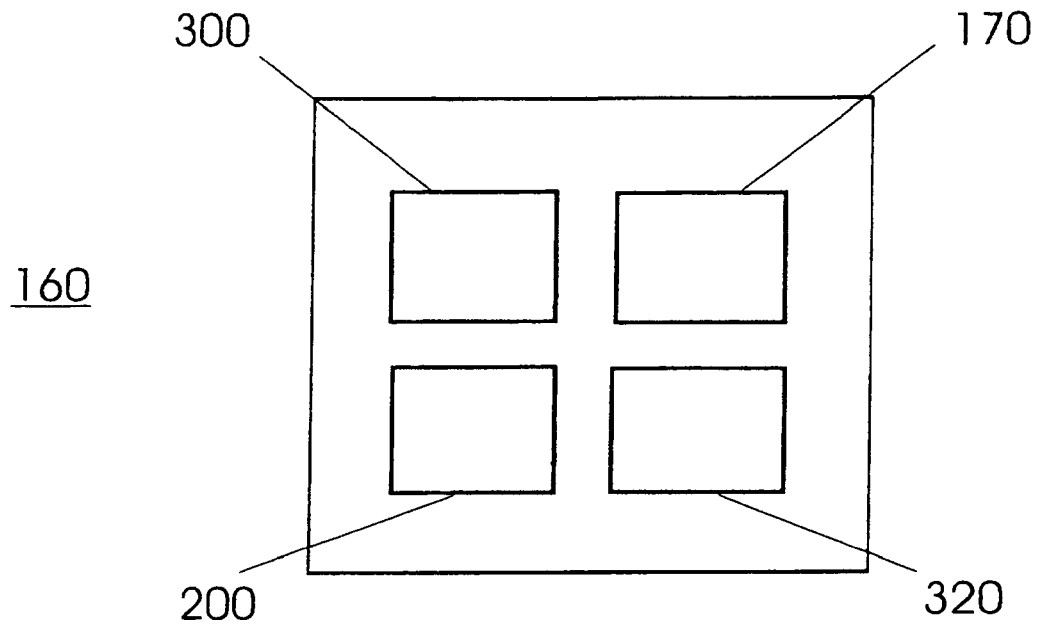


Fig. 7

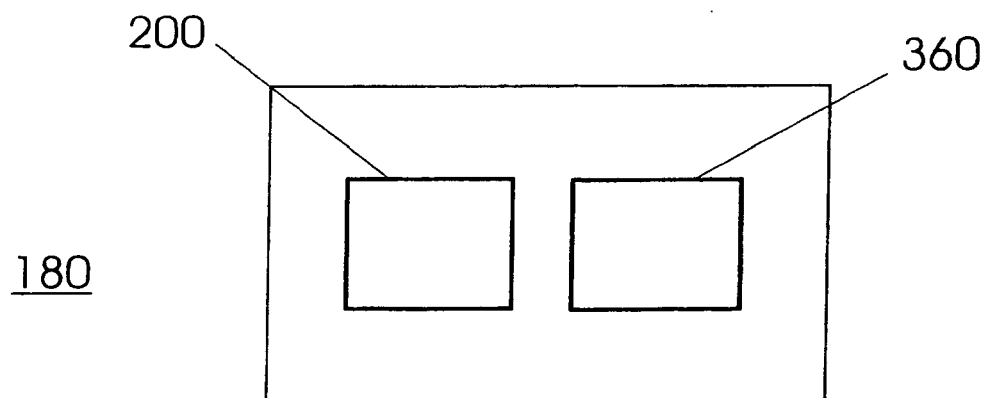


Fig. 8

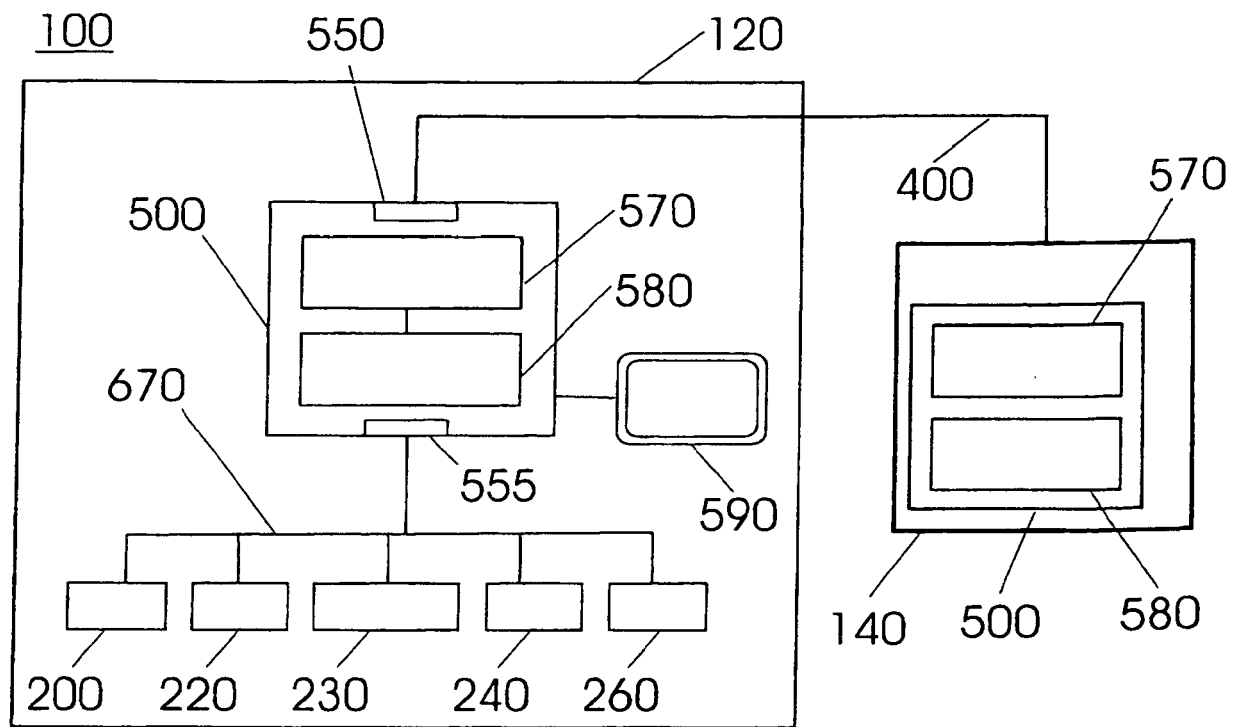


Fig. 9

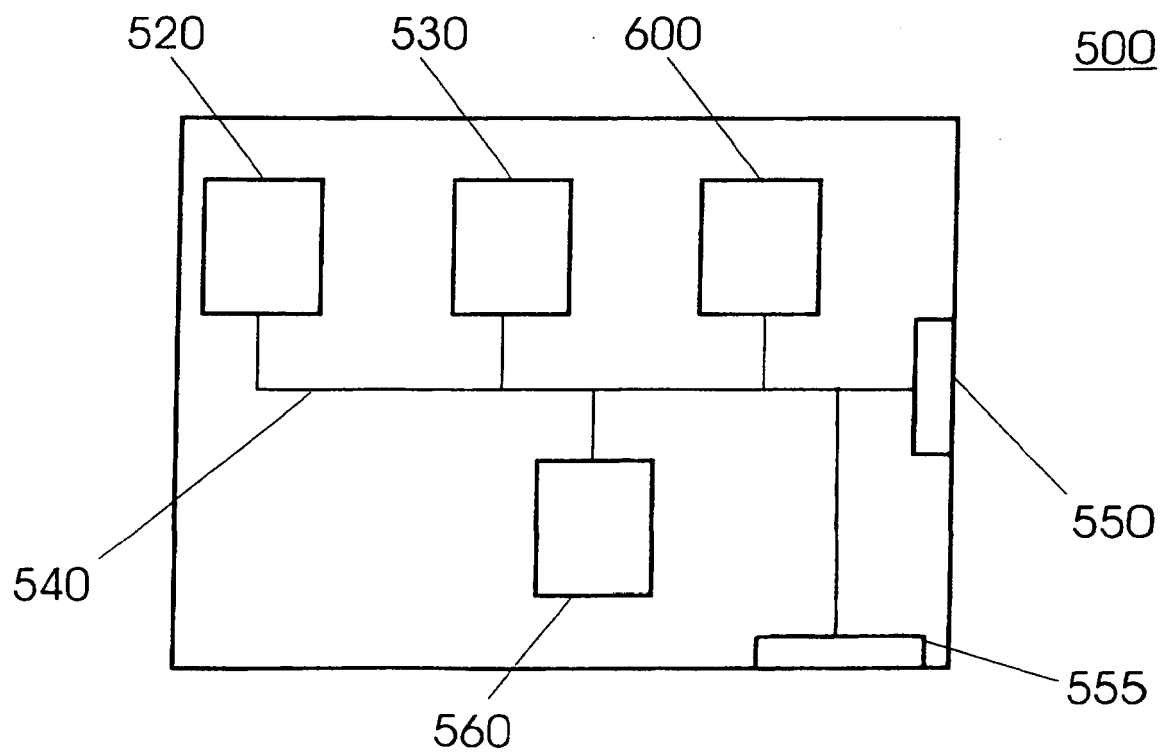


Fig. 10

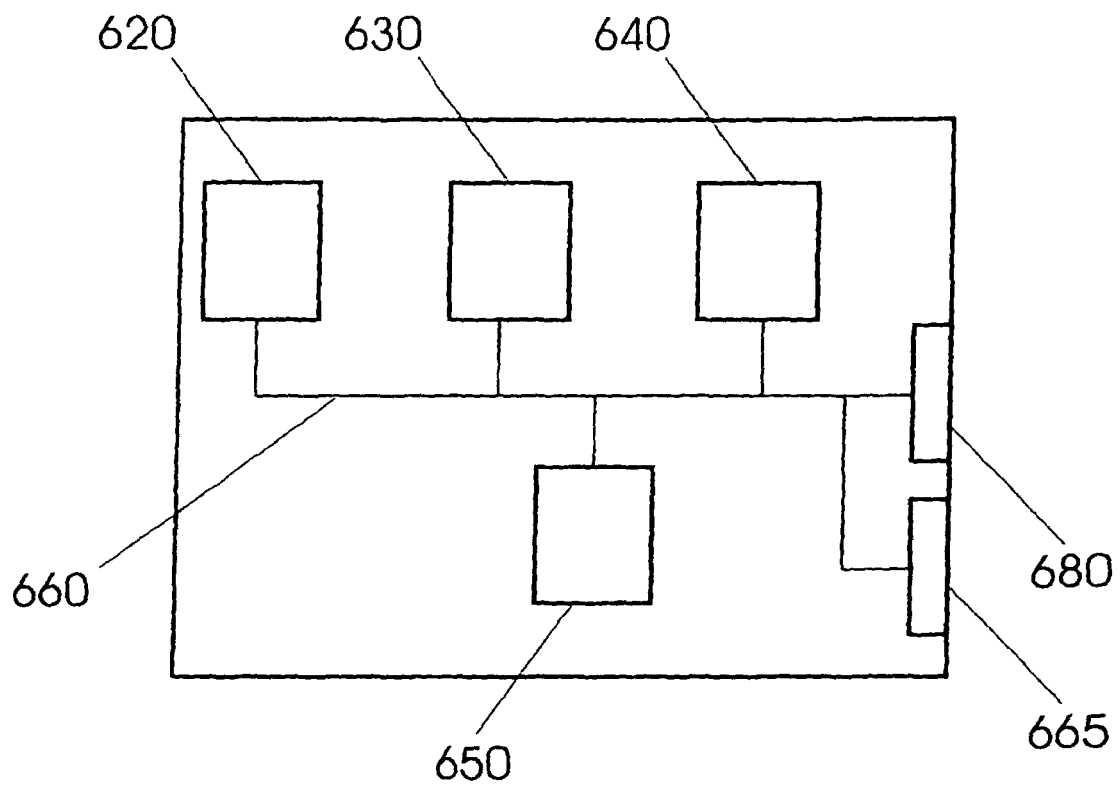


Fig. 11