

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 220**

51 Int. Cl.:

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2010** **E 10166946 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2423688**

54 Título: **Envase de suspensión para partículas de unión para el aislamiento de material biológico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCHNEEBELI, ROLF;
BURGHARDT, GEZA y
MULDER, WILLEM

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 569 220 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Envase de suspensión para partículas de unión para el aislamiento de material biológico

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de preparación de muestras con fines analíticos, en particular, la separación y/o el aislamiento de materiales biológicos tales como ácidos nucleicos o proteínas en, o a partir de, mezclas complejas. Dentro de dicho campo, la presente invención se refiere a proporcionar partículas de unión para la separación y/o el aislamiento de materiales biológicos.

Antecedentes de la invención

El aislamiento de materiales biológicos tales como ácidos nucleicos o proteínas a partir de mezclas biológicas complejas tales como, por ejemplo, muestras clínicas, ha sido de gran importancia especialmente para fines de diagnóstico.

En la técnica se han desarrollado numerosos métodos diferentes, por ejemplo, la desnaturalización, la precipitación y la eliminación de componentes no deseados en una muestra con posterior precipitación y aislamiento del analito en cuestión (por ejemplo, precipitación con alcohol de ácidos nucleicos).

Otro enfoque es la unión del material biológico que va a aislarse a un material de soporte sólido que puede proporcionarse, por ejemplo, en forma de columnas cromatográficas.

Con fines de diagnóstico, y especialmente para el aislamiento automatizado de materiales biológicos sujeto al análisis posterior de rendimiento medio o alto, a menudo se utilizan partículas de unión. Dichas partículas pueden tener superficies funcionalizadas, es decir, a menudo están recubiertas de anticuerpos, sondas de captura de ácido nucleico, etc., con el fin de unir el analito deseado. Como alternativa, pueden tener superficies inalteradas tales como superficies de vidrio, en particular, para el aislamiento de ácidos nucleicos.

Dichas partículas de unión, en conexión con analizadores automatizados, se proporcionan frecuentemente como una suspensión en un envase desde el cual se recuperan y dosifican con la ayuda de herramientas de pipeteo. El documento EP 1 614 475 sugiere un enfoque para proporcionar partículas desde un envase para el aislamiento de material biológico, desvelando el uso de un envase en forma de frasco de plástico sacudido mediante un agitador, y el uso de una pipeta para la distribución de las partículas.

El documento US 2009/134069 A1 desvela un portador de reactivo para partículas tales como partículas magnéticas.

El documento US 4.695.430 A desvela dos boquillas para proporcionar reactivo desde un frasco de reactivo.

El documento US 2005/271550 A1 desvela un recipiente para una suspensión que incluye reactivos analíticos.

El documento GB 2 374 413 A desvela cámaras de depósito que se estrechan hacia su base. Los documentos WO 2007/055573, WO 03/084664 y US 5.230.427 A desvelan el uso de pipetas plurales.

El documento US 2007/031963 A1 desvela un orificio de acceso para un envase. El documento US 2010/111772 A1 desvela una lámina de desprendimiento para un envase.

El documento US 4.986.965 A desvela un envase que comprende paredes laterales internas y externas ovaladas.

La presente invención utiliza un enfoque mejorado que presenta varias ventajas.

55 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a proporcionar partículas de unión para la separación y/o el aislamiento de materiales biológicos.

En particular, se proporcionan un envase de suspensión, un método y un sistema analítico para el fin mencionado anteriormente.

Entre las ventajas que proporcionan determinadas realizaciones de la presente invención están, por ejemplo, las siguientes:

- 65 • la distribución homogénea de partículas de unión desde un envase a recipientes para tratamiento posterior, en particular, el aislamiento de material biológico

- la paralelización del suministro de partículas de unión, facilitando así un alto rendimiento especialmente para los sistemas automatizados
- evitar la contaminación
- aumentar la estabilidad de la suspensión
- evitar la pérdida de material de suspensión debido a la agitación del envase
- la recuperación cuantitativa de la suspensión desde su envase
- la flexibilidad en el rendimiento
- la dosificación individual de partículas de unión.

A continuación se exponen las realizaciones que aportan ventajas específicas.

En un primer aspecto, la invención aporta algunas ventajas mencionadas anteriormente proporcionando un envase de suspensión, que comprende

- una suspensión de partículas de unión para el aislamiento de material biológico
- paredes internas que forman una hendidura alargada en el fondo de dicho envase
- una tapa que tiene aberturas y/o que es penetrable para una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta, situándose dichas aberturas encima de, y paralelas a, dicha hendidura alargada.

El envase de suspensión de acuerdo con la invención garantiza un riesgo de contaminación reducido debido a la presencia de una tapa que protege la suspensión de partículas de unión de posible material contaminante.

En el contexto de aislar material biológico para su análisis posterior, la contaminación de la muestra a menudo acarrea graves consecuencias, en particular, con respecto a muestras clínicas. Especialmente en el caso de material que se amplifica durante el análisis (por ejemplo, ácidos nucleicos), las cantidades muy pequeñas de contaminación ya pueden dar falsos resultados positivos en ensayos cualitativos, o producir la sobreestimación de un título en ensayos cuantitativos. Ambos problemas pueden tener un gran impacto en el diagnóstico o el respectivo tratamiento de enfermedades.

Además, la introducción de sustancias inhibitorias como, por ejemplo, determinadas proteínas, puede obstaculizar los experimentos analíticos de forma que no se obtengan resultados en absoluto.

Asimismo, podrían introducirse sustancias que disminuyan la estabilidad de la suspensión, o que tengan influencia en sus propiedades fisicoquímicas tales como la concentración, la fuerza iónica, etc.

Además, el uso de una tapa es considerablemente ventajoso cuando se agita el envase de suspensión. La agitación de la suspensión de partículas de unión a menudo se lleva a cabo para volver a suspender partículas. Cuando el envase no se mueve, se produce la sedimentación de las partículas debido a la influencia de la gravedad. Sin embargo, es importante proporcionar la suspensión de partículas de unión de forma homogénea para que, en múltiples retiradas de la suspensión, se recupere una cantidad básicamente igual de partículas de unión al retirar volúmenes iguales de la suspensión. Como consecuencia, la concentración por toda la suspensión debe ser esencialmente constante durante los diversos episodios de retirada.

En la técnica anterior, los envases con una suspensión de partículas de unión para el aislamiento de material biológico se sacuden en un agitador o se mezclan con un mezclador, por ejemplo. Aunque un mezclador es otra fuente de contaminación potencial, la agitación plantea el problema de perder suspensión debido al vertido. Por otra parte, en soluciones automatizadas, la colocación de una tapa sobre el envase está relacionada con el problema de que la retirada de la suspensión debería permitirse de la forma más fácil posible. Por ejemplo, quitar la tapa antes de cada retirada requeriría una etapa adicional en un método para proporcionar una suspensión de partículas de unión, y la abertura el envase también aumenta el riesgo de contaminación.

En consecuencia, una de las ventajas del envase de suspensión de acuerdo con la invención comprende una tapa que tiene aberturas y/o es penetrable para una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta. De esta forma, tanto el riesgo de vertido como de contaminación se reduce considerablemente no siendo necesario quitar la tapa para retirar la suspensión de partículas de unión. El envase de suspensión puede utilizarse para proporcionar la suspensión hasta que se vacía sin necesidad de abrirlo.

Puesto que la tapa tiene aberturas y/o es penetrable para una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta, puede utilizarse ventajosamente para la paralelización del suministro de una suspensión de partículas de

unión. Utilizar múltiples pipetas permite al experto dispensar la suspensión de partículas de unión en recipientes múltiples al mismo tiempo. Particularmente en el contexto de las soluciones automatizadas, suele desearse un rendimiento de medio a alto de las muestras. Como ejemplo, las pruebas de diagnóstico de muestras clínicas tales como análisis de sangre en un contexto de diagnóstico *in vitro*, por ejemplo, para bancos de sangre, requieren el análisis de una gran cantidad de muestras en un periodo de tiempo limitado. Además, los laboratorios que actúan como instalaciones centralizadas para el análisis de muestras clínicas procedentes de diversos hospitales tienen que proporcionar resultados analíticos rápidamente. Estos a menudo son importantes para un tratamiento posterior al análisis de la muestra. La paralelización puede ocasionar una disminución en la cantidad de pruebas únicas para realizar un diagnóstico y, posiblemente, hospitalizaciones más cortas (por ejemplo, si puede proporcionarse un diagnóstico antes, los pacientes que necesiten terapia antimicrobiana, la recibirán antes, y, por tanto, se recuperarán antes). Además, proporcionar un resultado negativo antes puede evitar una prescripción excesiva de antibióticos.

En realizaciones en las que la tapa tiene aberturas, estas se ponen encima de, y paralelas a, la hendidura alargada que forman sus paredes internas en el fondo del envase.

En el sentido de la invención, una “abertura” como se utiliza en relación con la tapa es una ranura que permite la introducción de una punta de pipeta en el envase y, por tanto, la retirada de la suspensión sin quitar la tapa. En realizaciones preferidas de la invención, dichas aberturas son orificios. Preferentemente, dichos orificios tienen forma redonda, aunque pueden tener cualquier otra forma geométrica que permita el paso de la disposición lineal de pipetas o puntas de pipeta.

“Penetrable” significa cerrado, pero todavía capaz de ser penetrado. Más específicamente, con respecto a la tapa del envase de suspensión, “penetrable” significa que la tapa está cerrada en principio, pero todavía permite el paso de la disposición lineal de pipetas o puntas de pipeta. Como ejemplo, la tapa puede ser un tabique fabricado de caucho o un material parecido al caucho que pueda perforar una aguja de pipeteo. Un tabique utilizado en el contexto de la invención se fabrica esencialmente de material flexible. Preferentemente, la tapa que es penetrable para una disposición lineal de pipetas o puntas de pipeta es un tabique. Preferentemente, la tapa es hermética. Una tapa hermética tiene la ventaja de evitar eficientemente la introducción de material contaminante en el envase.

La hendidura mencionada anteriormente facilita la completa retirada de la suspensión del envase, ya que los volúmenes residuales se acumulan en la hendidura. De acuerdo con la invención, la forma alargada de la hendidura se adapta a la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta. Estas pueden introducirse así en el envase a través de las aberturas y aspirar el volumen residual de la hendidura. De este modo, se garantiza que solamente queda un poco de volumen residual en el envase y que se desecha sin haberse utilizado. Especialmente en un sistema automatizado que incluye una tapa a través de la cual hay que introducir pipetas o sus correspondientes puntas en el envase, normalmente en una línea vertical recta, esto sería más difícil sin la presencia de dicha ranura alargada. Por ejemplo, podría quedar un volumen residual de suspensión en partes del fondo del envase a las que no lleguen las pipetas, de forma que se desearían sin haberse utilizado. Además, cuando el envase se agita para conseguir o mantener una distribución homogénea de las partículas de unión, pueden surgir “esquinas muertas” en un diseño sin una ranura alargada como se utiliza en la presente invención. Esto significa que, por ejemplo, en un envase con un fondo plano y esquinas en los bordes de paredes inferiores y laterales, que sean por ejemplo, ortogonales una respecto a la otra, puede que queden partículas de unión en dichas esquinas y, por tanto, que no las alcance la corriente causada por la agitación del envase. Dicho fenómeno puede ocasionar una distribución no homogénea de las partículas de unión y, por tanto, diversas concentraciones de las partículas retiradas mediante el pipeteo. Cuanto mayor sea el envase, más probables y más graves llegan a ser los problemas expuestos anteriormente.

La ranura alargada puede ocasionarse mediante, por ejemplo, una disposición parabólica o cóncava de otra forma de las paredes internas del envase. De preferencia, dicha hendidura está esencialmente en el centro del fondo. De esta forma, no se crean bordes ni esquinas dentro del envase.

La ranura alargada también puede formarse como resultado de dos paredes internas que lindan una respecto a la otra en un determinado ángulo. Esta realización puede ser ventajosa para la producción del envase, y la hendidura relativamente afilada puede actuar como cavidad bien definida para la recogida de volúmenes de suspensión residuales en los que pueden introducirse las pipetas o puntas de pipeta para la retirada eficiente de dichos volúmenes de suspensión residuales. Además, la hendidura relativamente afilada creada por las dos paredes internas inclinadas en un ángulo una respecto a la otra introduce una estructura tipo deflector que puede ser ventajosa para proporcionar una distribución homogénea de las partículas de unión dentro de la suspensión. En la técnica se conocen deflectores que contribuyen a una distribución homogénea en suspensiones en envases agitados tales como matraces Erlenmayer.

En consecuencia, un aspecto preferido de la invención es el envase de suspensión descrito anteriormente, en el que dichas paredes internas se inclinan en un ángulo una con respecto a la otra y forman así dicha ranura alargada.

El “ángulo” (que se indica como “a” en la Figura 3) es superior a 0 ° e inferior a 180 °. Si dichas paredes formasen juntas un fondo totalmente plano, el ángulo sería de 180 °, dando como resultado la ausencia de una hendidura. Si

el ángulo fuera de 0 °, no podría formarse ningún fondo en absoluto. Preferentemente, el ángulo varía entre 90 ° y 180 °.

En el contexto de la invención, cuando las pipetas forman la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta, las pipetas son preferentemente agujas de pipeteo. Dichas agujas a menudo se utilizan en relación con sistemas de diagnóstico automatizados, por ejemplo, debido a su diámetro ventajosamente pequeño y a la precisión con la que pueden manejarse, por ejemplo, mediante un brazo robótico. Si la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta se forma mediante puntas de pipeta, dichas puntas de pipeta también tienen que fijarse a las pipetas para cumplir su función de pipetear la suspensión incluida en el envase. En esta realización, dichas puntas de pipeta son preferentemente puntas de pipeta desechables en las que se aspira dicha suspensión y desde las que se vuelve a dosificar. Dicha una punta de pipeta puede utilizarse varias veces antes de desecharse y sustituirse. A menudo, pero no necesariamente, dichas puntas de pipeta se fabrican de plástico. En la técnica generalmente se conocen puntas de pipeta desechables.

Una “disposición lineal” significa que las pipetas o puntas de pipeta se disponen en una fila, preferentemente en una línea recta. La disposición comprende un soporte al que se fijan las correspondientes pipetas. Preferentemente, el soporte también se adapta para manipular y mover la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta en todas las dimensiones, es decir, sobre un eje x, y y z. Preferentemente, dicho soporte es un brazo robótico que se adapta de preferencia para facilitar el aspirado de la suspensión desde el envase y su dosificación en recipientes.

Como se ha mencionado anteriormente, la invención brinda la oportunidad de conseguir un alto rendimiento de muestras analíticas y resultados rápidos mediante la paralelización. Por lo tanto, es preferible que la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta comprenda al menos una determinada cantidad de pipetas o puntas de pipeta, preferentemente al menos cuatro, más preferentemente al menos ocho, más preferentemente ocho pipetas o puntas de pipeta.

Las “partículas de unión para el aislamiento de material biológico” son una fase sólida sobre la que puede inmovilizarse el material biológico. Las partículas pueden comprender diferentes materiales y formas. Por ejemplo, partículas tales como perlas o lana con un diámetro en el intervalo de nanómetros, micrometros o milímetros pueden ser adecuadas para vincular material biológico. “Material biológico”, en el sentido de la invención, comprende todas las clases de moléculas biológicas, por ejemplo, proteínas o ácidos nucleicos, pero también otras moléculas que se producen en la naturaleza o que son derivados o análogos o variantes sintéticos de las mismas. Además, la expresión “material biológico” comprende virus y células eucariotas y procariotas. Frecuentemente dichas células o virus se vinculan a dichas partículas de unión mediante biomoléculas, especialmente proteínas, que están presentes en su correspondiente membrana celular o cápside. Con el fin de vincular material biológico, suele ser ventajoso modificar la superficie de dichas partículas de unión recubriéndolas con biomoléculas con una afinidad específica o no específica al material biológico que se vaya a vincular. Como ejemplo, dicho recubrimiento puede comprender estreptavidina, que se vincula específicamente a la biotina. Esta última a menudo se une químicamente a biomoléculas con el fin de vincularlas a superficies que comprenden estreptavidina tales como la superficie de partículas de unión respectivamente modificadas. Con el mismo fin, pueden explotarse interacciones entre marcadores de histidina y níquel o entre anticuerpos y sus antígenos o epítomos. En el contexto de ácidos nucleicos como material biológico a vincular, pueden utilizarse ventajosamente las denominadas sondas de captura. Estas sondas de captura son ácidos nucleicos en sí mismos, en su mayoría oligonucleótidos, a menudo con una longitud de entre aproximadamente 15 y 25 nucleótidos, que se vinculan a secuencias de ácido nucleico esencialmente complementarias mediante apareamiento de bases Watson-Crick. Los métodos que comprenden partículas de unión recubiertas con aglutinantes específicos tienen la ventaja de que puede aislarse un material biológico específico, tal como una proteína o un ácido nucleico específico, mientras otras proteínas o ácidos nucleicos no se vinculan. Esto puede contribuir al aislamiento de dicho material biológico específico con fines analíticos. El experto entiende que hay una variedad de interacciones entre el material biológico y los recubrimientos específicos de partículas de unión que pueden utilizarse con esta invención. Los métodos de recubrimiento de dichas partículas de unión se describen en la técnica anterior.

Particularmente interesante para los fines de extracción de ácido nucleico es su adsorción a una superficie de vidrio, aunque son posibles otras superficies. En los últimos años se han propuesto muchos procedimientos para aislar ácidos nucleicos de su entorno natural mediante el uso de su comportamiento vinculante a superficies de vidrio. Si el objetivo son ácidos nucleicos no modificados, se prefiere una vinculación directa de los ácidos nucleicos a un material con una superficie de sílice porque, entre otros motivos, los ácidos nucleicos no tienen que modificarse, e incluso pueden vincularse ácidos nucleicos nativos. Estos procesos se describen con detalle en diversos documentos, por ejemplo, en Vogelstein B. et al., Proc. Natl. Acad. USA 76 (1979).

En el sentido de la invención, los términos “aislamiento”, “purificación” o “extracción” de material biológico se refieren a lo siguiente: Antes de que pueda analizarse material biológico como ácidos nucleicos en un ensayo diagnóstico, por ejemplo, mediante amplificación, generalmente tiene que purificarse, aislarse o extraerse de muestras biológicas que contengan mezclas complejas de diferentes componentes. Frecuentemente, para las primeras etapas, se utilizan procesos que permiten el enriquecimiento del material. Para liberar el contenido de las células o partículas virales, pueden tratarse con enzimas o con productos químicos para disolver, degradar o desnaturalizar las paredes

celulares o partículas virales. Este proceso se denomina habitualmente lisis. La solución resultante que contiene dicho material lisado se denomina lisado. Un problema que suele surgir durante la lisis es que otras enzimas que degradan el componente de interés, por ejemplo, desoxirribonucleasas o ribonucleasas que degradan los ácidos nucleicos, entran en contacto con el componente de interés durante el procedimiento de la lisis. Estas enzimas degradantes también pueden estar presentes fuera de las células o pueden estar separadas en el espacio en distintos compartimentos celulares antes de la lisis. Mientras se produce la lisis, el componente de interés se expone a dichas enzimas degradantes. Otros componentes liberados durante este proceso pueden ser, por ejemplo, endotoxinas pertenecientes a la familia de los lipopolisacáridos que son tóxicas para las células y pueden causar problemas para los productos que se pretenden utilizar en terapia humana o animal.

Existe una variedad de medios para abordar el problema anteriormente mencionado. Es habitual utilizar agentes caotrópicos tales como tiocianato de guanidina o detergentes aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos cuando se pretende liberar ácidos nucleicos. También es una ventaja utilizar proteasas que degradan rápidamente las enzimas o proteínas no deseadas descritas anteriormente. Sin embargo, esto puede ocasionar otro problema ya que dichas sustancias o enzimas pueden interferir con reactivos o componentes en etapas posteriores.

Las enzimas que pueden utilizarse ventajosamente en dichas lisis o procesos de preparación de muestras mencionados anteriormente son enzimas que escinden los enlaces amida en sustratos proteicos y que se clasifican como proteasas o (indistintamente) peptidasas. Especialmente ventajosa para el uso en los procesos de lisis o de preparación de muestras mencionados anteriormente es la enzima esperasa, una proteasa robusta que conserva su actividad tanto a una alcalinidad elevada como a temperaturas elevadas (EP 1 201 753).

En las etapas de preparación de muestras después de la etapa de lisis, el componente de interés se enriquece más, preferentemente mediante el uso de las partículas de unión incluidas en el envase de suspensión de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, un procedimiento para recubrir ácidos nucleicos conlleva la vinculación selectiva de ácidos nucleicos a superficies de vidrio de partículas de unión en soluciones de sales caotrópicas y separar los ácidos nucleicos de contaminantes tales como agarosa, proteínas o residuo celular. Para separar las partículas de vidrio de los contaminantes, bien pueden centrifugarse las partículas o se escurren los fluidos en filtros de fibra de vidrio. El uso de partículas magnéticas para inmovilizar ácidos nucleicos después de la precipitación añadiendo sal y etanol es más ventajosa y se describe, por ejemplo, en Alderton R. P. et al., S., Anal. Biochem. 201 (1992) 166-169 y PCT GB 91/00212. En el mercado también hay disponible vidrio poroso magnético que contiene partículas magnéticas en una matriz de vidrio particular porosa con una capa que contiene estreptavidina. Este producto puede utilizarse para aislar materiales biológicos, por ejemplo, proteínas o ácidos nucleicos, si se modifican en una etapa de preparación compleja para que se vinculen de forma covalente a la biotina. Los absorbentes particulares magnetizables resultaron ser muy eficientes y adecuados para la preparación de muestras automáticas. Para este fin se utilizan pigmentos ferrimagnéticos y ferromagnéticos, así como superparamagnéticos.

Un aspecto preferido de la invención es el envase de suspensión descrito anteriormente, en el que dichas partículas de unión comprenden partículas de unión de ácido nucleico. Más preferentemente, comprenden partículas de vidrio magnéticas. Aún más preferentemente, comprenden partículas de vidrio magnéticas con una superficie de vidrio inalterada. También preferentemente, comprenden partículas de vidrio magnéticas producidas por el método sol-gel. Más preferentemente, comprenden partículas de vidrio magnéticas producidas por el método sol-gel y con una superficie de vidrio inalterada. En una realización preferida, dichas partículas de unión son partículas de unión de ácido nucleico, preferentemente partículas magnéticas y/o partículas de vidrio. En una realización más preferida, dichas partículas de unión son partículas de vidrio magnéticas, producidas preferentemente por el método sol-gel y/o con una superficie de vidrio inalterada.

Las partículas magnéticas más preferidas y los métodos que las utilizan son los descritos en el documento WO 01/37291. En resumen, estas partículas de vidrio magnéticas son una dispersión sólida de pequeños núcleos magnéticos en vidrio. Además son comparativamente pequeñas y esencialmente esféricas. El contenido fino no magnético de una composición de las partículas de vidrio magnéticas es muy reducido debido al método de su preparación. Esto tiene el efecto de que las suspensiones de este vidrio magnético se sedimentan lentamente y, por tanto, pueden utilizarse ventajosamente para procesos en biología molecular que pueden automatizarse.

Se entiende que un "vidrio" de acuerdo con la presente invención es un material esencialmente amorfo que contiene sílica. El vidrio puede contener otros materiales tales como, por ejemplo, B_2O_3 (0-30 %), Al_2O_3 (0 - 20 %), CaO (0 - 20 %), BaO (0 - 10 %), K_2O (0 - 20 %), Na_2O (0 - 20 %), MgO (0 - 18 %), Pb_2O_3 (0 - 15 %). El vidrio también puede contener un porcentaje menor (0 - 5 %) de una serie de otros óxidos tales como Mn_2O_3 , TiO_2 , As_2O_3 , Fe_2O_3 , CuO , CoO , etc.

Especialmente, se prefieren vidrios que se forman utilizando el proceso gel-sol descrito en el documento WO 96/41811 y que después se secan y comprimen.

Particularmente útil para el aislamiento del ácido nucleico en el contexto de la invención es el método de acuerdo con R. Boom et al. (J Clin Microbiol. 28 (1990), 495-503).

Después de la purificación o el aislamiento de los ácidos nucleicos que incluyen potencialmente un ácido nucleico diana específico procedente de sus entornos naturales, pueden detectarse los ácidos nucleicos o el ácido nucleico diana específico.

Opcionalmente, antes de la detección, pueden amplificarse mediante técnicas tales como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, descrita por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 4.683.202). La PCR generalmente emplea dos o más cebadores oligonucleótidos que se unen a un molde de ácido nucleico seleccionado (por ejemplo, ADN o ARN).

Las reacciones de amplificación de ácido nucleico aparte de la PCR comprenden la Reacción en Cadena de la Ligasa (LCR; Wu D. Y. and Wallace R. B., Genomics 4 (1989) 560-69; and Barany F., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991) 189-193); la Reacción en Cadena de la Ligasa Polimerasa (Barany F., PCR Methods and Applic. 1 (1991) 5-16); Gap-LCR (WO 90/01069); Reacción de la Cadena Reparadora (EP 0439182 A2), 3SR (Kwoh D. Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86 (1989) 1173-1177; Guatelli J.C., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 1874-1878; WO 92/08808), y NASBA (US 5,130,238). Además, están la amplificación por desplazamiento de hebra (SDA), la amplificación mediada por transcripción (TMA), y la amplificación Q β (para una revisión véase, por ejemplo, Whelen A. C. and Persing D. H., Annu. Rev. Microbiol. 50 (1996) 349-373; Abramson R. D. and Myers T. W., Curr Opin Biotechnol 4 (1993) 41-47).

El experto en el campo conoce métodos de detección de ácido nucleico adecuados, que se describen en libros de texto típicos como Sambrook J. et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Muelle Harbor Laboratory Press, Cold Muelle Harbor, New York, 1989 y Ausubel F. et al.: Current Protocols in Molecular Biology 1987, J. Wiley and Sons, NY. También puede haber otras etapas de purificación antes de llevarse a cabo la detección del ácido nucleico como, por ejemplo, una etapa de precipitación. Los métodos de detección pueden incluir, sin limitación, la unión o el intercalado de colorantes específicos como bromuro de etidio que se intercala en el ADN de doble cadena y cambia su fluorescencia después: El ácido nucleico purificado también puede separarse mediante métodos electroforéticos opcionalmente después de una digestión de restricción y visualizarse después. También hay ensayos basados en sondas que explotan la hibridación de oligonucleótidos a secuencias específicas y la posterior detección del híbrido. También es posible secuenciar el ácido nucleico después de etapas adicionales conocidas para el experto en el campo. Una polimerasa de ácido nucleico que depende de un molde es la ADN polimerasa ZO5 y mutaciones de la misma. Otras polimerasas de ácido nucleico que dependen de un molde comprenden, por ejemplo, la polimerasa Taq y la polimerasa Tth.

En una realización preferida de la invención, el envase de suspensión descrito antes comprende además uno o varios elementos seleccionados del grupo de:

- aberturas de llenado para llenar la suspensión de partículas de unión en el envase una lámina retirable que sella la tapa.

Aunque rellenar el envase es posible sin abandonar el alcance de la invención, el envase de suspensión de acuerdo con la invención es preferentemente desechable, es decir, se utiliza hasta que no hay más suspensión en su interior, y después se descarta. Esto presenta la ventaja de que no puede introducirse contaminación mediante el rellenado el envase.

Para el llenado principal del envase con la suspensión de partículas de unión para el aislamiento de material biológico, es preferible que las aberturas de llenado estén presentes en la tapa. Dichas aberturas de llenado pueden tener una forma geométrica. Preferentemente, las aberturas de llenado son más anchas que las aberturas para una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta. En una realización preferida, las aberturas de llenado solamente se utilizan una vez para llenar el envase, y después se sellan. Preferentemente, permanecen selladas hasta que se descarta el envase. También preferentemente se sellan de manera estéril. Pueden utilizarse diferentes materiales para sellar dichas aberturas de llenado, por ejemplo, plásticos, metal u otros. Preferentemente, las aberturas de llenado se sellan con una lámina estéril.

También en relación con la evitación de contaminación, un aspecto preferido de la invención es el envase de suspensión descrito anteriormente, en el que dicha tapa tiene aberturas, cubriendo dichas aberturas un tabique penetrable. En esta realización, se combinan las ventajas de las aberturas y de un tabique penetrable. Las aberturas por sí solas, por ejemplo, tienen la ventaja de permitir que las pipetas o las puntas de pipeta atraviesen una tapa cerrada de otro modo excluyendo al mismo tiempo las fuentes de contaminación en gran parte, especialmente en la realización preferida cuando dichas aberturas no son mucho mayores en diámetro que lo necesario para permitir que pasen las pipetas o puntas de pipeta. Además, pueden introducirse fácilmente en una tapa, proporcionando la tapa una barrera estable entre el interior y el exterior del envase. Por otra parte, el tabique es capaz de sellar esencialmente cualquier abertura tal como la ranura del envase de acuerdo con la invención. Dado que un tabique como el utilizado en la invención está fabricado básicamente de material flexible tal como, por ejemplo, caucho u

otros materiales adecuados, solamente se crean aberturas en un tabique cuando la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta penetra dicho tabique, mientras que después de dicha penetración las aberturas creadas básicamente se cierran otra vez. En conjunto, una tapa que comprende aberturas proporciona una barrera estable encima del envase de acuerdo con la invención permitiendo al mismo tiempo que la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta se introduzca en el envase, mientras que un tabique adicional contribuye a un riesgo de contaminación reducido sellando esencialmente dichas aberturas en la tapa, pero siendo penetrable para dichas pipetas o puntas de pipeta. Preferentemente, dicho tabique se fija encima o debajo de dichas aberturas y las sella antes, y preferentemente también después, de la introducción de las disposiciones lineales de las pipetas o puntas de pipeta. En otra realización preferida, la tapa que comprende aberturas consiste en dos capas de un material rígido tal como, preferentemente, plástico, y un tabique interpuesto entre dichas capas de un material rígido, sellando así dichas aberturas. El tabique se fabrica preferentemente de caucho o un material parecido al caucho, de forma que cierre básicamente el orificio después de que las pipetas o puntas de pipeta se quiten de las aberturas y, por tanto, del tabique. "Cerrar básicamente" en este contexto significa que el tabique penetrado sigue siendo preferentemente adecuado para evitar la introducción de contaminación. Preferentemente, es hermético a presión atmosférica.

Dado que es importante proporcionar el envase de suspensión de acuerdo con la invención para evitar la contaminación lo máximo posible, es preferible que comprenda una lámina retirable que selle la tapa. Dicha lámina se quita preferentemente antes del primer uso del envase con el fin de permitir que la disposición lineal de las pipetas o puntas de pipeta se introduzca en el envase y, por tanto, la suspensión. Preferentemente, la lámina se descarta después. Como alternativa, dicha lámina puede permanecer encima o debajo de la tapa si es penetrable para la disposición lineal de pipetas o puntas de pipeta.

En el contexto del embalaje del envase de suspensión, por ejemplo, para transportarlo y entregárselo a su usuario, puede proporcionarse en un embalaje hermético estéril y libre de materiales biológicos, mientras que también pueden ser adecuados otros materiales de embalaje. Preferentemente, dicho embalaje permite al experto introducir el envase en un sistema automatizado tal como un aparato sin que entre en contacto físico con la suspensión de partículas de unión dentro del envase.

Otro aspecto preferido de la invención es el envase de suspensión descrito anteriormente, en el que dicho envase se adapta para contener un volumen de al menos 100 ml, preferentemente entre 100 y 500 ml, más preferentemente entre 150 y 300 ml.

Especialmente cuando se apunta hacia soluciones de alto rendimiento automatizadas con paralelización de preparación de muestras y reacciones analíticas, es preferible utilizar un envase de suspensión con una cantidad comparativamente grande de suspensión de partículas de unión. Dicho envase puede utilizarse para proporcionar una suspensión de partículas de unión para un gran número de experimentos antes de tener que descartarse y, finalmente, reemplazarse. Es preferible no reemplazar un envase con mucha frecuencia ya que, por ejemplo, abrir y cerrar un aparato habitualmente introduce un riesgo de contaminación.

Utilizar un envase con un volumen comparativamente grande según se ha descrito anteriormente incluye el reto de que solamente deberían quedar sin utilizar pequeños residuos de volumen en el envase a pesar de la gran superficie interna. El envase de acuerdo con la invención soluciona este problema mediante la ranura alargada en conjunto con las aberturas y/o la tapa penetrable descritas anteriormente.

Asimismo, la invención soluciona el problema de verter y, por tanto, perder la suspensión cuando se agita el envase a través de la tapa incluida en el envase de acuerdo con la invención. Esto también es un problema que sucede con más frecuencia al utilizar envases con un volumen mayor.

Para la agitación, el envase de suspensión se coloca preferentemente sobre un agitador. En la técnica se conocen agitadores de laboratorio que pueden realizar una variedad de movimientos adecuados para volver a suspender partículas de unión potencialmente sedimentadas. Con el fin de evitar una conexión estable entre el envase y el agitador durante la agitación, un aspecto preferido de la invención es el envase de suspensión descrito anteriormente, en el que dicho envase comprende uno o varios cierres para fijar reversiblemente el envase a un agitador. Dichos cierres pueden sujetarse al envase de suspensión durante o después de su producción.

Un envase de acuerdo con la invención puede fabricarse de diferentes materiales. Si, por ejemplo, el envase se fabrica de plástico, su proceso de producción incluye preferentemente moldeado por inyección, de forma que dichos cierres pueden introducirse durante las etapas de producción. El envase se fabrica preferentemente de polipropileno. En un método de producción útil en el contexto de la presente invención, el envase se fabrica en un procedimiento de dos etapas. Al principio, la parte inferior del envase, es decir, la bandeja que después incluye la suspensión, se fabrica por medio de un proceso de moldeado por inyección de un componente que utiliza polipropileno y una herramienta de moldeado adecuada. En otra etapa, la tapa se fabrica a partir de dos componentes, en la que en primer lugar se fabrica la forma básica de polipropileno mediante moldeado por inyección y, después, el material que forma un tabique (por ejemplo, caucho) se añade a la tapa y se combina con la misma.

Con respecto a llenar el envase con la suspensión de partículas de unión, se prefiere elaborar la suspensión pesando primero el material sólido y añadiendo una cantidad predefinida a un envase adecuado que ya es preferentemente el envase de acuerdo con la invención, y añadiendo después un volumen predefinido del correspondiente matriz líquido. De esta forma, pueden proporcionarse cantidades prácticamente iguales de líquido y partículas y, por tanto, suspensiones prácticamente uniformes en diferentes envases. Además, añadir las partículas antes del líquido en primer lugar tiene la ventaja de que se evita la aglutinación, lo que es más probable que ocurra si las partículas se añaden al líquido. Preparar la solución en el envase de la invención en lugar de crear previamente la suspensión y después transferirla como tal al envase presenta otra ventaja más: En caso de que la suspensión se añada como tal, hay que mantenerla homogénea, por ejemplo, agitando, antes y/o mientras se transfiere al envase, con el fin de proporcionar suspensiones prácticamente uniformes en diferentes envases. Esto se puede evitar si el llenado se realiza añadiendo primero las partículas de unión como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente, el agitador comprende elementos tales como muescas o rebajes correspondientes a los cierres presentes sobre el envase con el fin de permitir una fijación estable. Preferentemente, dicha fijación puede volver a abrirse. Dado que el envase de acuerdo con la invención es preferentemente desechable, es ventajoso si puede quitarse del agitador después de vaciarse, para que pueda reemplazarse por un nuevo envase de suspensión llenado con una suspensión de partículas de unión.

En otro aspecto preferido de la invención la huella del envase de suspensión descrito anteriormente tiene forma ovalada. Esta forma facilita conseguir una distribución homogénea de partículas cuando el envase se agita. Además, dicha huella de forma ovalada facilita la recogida de volúmenes de suspensión residuales y también partículas de unión potencialmente sedimentadas en la ranura alargada en el fondo del envase. Pueden emplearse otras formas geométricas que sirven para estos fines, tales como, por ejemplo, una huella de forma esencialmente redonda. La combinación de una huella como la descrita anteriormente con dicha ranura alargada y dicha tapa es particularmente ventajosa para proporcionar una distribución homogénea de partículas de unión.

Otro aspecto preferido de la invención es un método de pipeteo de una suspensión de partículas de unión para el aislamiento de material biológico, comprendiendo dicho método las etapas automatizadas de:

a. agitar un envase (1) que contiene dicha suspensión de partículas de unión, comprendiendo dicho envase paredes internas (2) que forman una ranura (3) alargada en el fondo de dicho envase, comprendiendo dicho envase además una tapa (4) que tiene aberturas (5) y/o que es penetrable para una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta

b. introducir en dicha suspensión dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta a través de dichas aberturas y/o tapa penetrable

c. aspirar al menos una parte de dicha suspensión con una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta y liberar, en recipientes múltiples, la suspensión aspirada o parte de la misma.

En el contexto de dicho método, es preferible que la agitación se detenga antes de la etapa b. De esta forma, la disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta tiene un acceso mejor a la suspensión, y mover las partes del envase no puede dañarlas. Como alternativa, las aberturas en la tapa del envase son suficientemente anchas para permitir el pipeteo a través de la tapa durante la agitación, con lo cual los bordes de la abertura no tocan la disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta.

Al aspirar la suspensión, es preferible que se aspire suficiente suspensión a la vez para permitir un pipeteo múltiple en diversos recipientes de reacción. Preferentemente, cada pipeta o punta de pipeta libera la suspensión aspirada en múltiples partes y, por tanto, casos de pipeteo. Esta realización contribuye a la paralelización del método.

Un aspecto preferido de la invención es el método descrito anteriormente, en el que en la etapa c. dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta libera simultáneamente dicha suspensión en dichos recipientes múltiples. Esto significa que todas las pipetas o puntas de pipeta pertenecientes a dicha disposición lineal liberan la suspensión aspirada o parte de la misma al mismo tiempo. De esta forma, por ejemplo, pueden llenarse múltiples pocillos de una placa multipocillo o de pocillos profundos con suspensión al mismo tiempo.

En otra realización preferida, la invención se refiere al método descrito anteriormente, en el que en la etapa c. dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta libera individualmente dicha suspensión en dichos recipientes múltiples mediante la manipulación independiente de una o varias de dichas múltiples pipetas o puntas de pipeta de dicha disposición lineal.

De esta forma, por ejemplo, solamente pueden llenarse pocillos seleccionados de una placa multipocillo o de pocillos profundos con suspensión al mismo tiempo. Una unidad de control puede controlar dicho pipeteo de forma coordinada. Una unidad de control puede comprender software para garantizar que los diferentes componentes de un sistema analítico funcionan e interactúan correctamente y al ritmo correcto, por ejemplo, moviendo componentes tales como las pipetas o puntas de pipeta pertenecientes a dicha disposición lineal de forma coordinada. La unidad

de control también puede comprender un procesador que ejecuta un sistema operativo en tiempo real (SOTR), que es un sistema operativo multitarea concebido para aplicaciones en tiempo real. Dicho de otro modo, el procesador del sistema es capaz de gestionar restricciones en tiempo real, es decir, plazos operativos desde el caso a la respuesta del sistema independientemente de la carga del sistema. Controla en tiempo real que diferentes unidades dentro del sistema operen y respondan correctamente de acuerdo con instrucciones determinadas.

La invención también proporciona un correspondiente sistema analítico. Por lo tanto, otro aspecto preferido es un sistema analítico para proporcionar partículas de unión para el aislamiento de material biológico, comprendiendo dicho sistema analítico:

- una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta
- un envase que contiene una suspensión de partículas de unión para vincular dicho material biológico, comprendiendo dicho envase una cavidad alargada en el fondo, comprendiendo dicho envase además una tapa, teniendo dicha tapa aberturas y/o siendo penetrable para dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta
- un agitador para agitar dicho envase y suspender dichas partículas de unión.

En dicho sistema analítico, los componentes interactúan de un modo como el descrito anteriormente para el envase y el método de acuerdo con la invención.

Otro aspecto preferido de la invención es el sistema analítico descrito anteriormente, en el que el sistema también comprende una pluralidad de recipientes para recibir dicha suspensión de partículas de unión desde dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta.

Es preferible que dichas múltiples pipetas o puntas de pipeta liberen la suspensión aspirada en recipientes múltiples en lugar de un único recipiente, con el fin de facilitar la paralelización del suministro de suspensión de partículas de unión. Estos recipientes múltiples pueden comprender, por ejemplo, reactivos de ensayo y/o diferentes muestras de fuentes distintas, mientras que todos los recipientes hacen uso de la misma suspensión de partículas de unión para el aislamiento del material biológico que se va a analizar.

En este contexto, es preferible que dicha disposición lineal de pipetas o puntas de pipeta comprenda al menos una determinada cantidad de pipetas o puntas de pipeta, preferentemente al menos cuatro, más preferentemente al menos ocho, más preferentemente ocho pipetas o puntas de pipeta.

Otro aspecto preferido de la invención es el sistema analítico descrito anteriormente, comprendiendo dicho sistema además un puesto de separación para el aislamiento de dicho material biológico con dichas partículas de unión.

Un “puesto de separación” es un dispositivo o un componente de un sistema analítico que permite el aislamiento de las partículas de unión del otro material presente en la muestra de fluido. Dicho puesto de separación puede comprender, por ejemplo, pero no está limitado a, una centrífuga, una rejilla con tubos de filtrado, un imán, u otros componentes adecuados. En una realización preferida de la invención, el puesto de separación comprende uno o varios imanes. Preferentemente, se utilizan uno o varios imanes para la separación de partículas magnéticas, preferentemente partículas de vidrio magnéticas. Si, por ejemplo, la muestra de fluido y las partículas de unión se combinan juntas en los pocillos de una placa multipocillo, uno o varios imanes incluidos en el puesto de separación pueden, por ejemplo, ponerse en contacto con la propia muestra de fluido introduciendo los imanes en los pocillos, o dicho uno o varios imanes pueden aproximarse a las paredes externas de los pocillos con el fin de atraer las partículas magnéticas y, posteriormente, separarlas del líquido circundante.

En una realización preferida, el puesto de separación comprende una placa que comprende recipientes con una abertura en la superficie superior de la placa multipocillo y un fondo cerrado. Los recipientes comprenden una parte superior, una parte central y una parte inferior, en las que la parte superior se une a la superficie superior de la placa multipocillo y preferentemente comprende dos lados más largos y dos lados más cortos. La parte central tiene preferentemente una sección transversal sustancialmente rectangular con dos lados más largos, en la que dichos recipientes se alinean preferentemente en filas. Un espacio continuo se coloca preferentemente entre dos filas próximas para contactar selectivamente con al menos un imán montado sobre una fijación con las paredes laterales en al menos dos posiciones en Z. Preferentemente, el puesto de separación también comprende un puesto de separación magnético que comprende al menos una fijación. La fijación comprende preferentemente al menos un imán que genera un campo magnético. Preferentemente hay un mecanismo móvil que mueve verticalmente dicha al menos una fijación que comprende al menos un imán al menos entre una primera y segunda posiciones con respecto a los recipientes de la placa multipocillo. Preferentemente, dichas al menos dos posiciones en Z de los recipientes comprenden las paredes laterales y la parte inferior de dichos recipientes. El campo magnético de dicho al menos un imán atrae preferentemente las partículas magnéticas a una superficie interna del recipiente próximo a dicho al menos un imán cuando dicho al menos un imán está en dicha primera posición. El efecto de dicho campo magnético es menor cuando dicho al menos un imán está en dicha segunda posición que cuando dicho al menos un imán está en dicha primera posición. Preferentemente, la fijación que comprende al menos un imán comprende un

bastidor. El puesto de separación comprende preferentemente un bastidor para recibir la placa multipocillo, y pinzas de enganche para sujetar la placa multipocillo. Preferentemente, el puesto de separación comprende dos tipos de imanes. Una segunda realización preferida comprende un muelle que ejerce una presión sobre el bastidor que comprende los imanes de forma que los imanes se presionan contra los recipientes de la placa multipocillo. Los primeros imanes se montan y disponen preferentemente para interactuar con recipientes de una placa multipocillo para ejercer un campo magnético sobre un gran volumen de líquido que comprende partículas magnéticas contenidas en dichos recipientes. Dichos segundos imanes se montan y disponen preferentemente para interactuar con recipientes de una placa multipocillo para ejercer un campo magnético sobre un pequeño volumen de líquido que comprende partículas magnéticas contenidas en dichos recipientes. Dichos primer y segundo imanes pueden cambiarse a diferentes posiciones en Z.

Otro aspecto preferido más de la invención es el sistema analítico descrito anteriormente, comprendiendo dicho sistema además uno o varios elementos seleccionados del grupo que consiste en:

- un módulo de reacción que contiene los componentes de una reacción química y/o bioquímica
- un módulo de detección para detectar señales provocadas por un analito
- un módulo de almacenamiento para reactivos y/o productos desechables.

Un “módulo de reacción” es un módulo en el que se produce una reacción tal como una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o hibridación de anticuerpos para el análisis de la muestra o un analito específico en su interior. Por ejemplo, puede comprender una variedad de recipientes como tubos o placas. Los límites externos de dichos recipientes son químicamente inertes para que no interfieran con la reacción analítica que se produce en su interior. Si el material que se va a analizar son ácidos nucleicos, hay varios métodos aplicables en este contexto, siendo un método muy importante la Reacción en Cadena de la Polimerasa mencionada anteriormente.

Un “módulo de detección” es un módulo en el que se efectúa la detección de una señal, preferentemente la señal provocada por un analito o un control. Un módulo de detección puede ser, por ejemplo, una unidad de detección óptica para detectar el resultado o el efecto del procedimiento de análisis. Una unidad de detección óptica puede comprender una fuente de luz, por ejemplo, una lámpara de xenón, productos ópticos tales como espejos, lentes, filtros ópticos, fibras ópticas para guiar y filtrar la luz, uno o varios canales de referencia, o una cámara de dispositivo de transferencia de carga.

Un “módulo de almacenamiento” almacena los reactivos necesarios para provocar una reacción química o biológica importante para el análisis de la muestra en cuestión. También puede contener otros componentes útiles para el método de la invención, por ejemplo, productos desechables tales como puntas de pipeta o recipientes para utilizarlos como recipientes de reacción dentro del módulo de reacción.

Preferentemente, el sistema analítico de acuerdo con la invención comprende además una unidad de control para controlar los componentes del sistema.

Dicha una unidad de control se describe anteriormente en el contexto del método de acuerdo con la invención.

Se entenderá que las realizaciones preferidas descritas para el envase de suspensión también se aplican al método y al sistema analítico de acuerdo con la invención.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Vista en perspectiva de un envase de suspensión con tapa desde arriba.

Figura 2: Vista en perspectiva de un envase de suspensión sin tapa desde arriba.

Figura 3: Vista en sección de un envase de suspensión sin tapa.

Figura 4: Vista en perspectiva de un envase de suspensión desde abajo.

Figura 5: Vista en perspectiva de un envase de suspensión colocado sobre un dispositivo agitador.

Figura 6a-c: Una multipipeta que interactúa con el envase de suspensión.

Descripción detallada de las figuras

En la Figura 1 se representa un ejemplo de un envase (1) de suspensión de acuerdo con la invención como se ve desde arriba en un ángulo. En esta realización, el envase comprende un bastidor (7) que incorpora el depósito (8) que contiene la suspensión de partículas de unión (que no se muestra). El bastidor también comprende rebajes (9)

para colocar el envase dentro de un dispositivo tales como un agitador que comprende muescas que se ajustan en dichos rebajes. Asimismo, el bastidor comprende muescas (11) para fijar el envase. El depósito comprende una prominencia (12) en su pared externa que también puede servir para la fijación o el manejo del envase de suspensión.

5 También se muestran paredes inclinadas (2) que, sobre la superficie interna del depósito, forman una ranura (3) alargada en el fondo del envase. Dicha hendidura, representada como una línea de puntos, se encuentra en una línea recta debajo de, y paralela a, las aberturas (5) en la tapa (4) del envase, comprendiendo dichas aberturas un tabique (10) penetrable a través del cual pueden introducirse pipetas o puntas de pipeta en la suspensión en el depósito.

10 La abertura de llenado (6) sirve para el llenado principal del envase con la suspensión de partículas de unión, pero después se sella preferentemente y no se utiliza para la recuperación de la suspensión en esta realización.

La esquina aplanada (18) proporciona a la casete una polaridad horizontal, de forma que, por ejemplo, una abrazadera puede reconocer en qué orientación debería introducirse el envase en un dispositivo o, por ejemplo, colocarse sobre un agitador.

15 La Figura 2 es una vista en perspectiva de un envase de suspensión sin tapa desde arriba. Aunque la tapa forma parte del envase de suspensión de acuerdo con la invención, esta representación muestra el envase sin una tapa por motivos de claridad. El bastidor (7) comprende un borde externo (13) y un borde interno (14), en los que el borde interno sirve de apoyo para soportar la tapa (que no se muestra).

20 Esta vista en sección en la Figura 3 representa el interior del envase que sujeta la suspensión de partículas de unión (15). Las partículas de unión (16) en esta representación se distribuyen homogéneamente dentro del matriz fluido. A medida que se retiran partes de la suspensión del envase, el resto de la suspensión se recoge en la ranura (3) alargada formada por las paredes internas inclinadas (2), de forma que la suspensión restante pueda retirarse cuantitativamente del envase mediante una disposición lineal de pipetas o puntas de pipeta.

25 La perspectiva en la Figura 4 muestra el envase con el bastidor (7), el depósito (8), los rebajes (9), muescas (11) y prominencias (12) descritas anteriormente. Desde esta perspectiva aparece más visible una muesca en cruz (17), en la que una de las barras se dispone debajo de, y paralela a, la hendidura interna (3). La muesca en cruz es útil, por ejemplo, para montar el envase sobre un dispositivo tal como un agitador.

30 La Figura 5 es una vista en perspectiva de un envase colocado sobre un agitador (19). Puede verse que las prominencias laterales (12) sirven para fijar el envase sobre dicho agitador mediante la interacción con una estructura de agarre sobre el agitador (20). Dependiendo de los respectivos movimientos del agitador, puede ser importante que el envase esté bien fijado. Las muescas (9) y (17), visibles en la Figura 1 o 4, respectivamente, también pueden ser útiles para fijar el envase sobre el agitador.

35 La Figura 6 representa la interacción del envase de suspensión con una multipipeta (21) que comprende agujas de pipeteado (22). En 6a, las agujas se sitúan fuera del envase en un estado vacío. En 6b, las agujas se introducen en el envase a través de las aberturas de la tapa que comprenden un tabique, y en 6c, la pipeta que comprende las agujas se baja hasta que las agujas llegan a la ranura (3) alargada en el fondo del envase. En esta realización se muestra que dicha hendidura se adapta a la interacción con la multipipeta representada, de forma que la suspensión puede retirarse de forma eficiente.

40

REIVINDICACIONES

1. Un envase (1) de suspensión, que comprende

- 5 • una suspensión (15) de partículas de unión (16) para el aislamiento de material biológico
- paredes internas (2) que forman una ranura (3) alargada en el fondo de dicho envase (1), configurándose dicha ranura (3) alargada para recoger volumen residual de dicha suspensión (15) y facilitar la retirada completa de dicha suspensión (15) desde el envase (1) con una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta

10 caracterizado por

- una tapa (4) que tiene aberturas (5) cubiertas por un tabique (10) penetrable, colocándose dichas aberturas (5) encima de, y paralelas a, dicha ranura (3) alargada, en la que dichas aberturas (5) y dicha ranura (3) alargada se configuran para la introducción en una línea vertical recta de dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta en el envase (1) para la retirada de dicha suspensión (15) desde dicha ranura (3) alargada.

2. El envase (1) de suspensión de la reivindicación 1, en el que dichas paredes internas (2) se inclinan en un ángulo una con respecto a la otra y forman así dicha ranura (3) alargada.

3. El envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas partículas de unión (16) comprenden partículas de unión de ácido nucleico.

4. El envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas partículas de unión (16) comprenden partículas de vidrio magnéticas.

5. El envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que también comprende uno o varios elementos seleccionados del grupo de:

- aberturas (6) de llenado para llenar la suspensión (15) de partículas de unión (16) en el envase (1)
- una lámina retirable que sella la tapa (4).

6. El envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho envase (1) se adapta para contener un volumen de al menos 100 ml.

7. El envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho envase (1) comprende uno o varios cierres para fijar reversiblemente el envase (1) a un agitador.

8. El envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la huella de dicho envase (1) tiene forma ovalada.

9. Un método de pipeteo de una suspensión (15) de partículas de unión (16) para el aislamiento de material biológico, comprendiendo dicho método las etapas automatizadas de:

- a. agitar un envase (1) que contiene dicha suspensión (15) de partículas de unión (16)
- b. introducir en dicha suspensión (15) dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta a través de aberturas (5) del envase (1) en una línea vertical recta
- c. aspirar al menos una parte de dicha suspensión (15) con dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta y liberar en recipientes múltiples, la suspensión aspirada (15) o una parte de la misma,

caracterizado por que dicho envase (1) es un envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. El método de la reivindicación 9, en el que en la etapa c. dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta libera simultáneamente dicha suspensión (15) en dichos recipientes múltiples.

11. El método de la reivindicación 10, en el que en la etapa c. dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta libera individualmente dicha suspensión (15) en dichos recipientes múltiples mediante la manipulación independiente de una o varias de dichas múltiples pipetas o puntas de pipeta de dicha disposición lineal.

12. Sistema analítico para proporcionar partículas de unión (16) para el aislamiento de material biológico, comprendiendo dicho sistema analítico:

- una disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta
- un envase (1) que contiene una suspensión (15) de partículas de unión (16) para el aislamiento de dicho material biológico, siendo dicho envase (1) un envase (1) de suspensión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8
- un agitador para agitar dicho envase (1) y suspender dichas partículas de unión (16).

13. El sistema analítico de la reivindicación 12, en el que el sistema también comprende una pluralidad de recipientes para recibir dicha suspensión (15) de partículas de unión (16) desde dicha disposición lineal de múltiples pipetas o puntas de pipeta.

5 14. El sistema analítico de cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, comprendiendo dicho sistema además un módulo de separación para el aislamiento de dicho material biológico con dichas partículas de unión (16).

15. El sistema analítico de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, comprendiendo dicho sistema además uno o varios elementos seleccionados del grupo que consiste en:

10

- un módulo de reacción que contiene los componentes de una reacción química y/o bioquímica
- un módulo de detección para detectar señales provocadas por un analito
- un módulo de almacenamiento para reactivos y/o productos desechables
- una unidad de control para controlar los componentes del sistema.

15

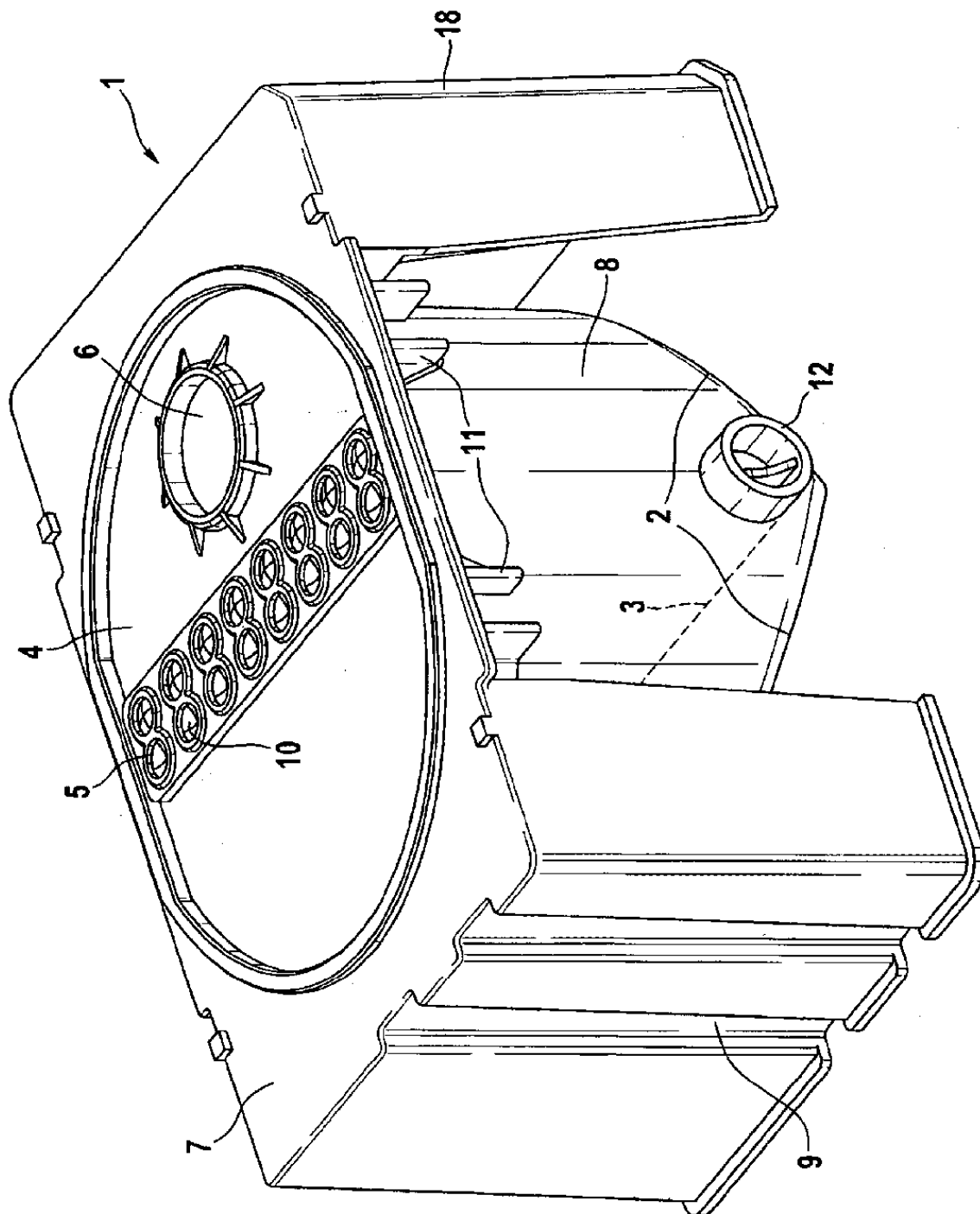


Fig. 1

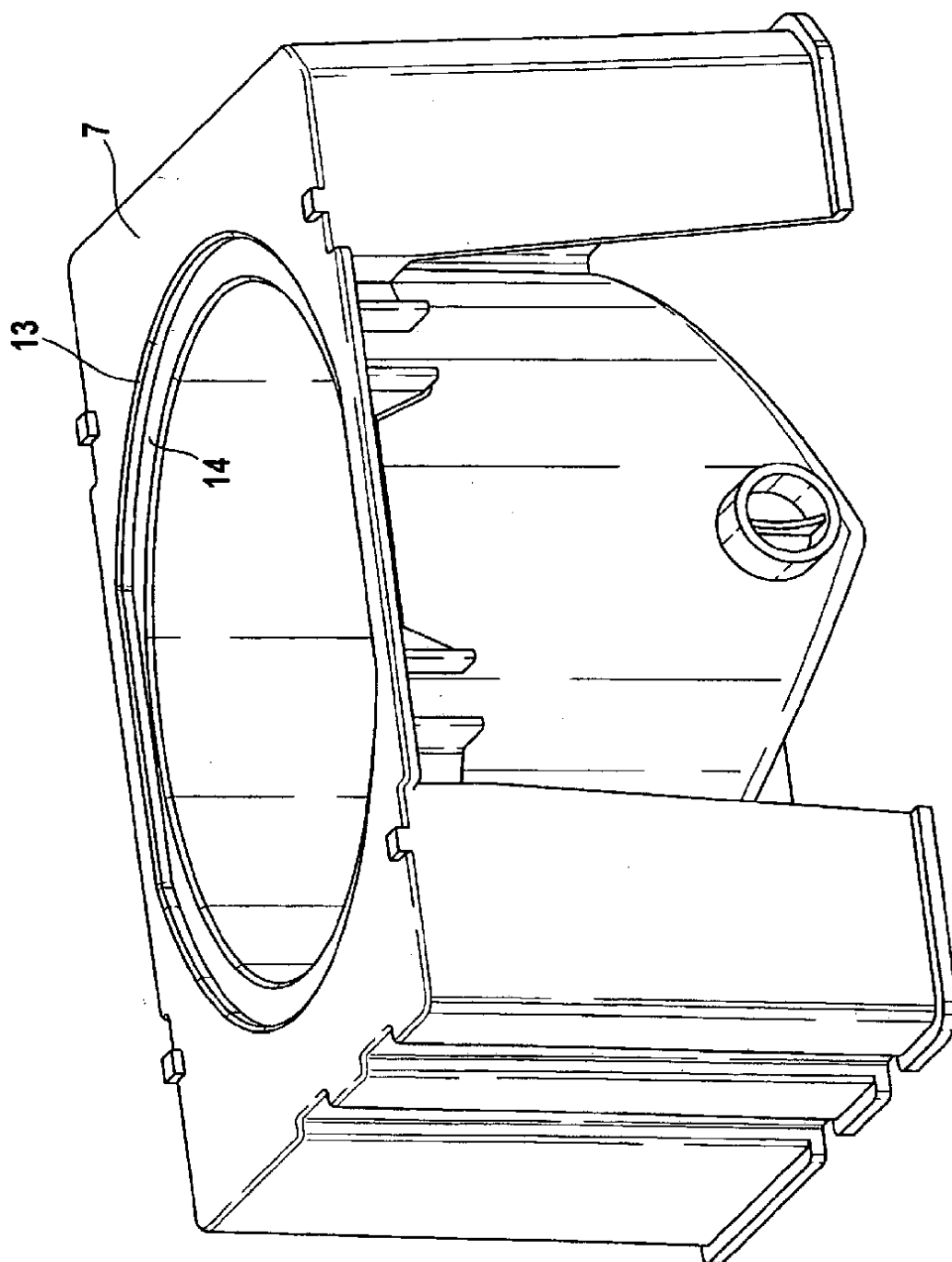


Fig. 2

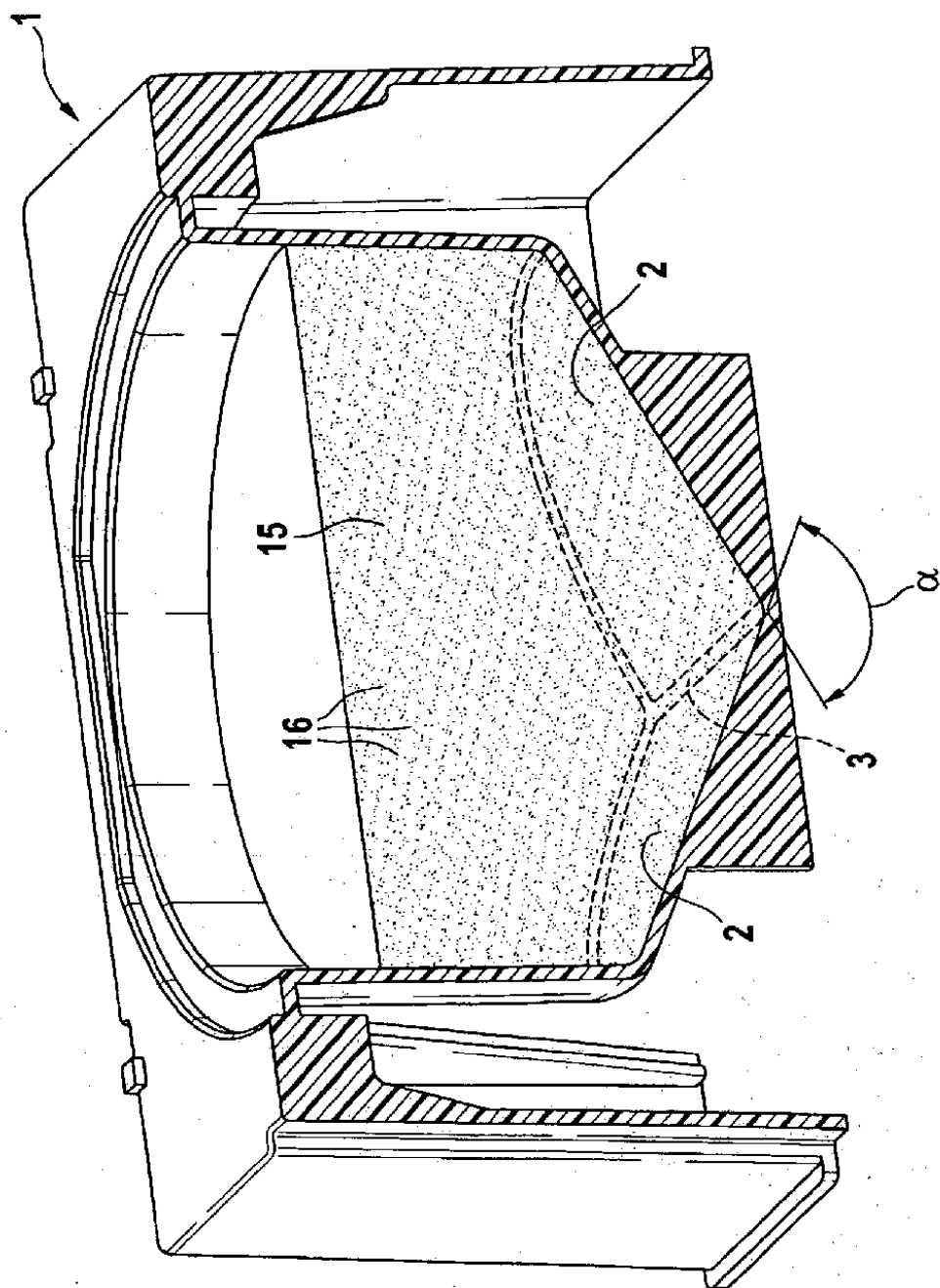


Fig. 3

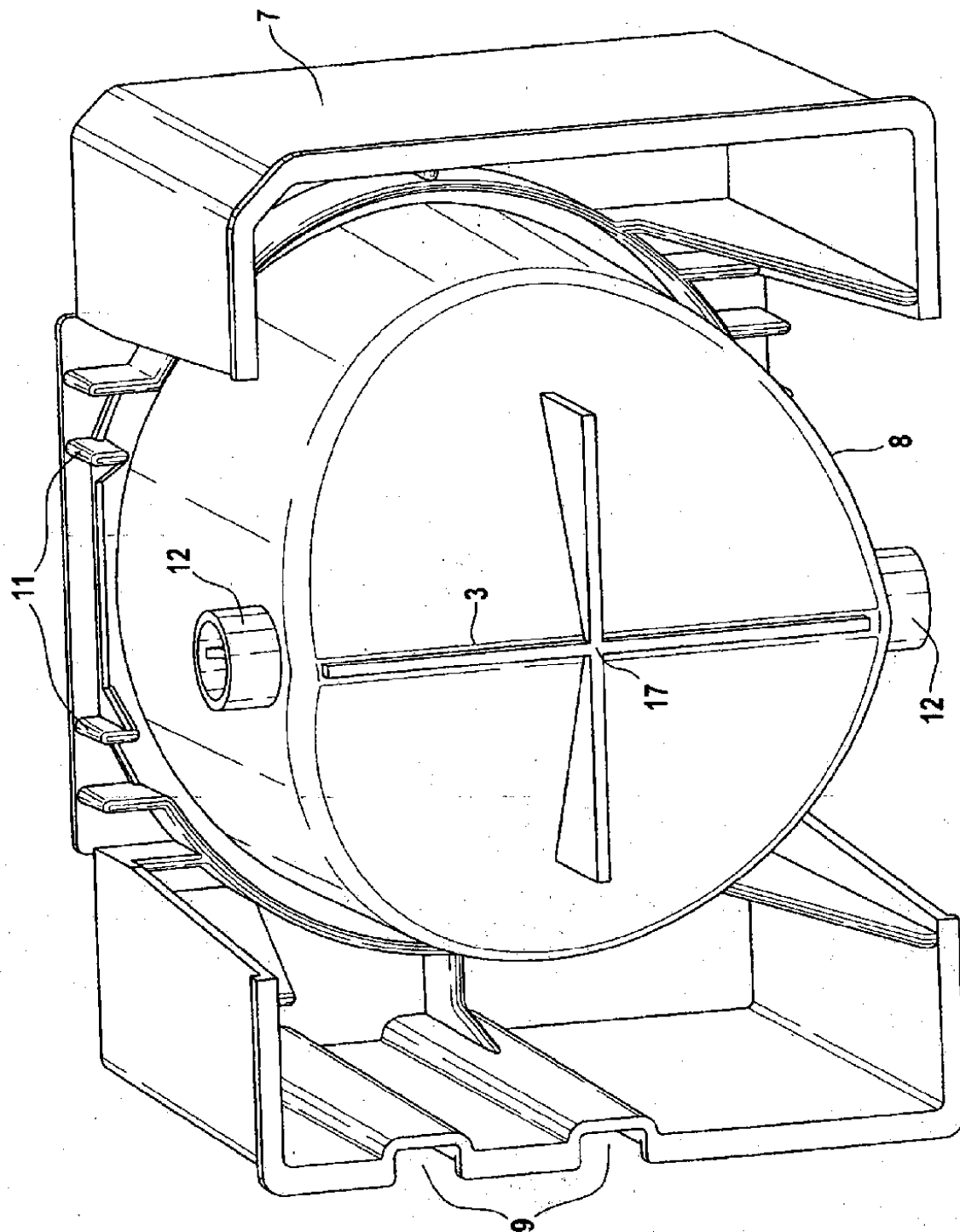


Fig. 4

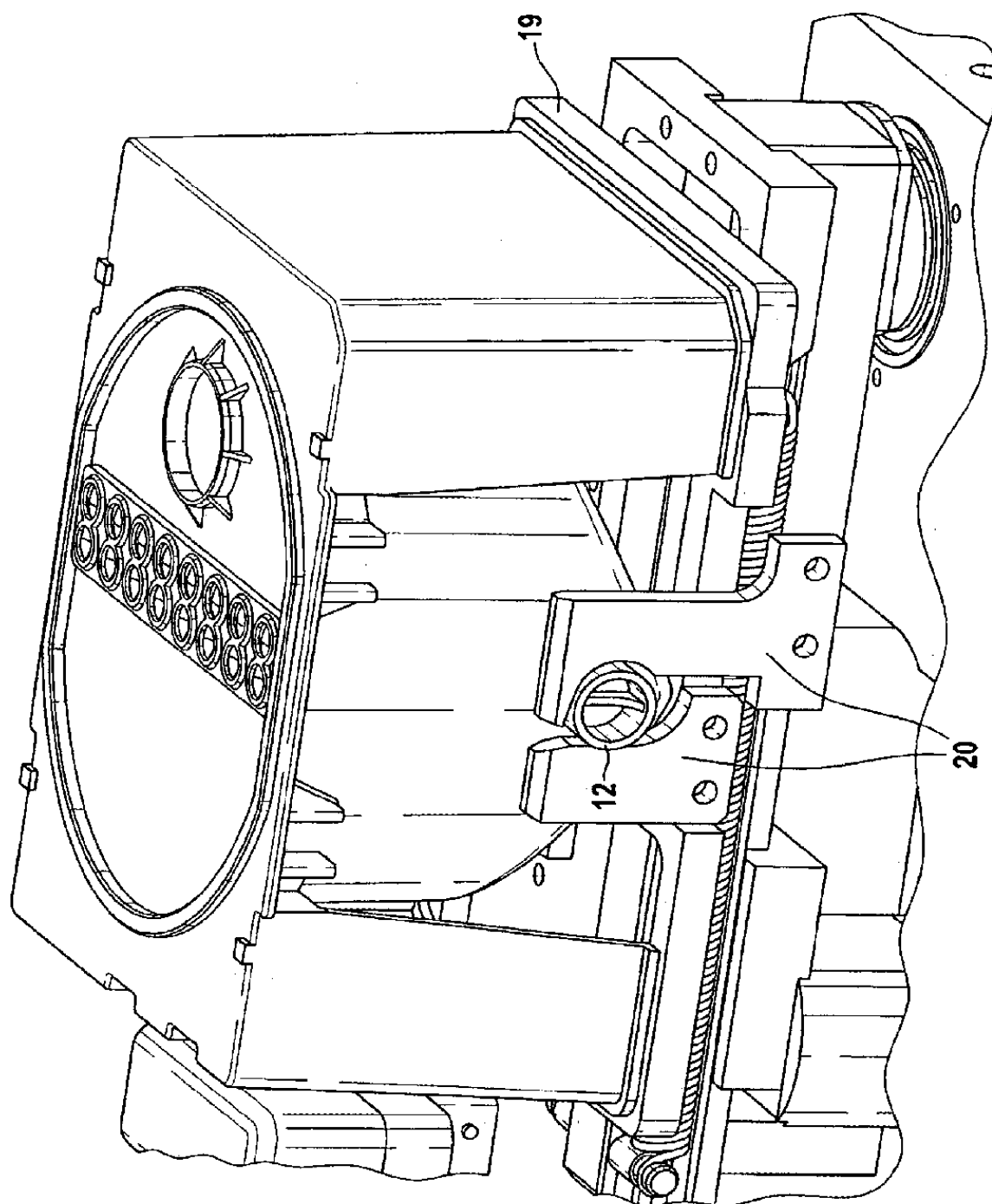
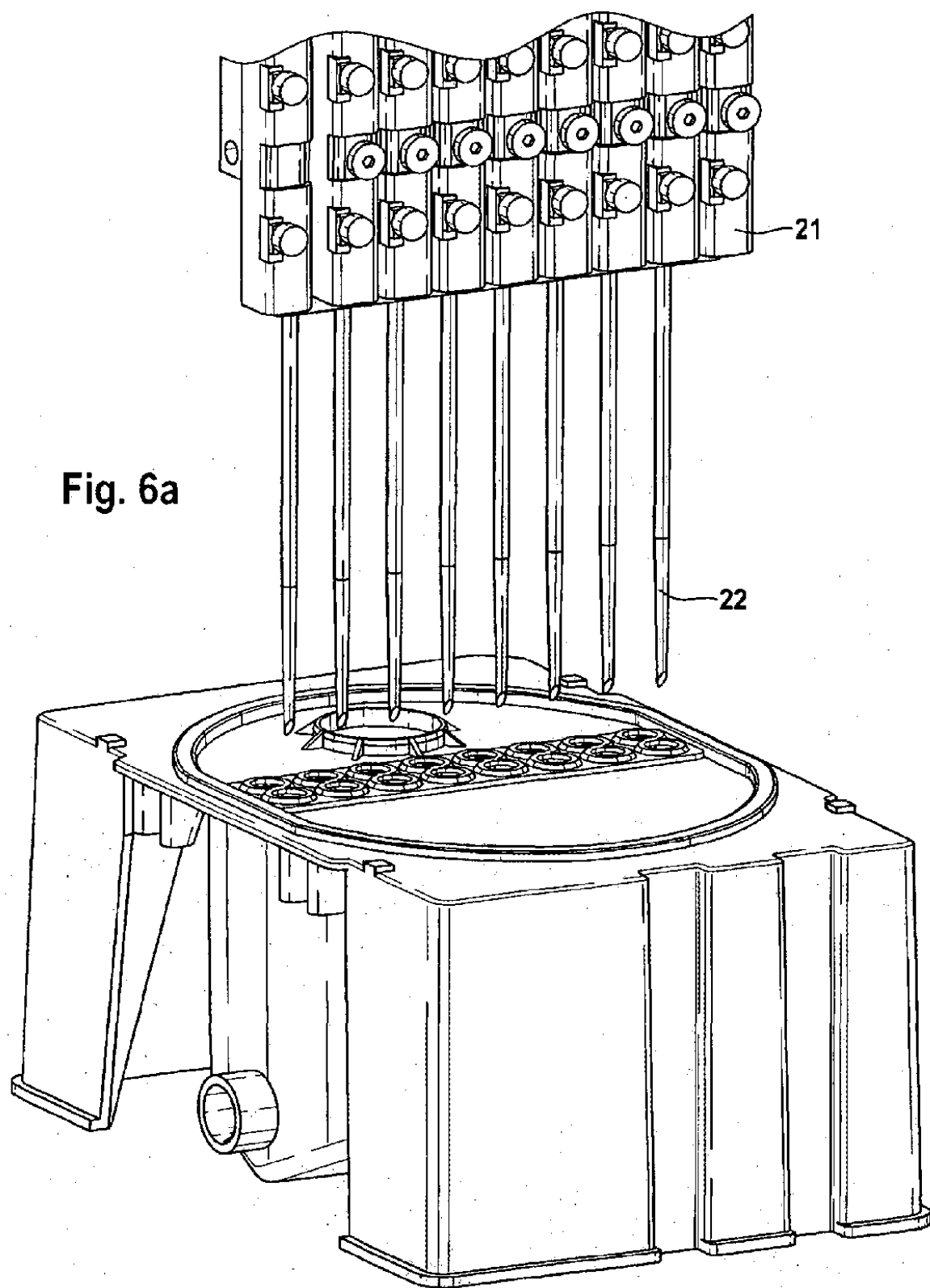
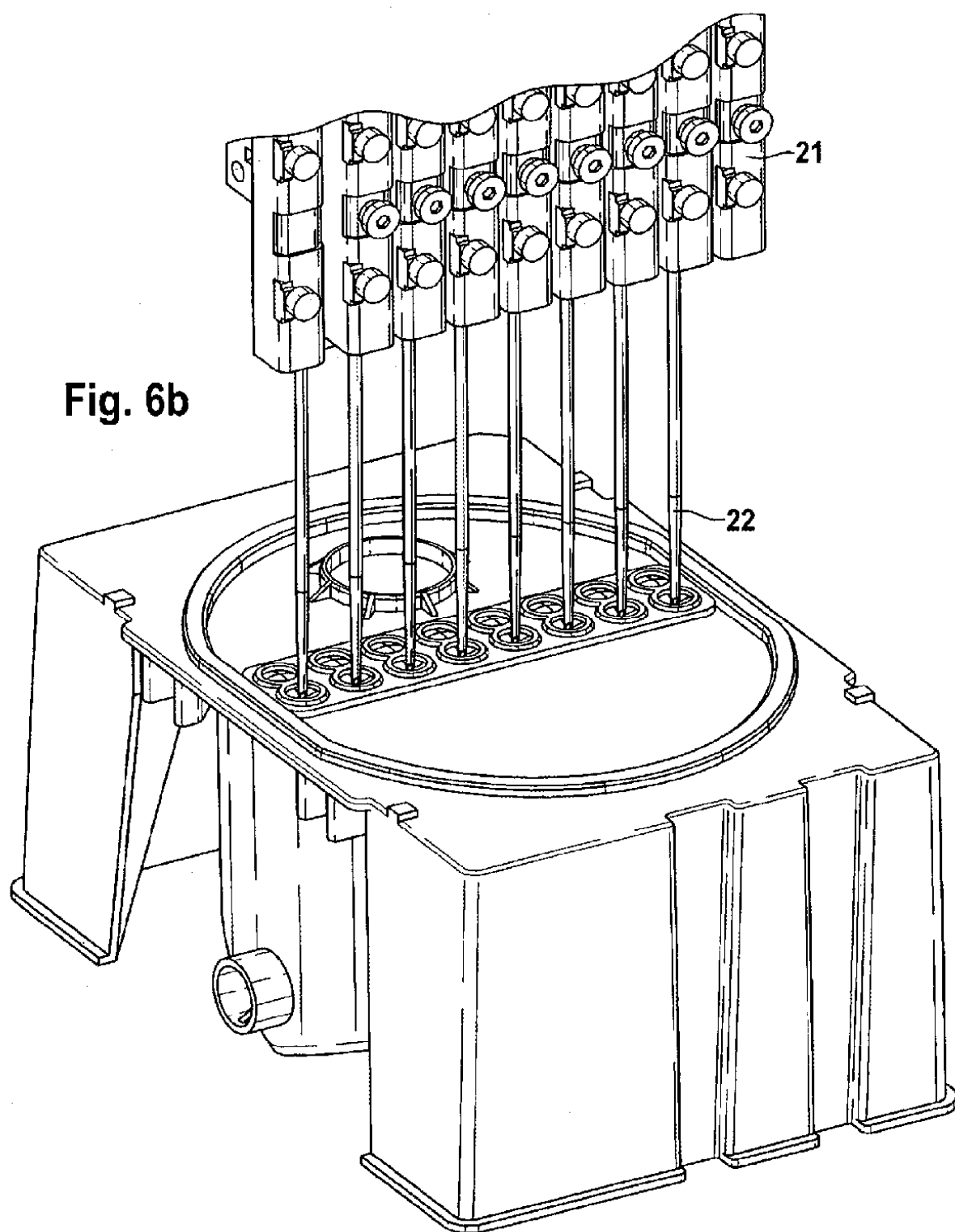


Fig. 5





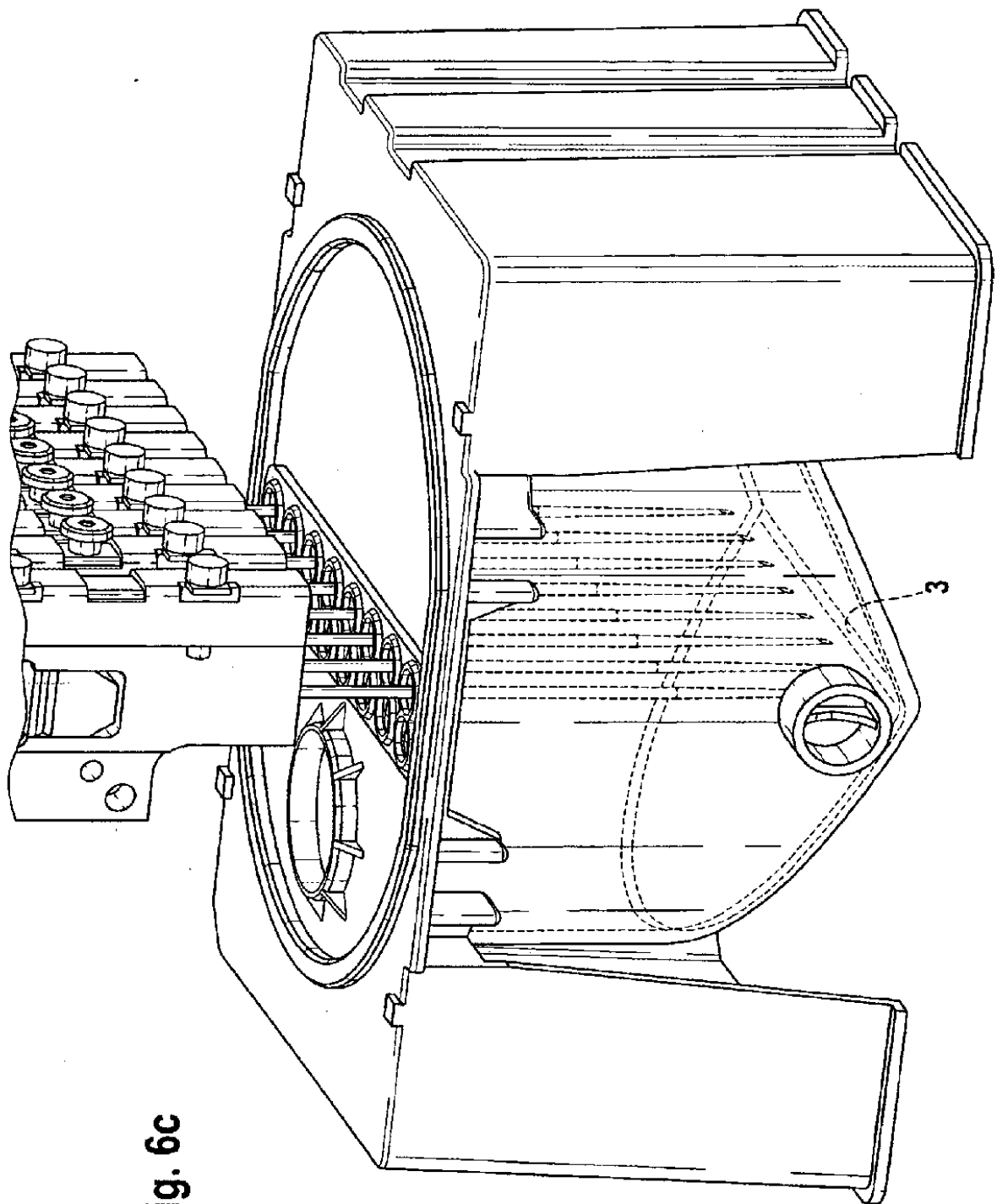


Fig. 6c