

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 118**

51 Int. Cl.:

B03C 1/28 (2006.01)

B03C 1/032 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2008 PCT/US2008/052903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08097896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2008 E 08728915 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2109504**

54 Título: **Un sistema con una matriz magnética para manipular partículas magnéticas en una muestra, y métodos que usan la matriz magnética**

30 Prioridad:

08.02.2007 US 704138

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

18.07.2017

73 Titular/es:

**BIOKIT S.A. (100.0%)
CAN MALE S/N
08186 LLICA D'AMUNT (BARCELONA), ES**

72 Inventor/es:

**GARCIA GROS, LUIS MIGUEL;
TALMER, MARK;
SCHROEDER, GERHARDT P.;
DOMÈNECH, JOSE SERRA y
DAHLSTROM, PAUL C.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 118 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

Un sistema con una matriz magnética para manipular partículas magnéticas en una muestra, y métodos que usan la matriz magnética

Campo de la Invención

- 5 La presente invención está relacionada con un sistema analizador de instrumentos clínicos y en concreto con una estación de lavado de partículas magnéticas.

Antecedentes de la Invención

10 La separación, el aislamiento, y la concentración son pasos de proceso habituales para un análisis químico. A menudo, estos pasos se realizan para eliminar sustancias interferentes de modo que se pueda realizar un análisis químico posterior. Esta etapa de separación se puede realizar de varias maneras incluyendo extracción con disolventes, evaporación de disolventes, e intercambio con resina. La separación magnética, otra técnica para eliminar sustancias interferentes, es un proceso de separación, aislamiento, y concentración en el que la sustancia que se está buscando se fija o se une a partículas magnéticas. Las partículas magnéticas ofrecen ventajas de manipulación incluidas velocidad, conveniencia, y baja entrada de energía. El uso de partículas magnéticas es especialmente apropiado para manipular muestras de pequeño volumen.

15 Las técnicas de separación por partículas magnéticas anteriores han implicado el movimiento de una sustancia de muestra a través de una serie de imanes. Esta técnica, aunque efectiva, es engorrosa y está sujeta a fallos mecánicos. Además, dado que durante el proceso de separación las muestras se están moviendo a través de una serie de imanes, es difícil controlar el ambiente que rodea a las muestras, ya que dichas muestras no se pueden encerrar por completo. Por lo tanto, sería deseable eliminar la serie de imanes y proporcionar una técnica de separación magnética en la que las muestras no se tengan que hacer pasar a través de varios imanes para completar el proceso de separación.

20 La patente US5827478, que se considera que es la técnica anterior más cercana, describe un analizador para inmunoensayos automático con un conjunto de imán dividido (Figura 5) de dos parejas de imanes que están espaciadas horizontalmente y también desalineadas en la dirección vertical. Al desalinearse verticalmente las parejas de imanes, las partículas paramagnéticas procedentes de las porciones superior e inferior de la cubeta se reúnen y se concentran eventualmente formando una pastilla a lo largo del centro de la pareja de imanes inferior.

25 La Patente EP 0806665 A1 también se refiere a inmunoensayos quimioluminiscentes y busca enfocar o localizar partículas magnetizables durante la separación y el lavado, para mejorar la generación de señal en ensayos utilizando separación magnética.

Resumen de la Invención

30 Por consiguiente, la presente invención proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 para manipular partículas magnéticas en un vial para muestras.

35 La matriz de imanes comprende un primer imán que tiene una superficie horizontal superior, estando situado un polo norte del primer imán de manera que mira hacia el vial situado en el elemento de alojamiento, un separador que tiene una superficie horizontal superior, estando situado el separador sobre la superficie horizontal superior del primer imán, un segundo imán que tiene una superficie horizontal superior, estando situado el segundo imán sobre la superficie horizontal superior del separador, estando situado un polo norte del segundo imán de manera que mira hacia el vial, un tercer imán situado sobre la superficie horizontal superior del segundo imán, estando situado un polo sur del tercer imán de manera que mira hacia el vial, donde, dicha matriz de imanes genera un campo magnético para manipular las partículas magnéticas existentes en el vial.

40 En una realización el separador está fabricado de cualquiera de los siguientes materiales: aluminio, fibra de carbono, polímeros, otros materiales no-magnéticos, y combinaciones de los mismos. En una realización, la matriz de imanes está en una posición fija. En otra realización, la matriz de imanes tiene permitido el movimiento. En algunas realizaciones, la matriz de imanes comprende un material que incluye neodimio-hierro-boro (Nd-Fe-B), conocido típicamente como neodimio, samario-cobalto (Sm-Co), alnico, o ferrita dura (cerámica). En una realización, el sistema comprende además cualquiera de los siguientes: un detector de humedad, un regulador de humedad, un apéndice empujado por muelle, una cámara para viales con regulación de humedad, un regulador de temperatura, una pipeta aspiradora, o una pipeta inyectora. En algunas realizaciones, la humedad y/o la temperatura están reguladas. En algunas realizaciones, la proporción de las matrices de imanes a los elementos para alojamiento de viales es de 1:1. En ciertas realizaciones, la superficie horizontal de los imanes primero y segundo es mayor que la superficie vertical de esos imanes. En algunas realizaciones, los polos sur de los imanes primero y segundo miran hacia el vial y el polo norte del tercer imán mira hacia el vial.

55 También describimos un módulo de lavado magnético para lavar partículas magnéticas contenidas en un vial, que comprende una o más pipetas, uno o más imanes, un elemento de alojamiento, y un detector de humedad para

determinar la humedad en el módulo de lavado magnético.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para moderar la agregación de partículas magnéticas en un ensayo de diagnóstico que comprende proporcionar un módulo de lavado magnético que comprende una matriz magnética como se ha definido anteriormente y que comprende además una o más pipetas y una cámara para viales; introducir un vial que contiene partículas magnéticas en la cámara para viales del módulo de lavado magnético; y moderar la humedad en la cámara para viales para proporcionar una humedad relativa predeterminada. En una realización, la humedad se regula controlando el caudal de inyección de fluido en el interior del vial. En otra realización, la humedad se regula controlando el caudal de aspiración. En otra realización el módulo de lavado magnético comprende además un detector de humedad.
- Otra realización está relacionada con un método para análisis luminométrico, en el cual un vial para muestras contiene una muestra del paciente y partículas magnéticas que se unen a las moléculas diana existentes en la muestra, comprendiendo transportar el vial para muestras hasta un módulo de lavado magnético, aplicar un campo magnético al vial para muestras que contiene los componentes diana y las partículas magnéticas a través de una pared del vial para muestras mediante la matriz magnética, inyectar un fluido de lavado en el vial para muestras y aspirarlo para lavar las partículas magnéticas, y transportar el vial para muestras desde el módulo de lavado magnético hasta un luminómetro.

Breve Descripción de los Dibujos

Estas realizaciones y otros aspectos de esta invención resultarán fácilmente evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada más adelante y de los dibujos adjuntos, los cuales tienen la intención de ilustrar la invención y no de limitarla, y en los cuales:

La Figura 1 es una vista en planta del sistema analizador de instrumentos clínicos de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

La Figura 2 es una vista en perspectiva del módulo de lavado magnético de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

La Figura 3 es una vista en perspectiva de un vial en el aparato para viales del módulo de lavado magnético de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

La Figura 4 es una representación del vial enclavado en la estación de lavado con imanes de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

La Figura 5 es una representación de una disposición de los imanes de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

La Figura 6 es una representación de otra disposición de los imanes de acuerdo con una realización alternativa (no reivindicada).

La Figura 7 es una representación de dos disposiciones de imanes de acuerdo con una realización alternativa (no reivindicada).

La Figura 8 es una representación de un vial en la estación de imanes durante un proceso de lavado magnético de acuerdo con una realización de ejemplo de la invención.

Las Figuras 9 y 10 son representaciones de pastillas de partículas magnéticas recogidas en el vial de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

Descripción

La presente invención se entenderá de forma más completa por medio de la siguiente descripción, la cual se debería leer en conjunto con los dibujos adjuntos. En esta descripción, números parecidos se refieren a elementos similares en diferentes realizaciones de la presente invención. Dentro de esta descripción, se explicará la invención reivindicada con respecto a realizaciones.

Las realizaciones de la invención están relacionadas con un sistema analizador de instrumentos clínicos para el análisis automático de muestras de pacientes. En una realización, el analizador se puede utilizar para analizar muestras de fluidos corporales, tales como, por ejemplo, sangre, plasma, suero sanguíneo, orina o líquido cefalorraquídeo. Realizaciones de la invención están relacionadas con un aparato y un método, por ejemplo, un método de inmunoensayo, para separar moléculas diana dentro de un campo magnético y para analizar a continuación esas moléculas diana con un luminómetro.

La Figura 1 es una vista en planta del sistema analizador de instrumentos clínicos de acuerdo con una realización de la presente invención. El sistema 20 analizador de instrumentos clínicos ilustrado contiene una o más estaciones o módulos para tratamiento y análisis de muestras de pacientes contenidas en un vial 46. El vial 46 puede ser una

cubeta, un tubo de ensayos, o cualquier otro receptáculo para contener una muestra. En una realización, el sistema 20 analizador de instrumentos clínicos incluye al menos los siguientes: un cargador 22 de viales, una estación de muestras (no mostrada), una estación de reactivo (no mostrada), un carrusel 28, un módulo 30 de lavado magnético, una pluralidad de pipetas 24, un luminómetro 32, un regulador de humedad (no mostrado), y un calentador o regulador de temperatura (no mostrado) para incubar el vial 46 para muestras.

En una realización, el cargador 22 de viales tiene capacidad para una pluralidad de viales 46. El cargador 22 de viales puede, por ejemplo, cargar viales 46 en el carrusel 28 como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. presentada simultáneamente con la presente y titulada "Aparato y Métodos para Dispensar Portamuestras" (Nº de Expediente del Agente de Propiedad Industrial INL-098). En algunas realizaciones, el cargador 22 de viales comprende un carrusel cargador de viales giratorio con ranuras verticales para sujetar pilas de viales 46. Los viales 46 se apilan dentro de una funda y la funda se puede insertar en el interior del cargador 22 de viales. El cargador 22 de viales expulsa viales 46 de la funda y los carga en el carrusel 28.

Con referencia continuada a la Figura 1, el carrusel 28, en una realización, soporta una pluralidad de viales 46, y los distribuye a diferentes estaciones o módulos del sistema 20 analizador de instrumentos clínicos. El carrusel 28 de ejemplo gira por medio de un motor fijado a él y puede encarar cualquier estación de análisis de una pluralidad de ellas cercanas al carrusel 28. En una realización, un brazo de transferencia (no mostrado) mueve viales 46 desde el carrusel 28 hasta las diferentes estaciones de análisis del sistema 20 analizador de instrumentos clínicos.

La pluralidad de estaciones de análisis incluyen, por ejemplo, una estación de reactivo (no mostrada), un módulo 30 de lavado magnético, una estación de adición de muestras (no mostrada) y una estación de incubación (no mostrada). También pueden estar disponibles otras estaciones para procesar la muestra y la invención no está limitada a estas estaciones.

En la estación de adición de muestras se introduce una muestra en el interior del vial 46. A continuación, la estación de reactivo (no mostrada), en una realización, deposita los reactivos necesarios en el interior del vial 46 sobre el cual se realizará un análisis deseado.

En una realización, la estación de reactivo incluye una pluralidad de contenedores de reactivo. Los contenedores de reactivo pueden contener uno o más reactivos, los cuales se pueden inyectar desde el contenedor de reactivo en el interior del vial 46. Dependiendo del análisis que se vaya a realizar sobre la muestra y de qué molécula diana se vaya a analizar, la estación de reactivo puede proporcionar uno o más fluidos de aclarado, anticuerpos contra la sustancia de muestra, una sustancia marcadora que contiene luminógenos, y/o partículas portadoras que son magnetizables. En una realización, la sustancia marcadora se fija a anticuerpos específicos dirigidos a la molécula diana de la muestra. En algunas realizaciones, las partículas portadoras magnetizables (partículas magnéticas) están hechas de hierro o de cualquier otro material magnético o magnetizable. En ciertas realizaciones, las partículas magnetizables son paramagnéticas. Las partículas magnetizables pueden tener un tamaño de grano, por ejemplo, dentro del rango de aproximadamente 0,5-6,0 μm , por ejemplo, de 0,9-1,3 μm , de 2,6-3,0 μm ó de 4,5-5,0 μm , preferiblemente. En otra realización adicional, el exterior de las partículas magnetizables está recubierto con una capa de látex que contiene anticuerpos específicos contra la molécula diana. Los anticuerpos fijados a las partículas magnéticas y los anticuerpos fijados a la sustancia marcadora reconocen a las moléculas diana y se unen a ellas en una reacción inmunoquímica. Como resultado de esto, se forman complejos específicos de partículas magnéticas, marcadores, y moléculas diana. Estos complejos específicos se pueden examinar a continuación en el luminómetro.

El sistema 20 analizador de instrumentos clínicos de acuerdo con una realización de la invención incluye una pluralidad de pipetas 24 como se muestra en la Figura 1. En una realización, una o más pipetas 24 transfieren fluidos, incluidos por ejemplo, fluido de muestra, reactivos, agua, o un fluido de lavado entre, por ejemplo, los contenedores de reactivo y los viales 46, entre contenedores de muestras y los viales 46, entre un contenedor de fluido de lavado y los viales 46, o desde los viales 46 hasta un receptáculo de fluido de lavado para fluido de lavado usado.

Con referencia continuada a la Figura 1, el luminómetro 32 puede ser cualquier dispositivo que mide luminiscencia, por ejemplo la luminiscencia del marcador luminiscente en los complejos específicos. La intensidad de la luminiscencia sirve como una indicación de la presencia o ausencia de la molécula diana en la muestra de fluido. La radiación de luminiscencia pasa a través del vial 46 y puede ser detectada, por ejemplo, por un fotodetector existente en el luminómetro 32. Para no distorsionar los resultados de medida, los luminógenos libres que no están unidos a las moléculas de muestra se eliminan antes de la medida de luminiscencia. En una realización, los luminógenos no unidos se eliminan por medio de una serie de ciclos de lavado en la estación de lavado magnético como se describe más adelante. Una vez que se ha medido la luminiscencia para la muestra, se evalúa la intensidad de la luminiscencia teniendo en cuenta relaciones de calibración y medidas de calibración para la concentración de la molécula diana.

La Figura 2 es una vista en perspectiva del módulo 30 de lavado magnético de acuerdo con una realización de la presente invención. El módulo 30 de lavado magnético de ejemplo incluye lo siguiente: una base 38, una o más estaciones 35 de imanes, por ejemplo, ocho estaciones de imanes, y un aparato 41 para viales, que incluye uno o

más elementos 42 de alojamiento. De acuerdo con una realización de la invención, cada estación 35 de imanes comprende una matriz 34 de imanes, un portaimanes 36 y un apéndice 40 empujado por muelle. El número de estaciones 35 por módulo 30 de lavado magnético no está limitado al número ilustrado, sino que puede ser cualquier número. Por ejemplo, en el módulo 30 de lavado magnético se pueden colocar dos, tres, cuatro, cinco, seis, ocho o más estaciones 35 de imanes (no mostradas).

5

Con referencia continuada a la Figura 2, el portaimanes 36 de ejemplo soporta una matriz 34 de imanes. El portaimanes 36 de la estación 35 de imanes puede estar hecho de, por ejemplo, acero inoxidable, aluminio, otros metales, plásticos, o cerámicas. En una realización, el portaimanes 36 tiene forma de L con la matriz 34 de imanes fijada a superficie interior de la sección vertical de la L.

10 Con referencia continuada a la Figura 2, la base 38 de la estación 35 de imanes puede estar hecha de, por ejemplo, acero inoxidable, aluminio, otros metales, plásticos, o cerámicas. La estación 35 de imanes puede estar fijada de forma no permanente a la base 38 o la estación 35 magnética puede estar fijada a la base 38.

Con referencia continuada a la Figura 2, el apéndice 40 empujado por muelle puede estar fijado al portaimanes 36 en el extremo de la sección horizontal de la L por medio de un mecanismo de muelle (no mostrado). El mecanismo de muelle permite que el portaimanes 36 sujete firmemente un vial 46 contra la matriz 34 de imanes. En una realización, el apéndice 40 empujado por muelle está compuesto por plástico, pero su composición no está limitada a plástico y puede incluir cualquier polímero, cerámica, o metal. En otra realización, el apéndice 40 empujado por muelle está empujado hacia la matriz 34 de imanes. Cuando el vial 46 se introduce en el interior del soporte 35 de imanes, el apéndice 40 empujado por muelle se aleja de la matriz 34 de imanes para dar cabida al vial 46.

15

20 La Figura 3 es una vista en perspectiva de un vial 46 en el aparato 41 para viales del módulo 30 de lavado magnético de acuerdo con una realización de la presente invención. El aparato 41 para viales incluye un elemento 42 de alojamiento con chaflanes 47, una o más pipetas 44 aspiradores, una cubierta 48 del vial, uno o más separadores 50, una placa 52 inyectora, y una o más pipetas 54 inyectoras. El aparato 41 para viales está situado por encima de las estaciones 35 de imanes. El aparato 41 para viales de ejemplo recibe los viales 46 procedentes del carrusel 28 por medio de un brazo de transferencia (no mostrado).

25

Con referencia continuada a la Figura 3, en una realización, el elemento 42 de alojamiento sujeta a los viales 46 en su sitio mientras los viales 46 son procesados en la estación 30 de lavado magnético. El elemento 42 de alojamiento está dimensionado y conformado para que encaje en él un vial. Por ejemplo, el elemento 42 de alojamiento de viales puede ser de forma rectangular, cuadrada, circular, o semicircular con una entrada 45 para alojar al vial 46 de forma similar o parecida. El elemento 42 de alojamiento puede estar compuesto por, por ejemplo, plástico, cerámica o metal. El vial 46 puede ser guiado a su sitio en el elemento 42 de alojamiento por, por ejemplo, chaflanes 47, es decir, pequeños surcos o canales, en la entrada 45 del elemento 42 de alojamiento. Un brazo de transferencia (no mostrado) puede utilizar, por ejemplo, un sensor de proximidad para confirmar que ha entregado un vial 46 a cada elemento 42 de alojamiento que se puede utilizar. En una realización, el número de elementos 42 de alojamiento es tal que la proporción de viales 46 en un elemento 42 de alojamiento a estaciones 35 de imanes es de uno a uno.

30

35

Con referencia continuada a la Figura 3, cada vial 46 se puede colocar debajo de una pipeta 44 aspiradora y de una pipeta 54 inyectora. La pipeta 44 aspiradora, por ejemplo, transfiere gas, aire, y/o fluido sobrante o residual desde el vial 46. La pipeta 54 inyectora, por ejemplo, suministra solución de lavado líquida a los viales 46. En una realización, tanto la pipeta 44 aspiradora como la pipeta 54 inyectora pasan a través de la placa 52 inyectora hasta el vial 46. En una realización, las pipetas 44 aspiradoras y las pipetas 54 inyectoras ayudan a mantener húmedas las partículas magnéticas durante el proceso de lavado magnético. Una serie de lavados y aspiraciones, por ejemplo, depositan una fina capa de líquido sobre las partículas magnéticas que protege a las partículas magnéticas y a los complejos específicos impidiendo que se aglutinen y se sequen. En algunas realizaciones, un separador 50 con forma de placa está situado entre el elemento 42 de alojamiento y la placa 52 inyectora. El separador 50 con forma de placa y la placa 52 inyectora pueden estar compuestos por, por ejemplo, plástico, cerámica, o metal.

40

45

Volviendo a hacer referencia a la Figura 2, el aparato 41 para viales y las estaciones 35 de imanes situadas sobre la base 38 se pueden mover cada uno de ellos con respecto al otro para engranar el vial 46 en la estación 35 de imanes. En una realización, la base 38, incluida la matriz 34 magnética, está fija y el aparato 41 para viales se mueve, por ejemplo hacia abajo, hacia la base 38. En otra realización, el aparato 41 para viales está fijo y la base 38, incluida la matriz 34 magnética, se mueve, por ejemplo, hacia arriba hacia los viales 46 del aparato 41 para viales. La base 38 se puede mover, por ejemplo, entre una primera posición y una segunda posición, con respecto al aparato 41 para viales. La primera posición puede ser una posición en la cual la estación 35 de imanes y el aparato 41 para viales están separados por una distancia predeterminada. La segunda posición puede ser una posición en la cual la estación 35 de imanes se ha movido hacia el aparato 41 para viales lo suficiente para permitir que la estación 35 de imanes engrane con el vial 46 del aparato 41 para viales. En otra realización adicional, tanto el aparato 41 para viales como la base 38 se mueven.

50

55

La Figura 4 representa el vial 46 enclavado en la estación 35 de imanes de acuerdo con una realización de la presente invención. En la realización de ejemplo, cuando el vial 46 está enclavado en la estación 35 de imanes, la pared 73 del vial 46 cercana a la matriz 34 de imanes queda enrasada (es decir, situada en el mismo plano) con la

matriz 34 de imanes. Cuando el vial 46 engrana con la estación 35 de imanes, el vial 46 engrana con un muelle (no mostrado) contenido en el interior del apéndice 40 empujado por muelle y lo comprime empujando al apéndice 40 empujado por muelle para alejarlo de la matriz 34 de imanes. La tensión del muelle del apéndice 40 empujado por muelle sujeta al vial 46 en su sitio en la estación 35 de imanes.

- 5 Las Figuras 5 y 6 son esquemas de dos realizaciones de configuraciones de matriz 34 de imanes. Los imanes pueden estar compuestos por, por ejemplo, neodimio-hierro-boro (Nd-Fe-B), típicamente conocido como neodimio, samario-cobalto (Sm-Co), alnico, o ferrita dura (cerámica).

10 La Figura 5 representa una realización de la configuración de matriz 34 de imanes que incluye tres imanes. Esta realización consiste en un primer imán 56, un segundo imán 60, un tercer imán 62, y un separador 58. El primer imán 56 está situado en la parte inferior. El tercer imán está situado en la parte superior, y el segundo imán 60 está situado entre el primer imán 56 y el tercer imán 62.

15 Con referencia continuada a la Figura 5, se representa en ella el lado de la matriz 34 de imanes que mira hacia el vial 46. En una realización, el primer imán 56, el más grande de los tres imanes, tiene una superficie horizontal superior y está situado de tal manera que el polo norte del primer imán 56 mira hacia el vial 46 (no mostrado). Un separador 58, que tiene una superficie horizontal superior, está situado sobre la superficie horizontal superior del primer imán 56 entre el primer imán 56 y el segundo imán 60. El segundo imán 60, situado sobre la superficie horizontal superior del separador 58, tiene una superficie horizontal superior y tiene su polo norte orientado de la misma manera que el primer imán 56, es decir, mirando hacia el vial 46. El tercer imán 62 está situado sobre la superficie horizontal superior del segundo imán 60 y tiene su polo sur orientado en una dirección opuesta al segundo imán 60 y al primer imán 56, es decir, mirando hacia el vial. En otra realización, los imanes están distribuidos de tal manera que el polo sur del primer imán 56 y el polo sur del segundo imán 60 miran hacia el vial 46 y el polo norte del tercer imán 62 mira hacia el vial 46. Dicho de otra manera, la orientación de la polaridad del tercer imán 62 es opuesta a la orientación de la polaridad del primer imán 56 y del segundo imán 60.

25 En una realización, con referencia continuada a la Figura 5, el segundo imán 60 y el tercer imán 62 están configurados de tal manera que el eje horizontal de cada imán es mayor que el eje vertical del imán. Esta orientación de los imanes produce pocas interacciones con los imanes de las otras estaciones 35 de imanes (no mostradas). De esta manera, cuando se colocan en el módulo 30 de lavado magnético, todas las matrices 34 de imanes pueden, por ejemplo, tener la misma orientación. Sin embargo, las matrices 34 de imanes pueden estar colocadas en orientaciones diversas y las orientaciones no están limitadas a las ilustradas.

30 La Figura 6 representa una disposición alternativa (no reivindicada) de la configuración de la matriz 34 de imanes. Esta disposición incluye una configuración vertical de los imanes individuales que incluyen un primer imán 64 vertical, un segundo imán 65 vertical, un tercer imán 67 vertical, un primer separador 66, un cuarto imán 68 vertical, un segundo separador 70 y un quinto imán 72 vertical. En una versión de la disposición, el primer imán 64 vertical, el segundo imán 65 vertical, el tercer imán 67 vertical, el cuarto imán 68 vertical, y el quinto imán 72 vertical, tienen cada uno de ellos un eje vertical más largo que el eje horizontal.

35 Con referencia continuada a la Figura 6, el primer imán 64 vertical, el segundo imán 65 vertical, y el tercer imán 67 vertical están colocados según una matriz Halbach. Una matriz Halbach es una disposición de imanes en la cual el campo magnético puede estar aumentado en un lado de la matriz, el lado que mira hacia el vial 46 (no mostrado), y puede ser cercano a cero en el lado opuesto de la matriz. En una versión de la disposición, ilustrada en Figura 6, esta matriz puede estar situada de tal manera que el primer imán 64 tiene su polo sur mirando hacia el vial 46, un segundo imán 65 adyacente al primer imán 64 en el que ni su polo norte ni su polo sur miran hacia el vial 46, y un tercer imán 67 adyacente al segundo imán 65 pero no al primer imán 64, que tiene su polo norte mirando hacia el vial 46. El primer imán 64 vertical, el segundo imán 65 vertical, y el tercer imán 67 vertical pueden estar colocados en cualquier otra configuración que produzca un campo magnético en el lado de la matriz que mira hacia el vial 46 y un campo magnético cercano a cero en el lado opuesto. Además, las presentes enseñanzas no están limitadas a tres imanes en la parte inferior de la matriz. Por ejemplo, se podrían implementar cuatro, cinco, seis, o más siempre que el campo magnético esté aumentado en el lado que mira hacia el vial 46 y sea cercano a cero en el lado opuesto.

40 Con referencia continuada a la Figura 6, en una versión de la disposición, el primer separador 66 está situado sobre la superficie horizontal superior, del primer imán vertical 64, del segundo imán 65 vertical, y del tercer imán 67 vertical. Situados encima del primer separador 66 están el cuarto imán 68 vertical, que incluye un polo norte que mira hacia el vial 46, un quinto imán 72 vertical, que incluye un polo sur que mira hacia el vial 46, y un segundo separador 70 situado entre el cuarto imán 68 vertical y el quinto imán 72 vertical. Esta versión de la configuración de la matriz 34 de imanes puede provocar efectos de interferencia si varias matrices 34 de imanes de esta configuración son cercanas entre sí. Por lo tanto, como se muestra en la Figura 7, matrices 34 de imanes con esta configuración se deberían utilizar en configuraciones especulares, de tal manera que una matriz 34 de imanes sea una imagen especular de una matriz 34 de imanes adyacente.

Con referencia a las Figuras 5 y 6, los separadores 58, 66, y 70 están dimensionados en el rango de, por ejemplo, 0,5 mm a 1,5 mm de anchura. Los separadores 58, 66, y 70 están compuestos por, por ejemplo, aluminio, plástico,

cerámica, fibra de carbono, polímeros, combinaciones de los anteriores, o cualquier otro material no magnético.

La Figura 8 representa un vial 46 situado en una estación 35 de imanes durante un proceso de lavado magnético de acuerdo con una realización de la invención. Una vez que el vial 46 es engranado por la estación 35 de imanes, el campo magnético generado por la matriz 34 de imanes atrae a los complejos 43 específicos de partículas magnéticas, marcadores, y moléculas diana. De esta manera, los complejos 43 específicos existentes en el vial 46 son sujetados sobre la pared 73 interior del vial 46 cercana a la matriz 34 de imanes. Una serie de lavados y aspiraciones por medio de las pipetas 44 aspiradores y de la pipeta 54 inyectora acoplados con la aplicación de campo magnético produce una pastilla 74 de los complejos 43 específicos en el vial como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 9 y 10. Para facilitar la producción de la pastilla 74, la matriz 34 de imanes y el vial 46 se pueden mover una con respecto al otro. Por ejemplo, si el vial 46 está estacionario, la matriz 34 de imanes se puede mover hacia arriba y hacia abajo para ayudar a crear la pastilla 74.

La Figura 9 representa una pastilla 74 de ejemplo conformada con el uso de la matriz de imanes de la Figura 5. La Figura 10 representa una pastilla 74 de ejemplo conformada con el uso de la segunda matriz 34 de imanes representada en la Figura 6. La pastilla 74 se conforma en la misma posición con el uso de cualquiera de las matrices 34 magnéticas de ejemplo (no mostradas). La pastilla 74 se conforma concentrando las líneas de campo magnético procedentes de la matriz 34 magnética en la posición de la pared 73 del vial en la que se forma la pastilla 74. Debido a la alta concentración de líneas de campo magnético, los complejos 43 específicos (que contienen las partículas magnéticas, las moléculas diana y los marcadores) serán atraídos a esa región de la pared 73 y se aglutinarán, conformando eventualmente la pastilla 74. La pastilla 74, una vez extraída del vial 46 y analizada en el luminómetro 32, puede facilitar el análisis de las moléculas diana en el luminómetro 32 (no mostrado).

En otra realización (no mostrada), el módulo 30 de lavado magnético comprende una cámara para viales, la cual puede tener regulación de humedad. La cámara para viales es, por ejemplo, una caja rectangular que encierra al módulo 30 de lavado magnético. La cámara para viales se puede sellar una vez que los viales 46 se hayan colocado en los elementos 42 de alojamiento de viales. La cámara para viales sellada no permite la transferencia de aire hacia dentro y hacia fuera de la cámara. De forma alternativa, el sistema 20 analizador de instrumentos clínicos se mantiene dentro de una carcasa y la humedad del interior de la carcasa está regulada.

En una realización, la cámara para viales impide, por ejemplo, que el vial 46 haga contacto con el aire ambiente y permite la moderación de la humedad en los viales 46 para proporcionar una humedad relativa predeterminada. La regulación o moderación de humedad puede impedir agregación no deseada de partículas antes de la agregación deseada para formar una pastilla 74 de los complejos específicos provocada por la acción del campo magnético en la estación 35 de lavado magnético. El sellado de los viales 46 con respecto al aire exterior permite, por ejemplo, la monitorización de la humedad del aire inmediatamente circundante a los viales 46. El nivel de humedad afecta a las prestaciones del módulo 30 de lavado magnético. En ciertas realizaciones, un detector de humedad determina la humedad dentro de la cámara para viales. Una vez que la humedad ha sido determinada por el detector de humedad, la humedad de la cámara para viales se puede modificar y regular, por ejemplo, controlando el caudal de inyección de fluido proporcionado por la pipeta 54 inyectora o el caudal de aspiración proporcionado por la pipeta 44 aspiradora hacia en el interior del vial 46.

En algunas realizaciones, las pipetas 44 aspiradora y 54 inyectora se utilizan para garantizar que las partículas no se secan o se aglutinan antes de la aplicación del campo magnético. En una realización, después de la aspiración, la pipeta 44 inyectora dispensa una pequeña cantidad de líquido, en el rango de 15 a 20 μl , al interior del vial 46.

En otra realización, la pipeta 44 aspiradora se utiliza para regular la humedad. Por ejemplo, la pipeta 44 aspiradora se sumerge en el líquido contenido en el interior del vial 46. La profundidad de la pipeta 44 aspiradora va desde, por ejemplo, justo por debajo de la superficie del líquido contenido en el interior del vial 46 hasta aproximadamente 0,5 mm desde el fondo del vial. Una vez que la pipeta 44 aspiradora se ha sumergido, la pipeta 44 aspiradora extrae líquido del vial 46. El flujo de líquido a través de la pipeta 44 aspiradora está dentro del rango de, por ejemplo, desde 400 ml de líquido en 0,5 segundos hasta 400 μl en 5 segundos, de forma alternativa desde 5 mL/min hasta 20 mL/min, preferiblemente 10 mL/min. Esta tasa de flujo suave, baja, se puede lograr mediante el uso de, por ejemplo, una bomba de vacío o peristáltica.

En algunas realizaciones, la pipeta 44 aspiradora o la pipeta 54 inyectora contienen solución de lavado. La solución de lavado también puede contener, por ejemplo, tensioactivos para reducir la tensión superficial en la disolución mitigando de este modo el aglutinamiento de partículas.

El control de humedad no está limitado a estos ejemplos, sino que se puede controlar mediante cualquier medio conocido de regulación de humedad, como por ejemplo por inyección de aire húmedo y/o seco en el interior de la cámara, pulverización de una niebla de agua en el interior de la cámara y varios otros métodos. El fluido se puede inyectar en el interior de la cámara con un caudal de 25 mL/min ó 60 mL/min, dependiendo del diámetro del inyector, o preferiblemente en el rango de 20 mL/min a 100 mL/min.

En otra realización, el módulo 30 de lavado magnético comprende un regulador de temperatura (no mostrado). El regulador de temperatura puede garantizar que la temperatura de la cámara para viales permanece a un nivel

predeterminado, constante y deseado.

5 Otro aspecto de la invención es un método de lavado de partículas magnéticas utilizado en un ensayo de diagnóstico realizado mediante un sistema 20 analizador de instrumentos clínicos. De acuerdo con el método, se proporciona un sistema 20 analizador de instrumentos clínicos automático que incluye un cargador 22 de viales, una estación de muestras (no mostrada), una estación de reactivo (no mostrada), un carrusel 28, un módulo 30 de lavado magnético, una pluralidad de pipetas 24, un luminómetro 32 y un calentador. Por ejemplo, el cargador 22 de viales carga un vial 46 en el carrusel 28. El vial 46 es llevado desde el cargador 22 de viales por medio del carrusel 28 hasta una estación de muestras. En una realización, la humedad está regulada.

10 En la estación de muestras, una muestra de un paciente, incluyendo las moléculas diana a analizar, se introduce en el vial 46. En la estación de reactivo, se introducen en el vial 46 anticuerpos contra la molécula diana, una sustancia marcadora que contiene, por ejemplo, luminógenos, y partículas magnetizables. La sustancia marcadora y las partículas magnéticas se recubren con anticuerpos específicos para la sustancia diana. Los anticuerpos reconocen la molécula diana en la muestra del paciente y se unen a ella en una reacción inmunoquímica. Como resultado de esto, se forman complejos 43 específicos de partículas magnéticas, marcadores y moléculas diana. El vial 46 se incuba durante un periodo de tiempo predeterminado y a una temperatura de acuerdo con los requisitos del ensayo.

20 Después de la incubación del vial 46, el carrusel 28 transporta entonces el vial 46 hasta el módulo 30 de lavado magnético. El vial 46 se coloca en un portaviales 42, el portaviales 42 se puede bajar o elevar, y se aplica el campo magnético. El campo magnético de la matriz 34 de imanes de la estación 35 de imanes atrae a los complejos 43 específicos hacia la pared 73 interior del vial 46 cercana a la matriz 34 de imanes. A continuación, en el vial se inyecta y se aspira fluido de lavado una o más veces a través de la pipeta 44 aspiradora y de la pipeta 54 inyectora. El vial 46 se aclara una o más veces por inyección o aspiración para eliminar todas las partículas restantes excepto las partículas que han formado complejos en los complejos 43 específicos.

25 Una vez que el vial 46 se ha lavado varias veces, se elimina el campo magnético moviendo la estación 35 de imanes, o el vial 46, o moviendo la estación 35 de imanes y el vial 46. A continuación, el carrusel 22 transporta el vial 46 hasta un luminómetro 32. El luminómetro 32 analiza la muestra del vial en busca de los complejos 43 específicos. Dado que el luminógeno está fijado a la molécula diana de la muestra del paciente en el complejo 43 específico, el usuario puede determinar fácilmente la cantidad de moléculas diana existentes en la muestra, basándose en la luminiscencia de la pastilla 74.

30 A personas de experiencia ordinaria en la técnica se le ocurrirán variaciones, modificación, y otras implementaciones de lo que se describe en este documento sin apartarse de la invención reivindicada. Por consiguiente, la invención debe estar definida no por la descripción ilustrativa anterior sino, en su lugar, por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para manipular partículas magnéticas en un vial (46) para muestras que comprende:
- (a) un elemento (42) de alojamiento de viales para muestras para sujetar el vial (46) para muestras que contiene partículas magnéticas;
- 5 y,
- (b) una matriz (34) de imanes que comprende,
- (i) un primer imán (56) que tiene una superficie horizontal superior, en el cual un polo norte de dicho primer imán (56) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras situado en dicho elemento (42) de alojamiento de viales para muestras,
- 10 (ii) un separador (58) que tiene una superficie horizontal superior, en el cual dicho separador (58) está situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho primer imán (56),
- (iii) un segundo imán (60) que tiene una superficie horizontal superior, dicho segundo imán (60) está situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho separador (58), en el cual un polo norte de dicho segundo imán (60) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras, y
- 15 (iv) un tercer imán (62) situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho segundo imán (60),
- en el cual un polo sur de dicho tercer imán (62) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras, en el cual, dicha matriz (34) de imanes genera un campo magnético para manipular dichas partículas magnéticas existentes en dicho vial (46) para muestras.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el cual dicho separador (58) está fabricado a partir de materiales seleccionados del grupo consistente en aluminio, plástico, fibra de carbono, polímeros, otros materiales no magnéticos, y combinaciones de los mismos.
- 20 3. El sistema de la reivindicación 1, en el cual dicha matriz (34) de imanes está fijada en su sitio o tiene permitido el movimiento.
4. El sistema de la reivindicación 1, en el cual dicho primer imán (56), dicho segundo imán (60), o dicho tercer imán (62) comprende un material seleccionado del grupo consistente en neodimio-hierro-boro, samario-cobalto, alnico, y ferrita dura.
- 25 5. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:
- (a) un regulador de humedad; o
- (b) un apéndice (40) empujado por muelle; o
- 30 (c) un regulador de temperatura; o
- (d) una o más pipetas (24) que comprenden una pipeta (44) aspiradora y una pipeta (54) inyectora; o
- (e) una cámara para viales con regulación de humedad.
6. El sistema de la reivindicación 1, en el cual la proporción de dichas matrices (34) de imanes a dichos elementos (42) de alojamiento de viales para muestras es de 1:1.
- 35 7. El sistema de la reivindicación 1, en el cual el eje horizontal es mayor que el eje vertical para cada uno de los citados imanes segundo (60) y tercero (62).
8. El sistema de la reivindicación 1, en el cual los polos sur de dicho primer imán (56) y de dicho segundo imán (60) miran hacia el vial (46) para muestras y el polo norte de dicho tercer imán (62) mira hacia dicho vial (46) para muestras.
- 40 9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:
- un detector de humedad.
10. Un método para moderar la agregación de partículas magnéticas, que comprende:
- (a) proporcionar un módulo (30) de lavado magnético que comprende una matriz (34) magnética que comprende,
- (i) un primer imán (56) que tiene una superficie horizontal superior, en el cual un polo norte de dicho primer imán (56) está situado de manera que mire hacia dicho vial (46) para muestras situado en dicho elemento (42) de alojamiento
- 45

de viales para muestras,

(ii) un separador (58) que tiene una superficie horizontal superior, en el cual dicho separador (58) está situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho primer imán (56),

5 (iii) un segundo imán (60) que tiene una superficie horizontal superior, dicho segundo imán (60) está situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho separador (58), en el cual un polo norte de dicho segundo imán (60) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras, y

(iv) un tercer imán (62) situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho segundo imán (56),

10 en el cual un polo sur de dicho tercer imán (62) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras, en el cual, dicha matriz (34) de imanes genera un campo magnético para manipular dichas partículas magnéticas existentes en dicho vial (46) para muestras;

(b) proporcionar una o más pipetas (24) y una cámara para viales en dicho módulo (30) de lavado magnético;

(c) introducir un vial (46) para muestras que contiene partículas magnéticas en el interior de dicha cámara para viales de dicho módulo (30) de lavado magnético; y

(d) moderar la humedad en dicha cámara para viales para proporcionar una humedad relativa predeterminada

15 11. El método de la reivindicación 10 que comprende además inyectar un fluido en el interior de dicho vial de muestra y moderar dicha humedad controlando el caudal de inyección de fluido en el interior del vial (46) para muestras.

12. El método de la reivindicación 10 que comprende además inyectar un fluido en el interior de dicho vial de muestra y moderar dicha humedad controlando el caudal de aspiración del fluido en el vial (46) para muestras.

20 13. El método de la reivindicación 10 que comprende además detectar dicha humedad con un detector de humedad.

14. Un método para análisis luminométrico en el cual un vial (46) para muestras contiene una muestra de un paciente que comprende moléculas diana y partículas magnéticas que se unen a las moléculas diana, que comprende:

25 (a) transportar dicho vial (46) para muestras hasta un módulo de lavado magnético que comprende una matriz (34) de imanes que comprende,

(i) un primer imán (56) que tiene una superficie horizontal superior, en el cual un polo norte de dicho primer imán (56) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras situado en dicho elemento (42) de alojamiento de viales para muestras,

30 (ii) un separador (58) que tiene una superficie horizontal superior, en el cual dicho separador (58) está situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho primer imán (56),

(iii) un segundo imán (60) que tiene una superficie horizontal superior, dicho segundo imán (60) está situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho separador (58), en el cual un polo norte de dicho segundo imán (60) está situado de manera que mira hacia dicho vial (46) para muestras, y

(iv) un tercer imán (62) situado sobre dicha superficie horizontal superior de dicho segundo imán (60),

35 en el cual un polo sur de dicho tercer imán (62) está situado de manera que mira hacia dicho vial de muestra, en el cual, dicha matriz (34) de imanes genera un campo magnético para manipular dichas partículas magnéticas existentes en dicho vial (46) para muestras;

40 (b) aplicar dicho campo magnético a dicho vial (46) para muestras que contiene dichas moléculas diana y partículas magnéticas a través de una pared de dicho vial (46) para muestras mediante la matriz (34) magnética situada en el mismo lado de dicha pared de dicho vial (46) para muestras;

(c) inyectar y aspirar un fluido de lavado en dicho vial (46) para muestras para lavar dichas partículas magnéticas; y

(d) transportar dicho vial (46) para muestras desde el módulo (30) de lavado magnético hasta un luminómetro (32).

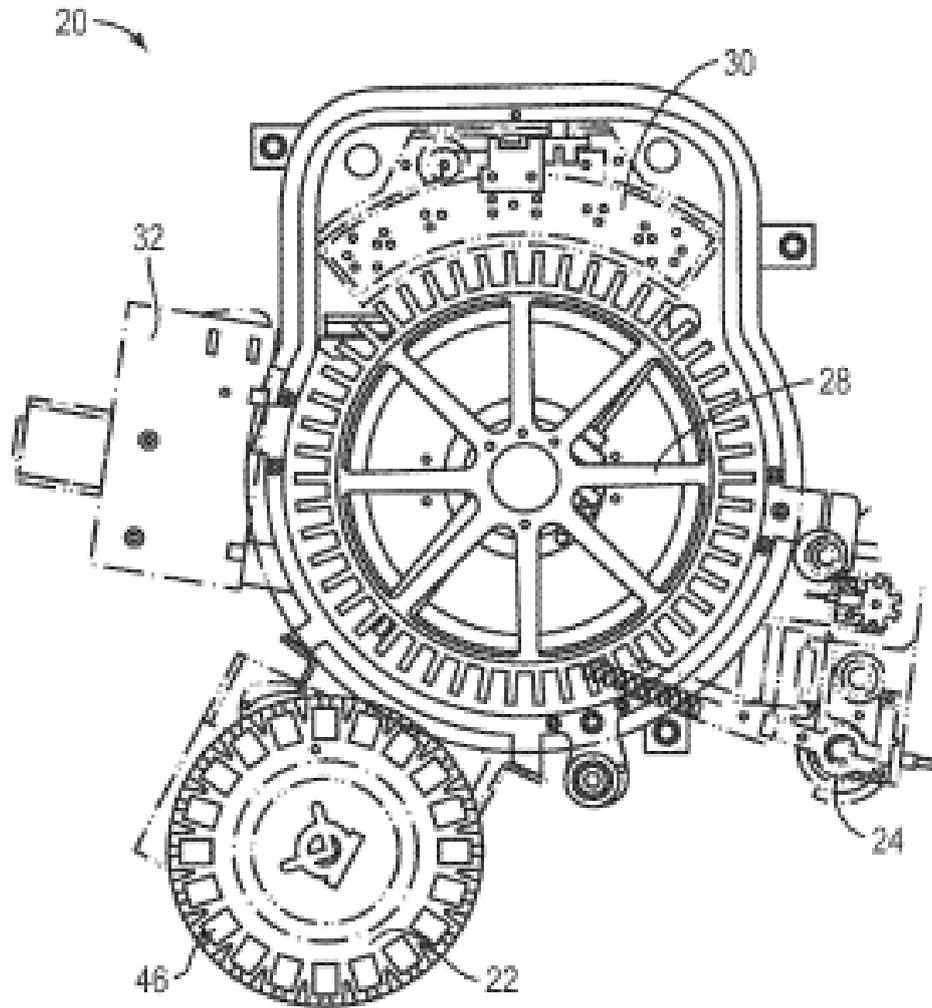


FIG. 1

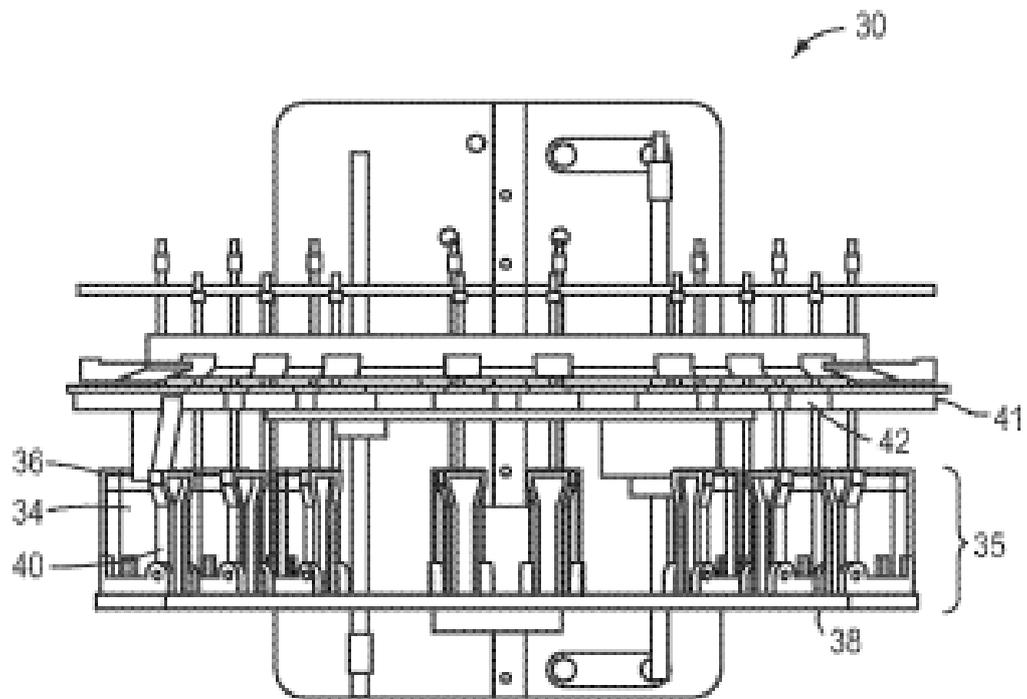


FIG. 2

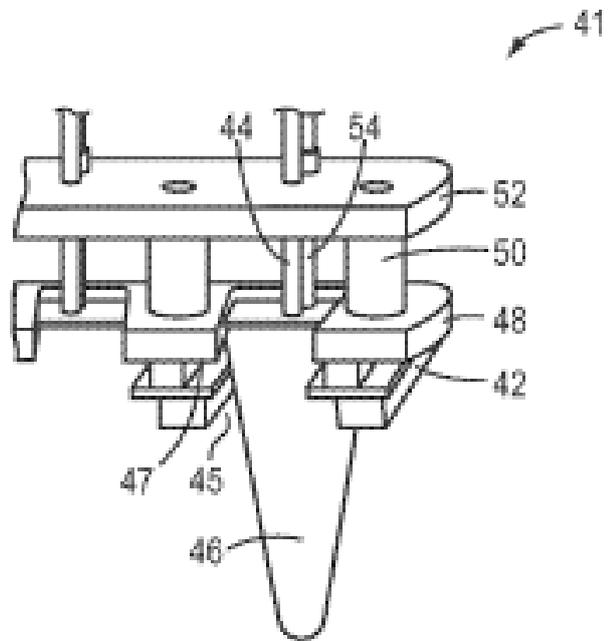


FIG. 3

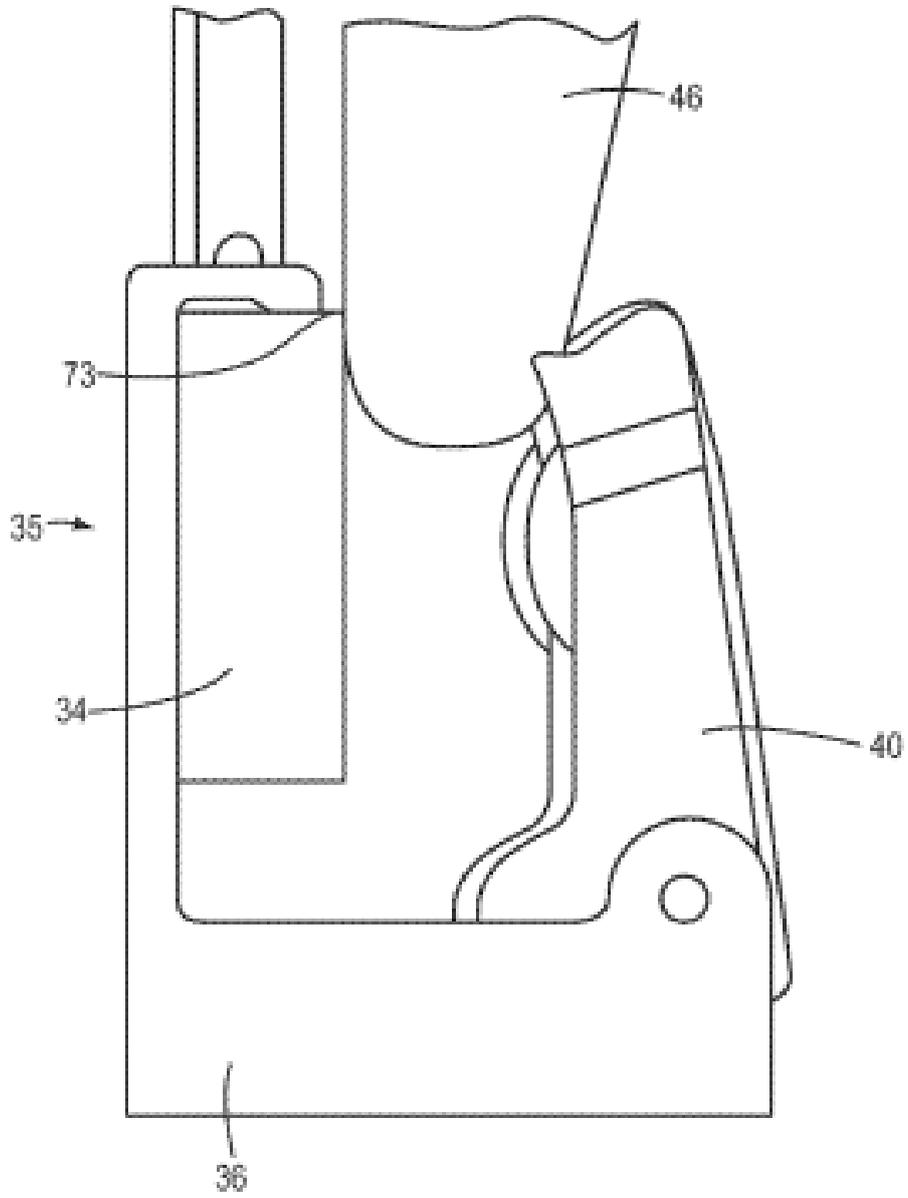


FIG. 4

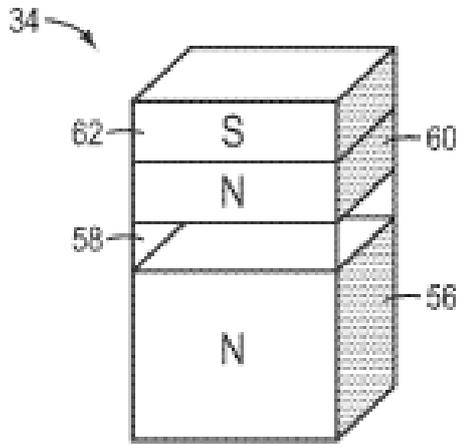


FIG. 5

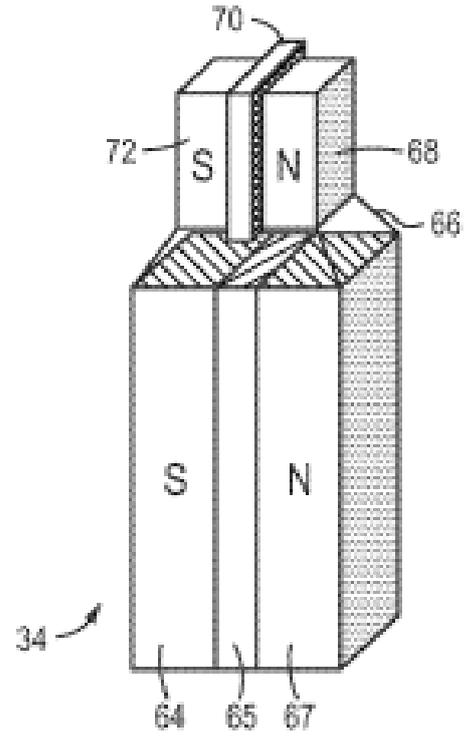


FIG. 6

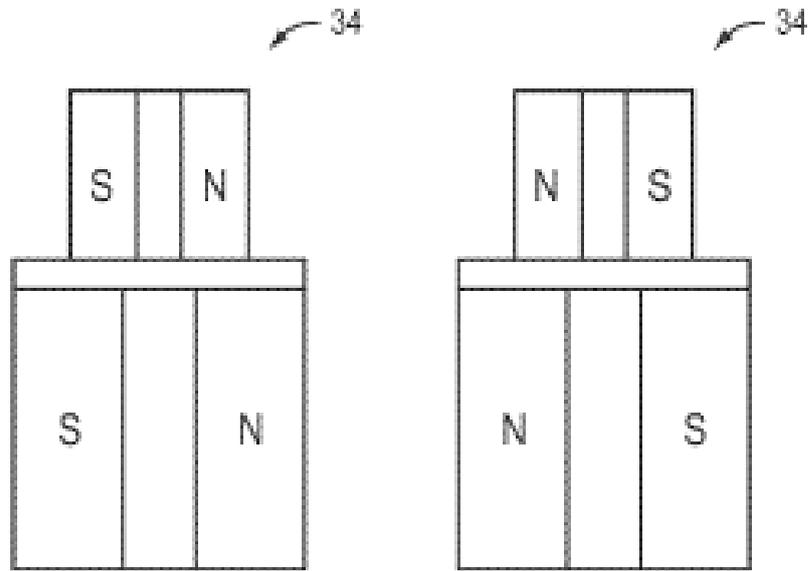


FIG. 7

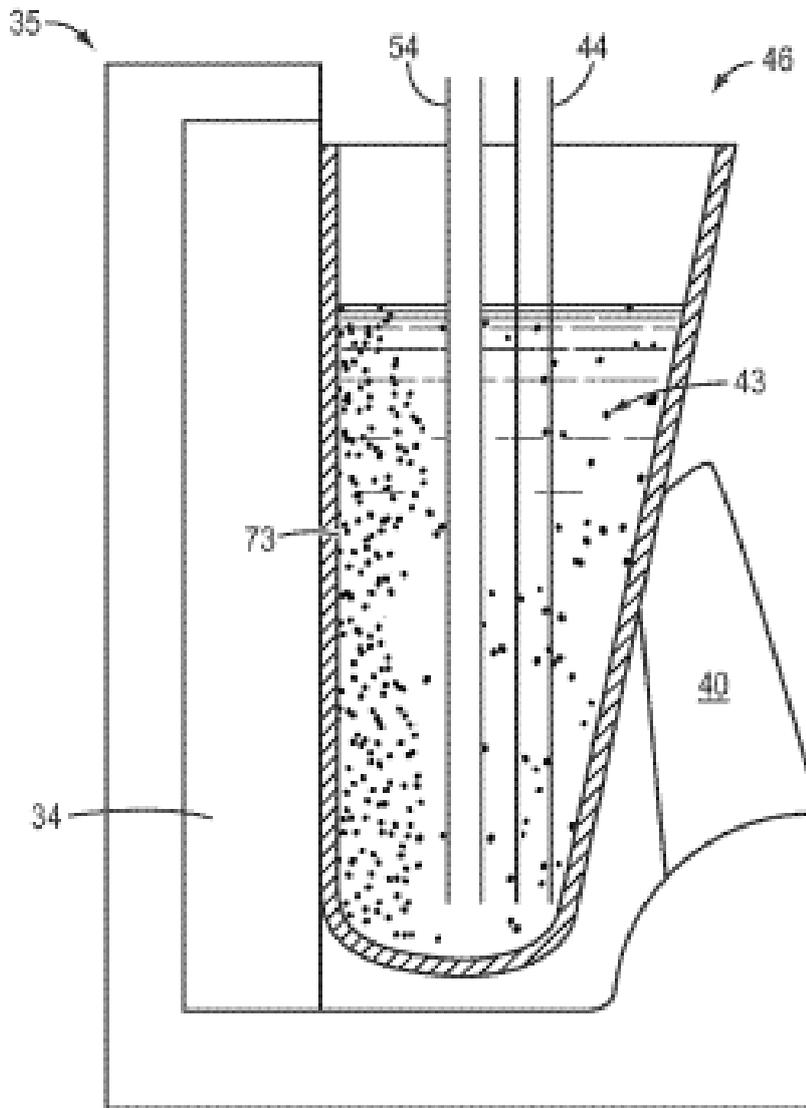


FIG. 8

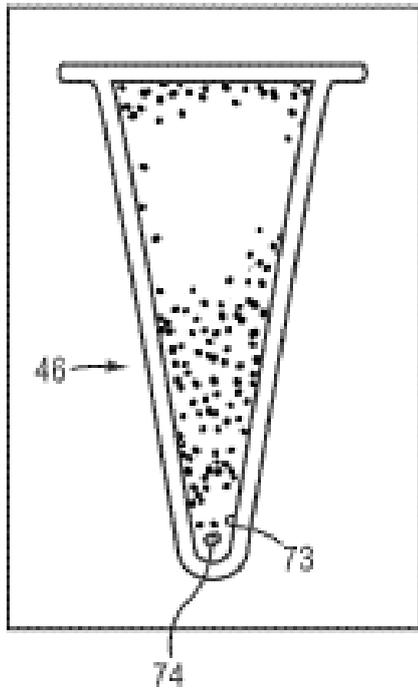


FIG. 9

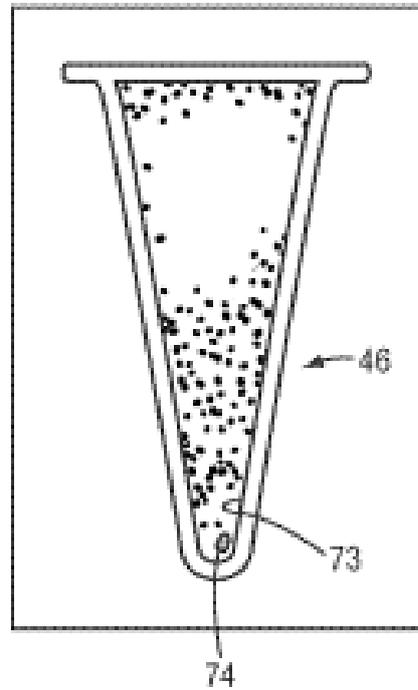


FIG. 10