(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 789 698**

(51) Int. Cl.:

G01N 35/10	(2006.01)
G01N 35/00	(2006.01)
C12N 15/10	(2006.01)
B01L 7/00	(2006.01)
G01N 35/04	(2006.01)
B01L 3/02	(2006.01)
B01L 3/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2016 PCT/GB2016/053817**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093763**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2016 E 16808788 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3384023**

(54) Título: **Sistema y cartucho de preparación de muestras**

(30) Prioridad:

04.12.2015 GB 201521418
08.03.2016 GB 201603938

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2020

(73) Titular/es:

TTP PLC (100.0%)
Melbourn Science Park
Melbourn, Hertfordshire SG8 6EE, GB

(72) Inventor/es:

HARDING, PIERS SEBASTIAN;
HOWARD, GARY STEPHEN y
JEPPS, GARY KEITH

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 789 698 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

Sistema y cartucho de preparación de muestras

La presente invención se refiere a un sistema de preparación de muestras con un cartucho de preparación de muestras y un lector analítico.

En el campo del diagnóstico, ha habido una creciente necesidad de proporcionar dispositivos de preparación de muestras que puedan ser utilizados en el análisis de una muestra de un paciente. En particular, existe una creciente necesidad de dispositivos de diagnóstico de Punto de Atención que permitan preparar y analizar una muestra en la ubicación del paciente para garantizar un análisis rápido y mejorar la atención general de un paciente.

El mercado de diagnósticos de Punto de Atención ha estado creciendo durante varios años con el objetivo final de cumplir la promesa de la medicina personalizada, o proporcionar la terapia adecuada en el momento adecuado para el paciente adecuado. Se pueden aplicar muchos enfoques analíticos a las muestras, como diagnósticos moleculares, análisis químicos, inmunoensayos y citometría de flujo. Los sistemas actuales típicamente manipulan muestras usando un proceso secuencial predeterminado de manipulación de fluidos a través de cámaras según un protocolo específico y, como tales, no son muy versátiles.

El documento WO 2012/094625 describe un cartucho para una prueba de inmunoensayo. El documento US 2010/192706 describe dispositivos de preparación de muestras y analizadores para preparar muestras biológicas en una forma adecuada para análisis.

En consecuencia, existe la necesidad de suministrar la muestra al dispositivo analítico de una manera segura y fiable a la vez que se proporciona un método automatizado pero flexible que comprende una serie de etapas de procesamiento fácilmente programables. Además, existe la necesidad de proporcionar un cartucho de preparación de muestras que sea de pequeño tamaño y peso, así como que sea fácil de fabricar y de bajo coste. También es necesario que el lector analítico sea fácil de usar y al mismo tiempo garantice resultados analíticos precisos y fiables.

La presente invención busca abordar al menos parcialmente algunos de los problemas anteriores.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un cartucho de preparación de muestras para usar con un dispositivo de preparación de muestra, comprendiendo el cartucho: una carcasa que define varios segmentos separados, estando dispuestos dichos segmentos alrededor de un eje central de la carcasa; y una cabeza móvil dispuesta para rotar alrededor de dicho eje central y bajar hacia, o elevarse desde, un segmento deseado cuando se ha girado para ser colocada por encima del segmento deseado durante el uso, en el que al menos uno de dichos segmentos comprende una sección fija de un componente de pipeta y en el que la cabeza móvil comprende una punta de pipeta, estando la cabeza móvil configurada, en uso, para moverse entre una posición en la que la punta de la pipeta está en contacto sellado con la sección fija del componente de pipeta y una posición en la que la punta de la pipeta se coloca encima de otro de dichos varios segmentos.

Con la presente invención, se puede proporcionar un cartucho de preparación de muestras desechable y el lector analítico correspondiente, de una manera muy rentable y sencilla, al tiempo que se garantiza una preparación de muestras para análisis de alta calidad. La configuración de pipeta de dos partes descrita (que comprende una sección fija y una boquilla o punta) proporciona una solución altamente flexible y compacta que se puede realizar en un sistema portátil o un instrumento de mesa. El cartucho de preparación de muestras es fácil de llenar y sellar, además de ser compacto y de bajo peso. También es fácil de utilizar para un usuario no cualificado. Además, el cartucho de preparación de muestras está dispuesto para ser recibido dentro, o sobre, un lector analítico o construido de manera simple con pocos componentes móviles, al tiempo que garantiza una preparación de muestras de alta calidad.

Además, con el cartucho de preparación de muestras de acuerdo con la presente invención, una muestra puede ser transferida de forma fácil y segura selectivamente entre segmentos (que también pueden denominarse cámaras), a la vez que se garantiza su sellado dentro del cartucho. Esto permite seleccionar y realizar una secuencia de pasos de procesamiento configurando la serie de segmentos entre los que se transporta una muestra.

La invención puede ser utilizada para proporcionar un aparato para analizar una muestra de fluido separando y manteniendo un analito deseado, para reacción química, a partir de una muestra de fluido biológico. En un uso preferido, el analito es ácido nucleico, pero también podría ser proteínas, carbohidratos, bacterias o parásitos.

El sistema también es capaz de procesar muestras tales como sangre, saliva, orina, mucosidad u otros fluidos corporales, así como muestras sólidas o partículas suspendidas en el aire o en un líquido. Algunas muestras pueden ser presentadas al aparato en forma sin procesar, mientras que otras pueden mezclarse previamente con productos químicos, reactivos, diluyentes o tampones o pretratarse de forma centrífuga, con sonicadores, con maceradores, etc.

Cuando el analito deseado es un ácido nucleico tal como el ADN o el ARN, el cartucho separará el ácido nucleico de la muestra, lo purificará mediante lavado y luego lo mantendrá para la amplificación mediante PCR. La detección se logra utilizando métodos ópticos o electroquímicos.

Un cartucho alternativo, que no forma parte de la presente invención, que comprende una estructura de pipeta de una sola pieza, es capaz de aprovechar los beneficios de flexibilidad, bajo peso y facilidad de uso, aunque a costa de un cartucho de perfil más alto.

A continuación se describirán ejemplos de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

la figura 1 es una vista esquemática de un sistema según la presente invención que incluye un cartucho de preparación de muestras y un dispositivo de preparación de muestra;

la figura 2 es una vista en sección transversal esquemática lateral de un cartucho de preparación de muestras de acuerdo con la presente invención cuando está insertado en el lector analítico de un dispositivo de preparación de muestra;

las figuras 3a y 3b son vistas en sección transversal esquemática lateral del cartucho de preparación de muestras de la figura 2 que muestra configuraciones de pipeta elevadas y bajadas respectivamente;

la figura 4 es una vista esquemática en planta, en sección transversal del cartucho de preparación de muestras de las figuras anteriores;

las figuras 5 a 7 son vistas en perspectiva de un cartucho de acuerdo con la presente invención, debajo y arriba con el puerto de recepción separable abierto respectivamente;

las figuras 8 a 12 son vistas de componentes del cartucho de las figuras 5 a 7;

las figuras 13 a 15 son vistas laterales en sección transversal del cartucho;

la figura 16 muestra una vista lateral en perspectiva de un eje de accionamiento para su uso con la invención;

la figura 17 muestra el cartucho de la invención que se acopla con el eje de accionamiento de la figura 16;

las figuras 18 a 23 son vistas laterales en sección transversal de diferentes componentes de la invención durante la operación con un líquido que contiene partículas magnéticas;

las figuras 24, 25 y 26 muestran componentes opcionales adicionales que se pueden emplear junto con un cartucho y un sistema de acuerdo con la invención; y

la figura 27 ilustra un proceso de llenado proporcionado por la presente invención.

La figura 1 muestra un sistema para analizar muestras de fluidos que comprende un cartucho insertable retirable 1 y un instrumento de preparación de muestras que incluye un lector analítico 3. El diseño ornamental del cartucho 1 y del instrumento 3 se puede variar sin afectar el rendimiento del sistema, sin embargo, las características de la presente invención descrita en el presente documento permite que el cartucho 1 tenga un perfil bajo y, por lo tanto, permite que la combinación global de cartucho e instrumento sea extremadamente compacta. La separación del sistema en cartucho e instrumento permite realizar múltiples pruebas, configuradas dentro de cartuchos específicos, con un solo instrumento. Estos incluyen, pero no se limitan a PCR (termociclado), PCR (isotérmica), inmunoensayo, química clínica y flujo lateral.

Haciendo referencia a la figura 2, un cartucho de preparación de muestras 1 de acuerdo con la presente invención es un recipiente hueco sellado que tiene una carcasa exterior 7. Una puerta que se puede cerrar 2 en la carcasa 7 permite el acceso al usuario para insertar una muestra (no mostrada) en el cartucho 1 en uso. El cartucho 1 se puede insertar después en un lector analítico 3 de un dispositivo de preparación de muestras en una abertura del mismo.

Como también se puede ver en la figura 4, el cartucho de preparación de muestras 1 está dividido en varios segmentos 31, 32, 33, cada uno de los cuales proporciona una cámara 31, 32, 33 que puede contener sustancias para la preparación, o componentes para ayudar en la preparación o lectura de la muestra procesada tal como una cubeta 9, o una combinación de los mismos. Al menos algunos segmentos 31, 32, 33 se sellan utilizando un miembro de sellado 11, que puede ser una lámina de aluminio 11 para garantizar que no haya contaminación entre los segmentos individuales 31, 32, 33 durante la manipulación del cartucho de preparación de muestras 1 y/o durante su uso dentro del lector analítico 3 del dispositivo de preparación de muestras.

Como también se puede ver en la figura 4, los segmentos 31, 32, 33 están dispuestos alrededor de un eje central 5 de forma circular alrededor del eje central del cartucho de preparación de muestras 1. El eje central 5 está dispuesto de modo que pueda girar con respecto a la carcasa exterior 7 del cartucho de preparación de muestras 1, y también para que se pueda deslizar en la dirección axial del cartucho de preparación de muestras 1, siendo la dirección axial perpendicular al plano en el que las cámaras 31, 32, 33 tienen una configuración circular. Sin embargo, durante el movimiento del eje central 5, también mantiene un sello entre el exterior del cartucho 1 y su interior. El eje 5 tiene un pasaje 16 en conexión con el brazo de pipeta 14 con una punta abierta (que también se puede denominar boquilla) 6 que pasa a través de un componente de filtro 15 y permite el acceso de fluido cuando sea necesario a la punta 6 a través del eje 5 hacia el exterior del cartucho 1. Se proporciona un componente de perforación opcional, como una

espiga 12, para permitir la perforación selectiva de cualquier miembro de sellado 11 cuando sea necesario. Además, se proporciona un eje de comunicación opcional con una válvula con filtro 13 en el eje 5 para garantizar el equilibrio de la presión entre el interior del cartucho de preparación de muestras 1 y la atmósfera externa si es necesario. También se proporciona en el componente de pipeta del eje central 5 un componente receptor 24 que puede recibir, en uso, un miembro de accionamiento central 4 desde el dispositivo de preparación de muestras 3 cuando el cartucho de preparación de muestras 1 se ha insertado en el mismo. Este miembro de accionamiento central 4 tiene un núcleo hueco que puede actuar para proporcionar una conexión fluida y acceso al componente de pasaje 16 en el eje central 5. Cuando el miembro de accionamiento 4 está en acoplamiento con el eje 5, también puede actuar para mover el eje 5 en la dirección axial del cartucho de preparación de muestras 1, elevando y bajando la punta de la pipeta 6 con respecto a los segmentos individuales 31, 32, 33 dentro de la carcasa 7. También puede girar el eje 5 alrededor del cartucho de preparación de muestras 1 para mover la punta de pipeta 6, de modo que se coloca por encima de una cámara de segmento seleccionada 31, 32, 33.

Cuando está en la posición descendida, la punta 6 se acopla y se obtura de manera fluida con la boca de la parte fija de la pipeta 8 colocada dentro de un segmento 31, 32, 33.

En uso, el usuario abre el cartucho de preparación de muestras 1 y coloca una muestra dentro del cartucho de preparación de muestras 1 a través de la puerta 2. La puerta 2 se cierra y el cartucho de preparación de muestras 1 se inserta en el lector analítico 3. El miembro de accionamiento 4 se eleva desde lector analítico 3 para acoplarse con el eje 5 del cartucho de preparación de muestras 1. El brazo de pipeta 14 se puede girar después a su posición deseada por encima de un segmento deseado dentro del cartucho de preparación de muestras 1. El brazo de pipeta 14 puede entonces ser descendido, perforando con la espiga 12 cualquier miembro de sellado 11 a medida que se produce el descenso, para proporcionar un orificio de comunicación en el sellado 11 del segmento 31, 32, 33. El movimiento giratorio de la punta de la pipeta 6 en esta etapa ensanchará el orificio de la punta para asegurar que se produzca la ventilación. El brazo de pipeta 14 y su punta 6 se pueden acoplar con cualquier sección fija de la pipeta 8 en un segmento particular 31, 32, 33. La punta 6 de la pipeta se acopla con la sección fija de la pipeta 8 en el segmento para proporcionar un sello de fluido y permitir que cualquier fluido 10 en el segmento deseado sea extraído a través de la punta 6 hacia el brazo de la pipeta 14. El fluido puede, si se desea, introducirse en el lector analítico del dispositivo de preparación de muestras 3, o alternativamente se puede mantener dentro del brazo de pipeta 14 mientras es elevado, girado y descendido a otra cámara de segmento deseada 31, 32, 33 donde puede producirse un procesamiento adicional. El otro segmento deseado puede contener otras sustancias analíticas, o como se muestra en la figura 2, puede tener componentes analíticos allí en los que se pueden mezclar varias sustancias y si es necesario se producen reacciones. El filtrado usando un filtro 15 en la pipeta puede evitar que los componentes no deseados pasen al núcleo del miembro de accionamiento 4 de modo que cualquier muestra posterior que se introduzca a través de un cartucho de preparación de muestras 1 no contamine el lector analítico 3.

Como se apreciará, hay una serie de técnicas de preparación de muestras y enfoques analíticos que el cartucho de preparación de muestras 1 y el lector analítico 3 del instrumento de preparación de muestras según la invención pueden ser configurados para seguir dependiendo de la información requerida con respecto a un paciente individual. En un ejemplo, se puede proporcionar una muestra que luego se lisó y luego es mezclada con partículas paramagnéticas para proporcionar la separación de la perla magnética de las entidades objetivo que se describirán con más detalle en referencia a las realizaciones adicionales de la presente invención a continuación.

Las figuras 5 a 27 ilustran ejemplos adicionales de la presente invención. En estos ejemplos, el cartucho 1 comprende: una bandeja inferior 17, para almacenar y procesar la muestra, una tapa superior 27, una cubeta 9 y una punta de pipeta móvil 6. Un puerto 26, en la tapa superior 27, permite al usuario introducir muestras en el cartucho 1. Una puerta 2 en la tapa superior 27 puede sellar la muestra dentro del cartucho 1, evitando así la contaminación del instrumento 3. son posibles otras configuraciones, tales como un sello de membrana que permite la inserción de la muestra o un casete de muestras extraíble comprendido dentro de un tapón insertable que funciona adicionalmente como una puerta 2. Sin embargo, el uso de un puerto 26 y una puerta 2 permite que la muestra sea insertada con un riesgo mínimo de contaminación o pérdida de fluido de muestra y al mismo tiempo reduce la complejidad de fabricación. El cartucho 1 se puede fabricar como un conjunto de componentes que se pueden moldear, fresar, fabricar individualmente utilizando técnicas de ensamblaje aditivo o ser fabricado de otro modo.

La bandeja inferior 17 contiene una pluralidad de segmentos formados 31, 32, 33 que proporcionan cámaras utilizadas para almacenar, contener y procesar la muestra. La geometría de cada cámara 31, 32, 33 tiene preferiblemente forma de cuña o de cono, con un suelo 34 en forma de 'V' que se estrecha para proporcionar un punto de drenaje efectivo para extraer los fluidos 10. Las cámaras 31, 32, 33 pueden estar cubiertas por un sello de tapa rompible 11, tal como un sello de aluminio para evitar derrames en tránsito y aumentar la vida útil de los reactivos. La tapa superior 27 puede llevar una etiqueta de identificación codificada legible por una máquina, tal como un código de barras 2D 50, un chip RFID u otra interfaz óptica, magnética o inalámbrica de campo cercano para transmitir datos que el lector pueda leer. La etiqueta codificada puede transmitir datos que identifican la naturaleza del cartucho 1 y los ensayos, pasos o pruebas que contiene. La etiqueta codificada puede transmitir instrucciones específicas al lector analítico del dispositivo 3. Por ejemplo, un cartucho 1 que comprende una nueva prueba se puede lanzar al mercado después de la introducción del sistema y la etiqueta codificada se puede usar para aconsejar al instrumento 3 acerca de requisitos específicos de realización del ciclo de temperatura. Alternativa o adicionalmente, la etiqueta codificada se puede usar para informar al lector analítico del instrumento 3 de los períodos de tiempo, tal como los tiempos de establecimiento

durante la aspiración de la muestra, por ejemplo. La etiqueta codificada puede transmitir más información de trazabilidad y/o seguimiento, así como otros parámetros útiles, como la fecha de caducidad. Los datos e instrucciones codificados en la etiqueta codificada pueden ser utilizados automáticamente por el instrumento 3, y se puede hacer de forma selectiva con o sin intervención del usuario, para ofrecer una serie de beneficios mejorados del sistema, advertencias de seguridad y eficacia, y/o características de posibilidades de utilización. La etiqueta codificada 50 puede incorporar comunicación activa de modo que se puedan transmitir mensajes de estado o de error entre el cartucho 1 y el instrumento 3.

Después de que la muestra sea introducida y sellada dentro del cartucho 1, el cartucho 1 se inserta en el lector analítico del instrumento de preparación de muestras 3, donde un eje de accionamiento central 35 del miembro de accionamiento 4 del lector analítico 3 se eleva para acoplarse mecánica y neumáticamente con la punta de pipeta móvil 6 a través del eje 5. El acoplamiento mecánico está diseñado para permitir que el instrumento mueva selectivamente la punta de pipeta 6, y en esta realización incluye un eje de accionamiento hexagonal 35 que está ubicado en un agujero hexagonal cónico 24 en el eje central de pipeta 5 para proporcionar un medio para transferir el movimiento giratorio y vertical para controlar con precisión la posición de la pipeta móvil 6. La disposición hexagonal permite un acoplamiento fácil; sin embargo, se podrían usar otras formas de perfil de eje. El eje de accionamiento 35 incluye un anillo partido 36 que está ubicado en un rebaje 40 en el eje central de la pipeta 5 para proporcionar un acoplamiento mecánico positivo durante el movimiento vertical del eje 5.

La disposición de acoplamiento también incluye una junta tórica 37, montada en el eje de accionamiento 35 que se obtura neumáticamente contra la cara interior del eje central de la pipeta 5 durante el acoplamiento del eje de accionamiento 35 en la punta móvil 6 de la pipeta.

Son posibles configuraciones de accionamiento alternativas. Por ejemplo, el eje de accionamiento 35 puede estar incorporado dentro del cartucho 1, y un engranaje o conjunto de dientes ubicados en su borde inferior para engranar con una disposición complementaria de engranaje o dientes, ubicada dentro del instrumento 3. Pueden estar incorporados sensores de alineación al accionamiento eje 35, un agujero 24 u otro lugar que pueda ser utilizado para transmitir, a través de una etiqueta codificada activa, el estado actual del cartucho 1 al lector analítico del instrumento de preparación de muestras 3.

Se usa una pipeta móvil 6 para manipular fluidos dentro de las cámaras 31, 32, 33 en la bandeja inferior 17. La pipeta incluye una punta de pipeta móvil 6, un depósito 18, conectado a un eje central 5 y está conectado selectivamente a una pluralidad de partes de boquilla de pipeta fijas 8; una ubicado en cada cámara 31, 32, 33. Las boquillas fijas 8 están colocadas de modo que sus puntas 71 estén en el punto más bajo de cada cámara 31, 32, 33 para permitir la extracción de la cantidad máxima de fluido 10 de cada cámara 31, 32, 33.

La geometría del aparato permite que el instrumento 3 determine selectivamente la posición giratoria y vertical de la punta de pipeta móvil 6 con respecto a la bandeja inferior 17 conteniendo las cámaras segmentadas 31, 32, 33, los reactivos.

La punta de pipeta móvil 6 puede ser alineada, mediante la programación predeterminada del instrumento 3 y, en particular, el control del acoplamiento de accionamiento central 35, por encima de la parte fija deseada de la pipeta 8 y se descendida a la cámara 31, 32, 33, romper un sello rompible 11 (si éste no se ha roto ya). El acoplamiento mecánico de la punta de pipeta móvil 6 y la porción de pipeta fija 8, junto con la conexión neumática al instrumento permite que el fluido sea aspirado o dispensado desde o hacia las cámaras seleccionadas 31, 32, 33 dentro de la bandeja inferior 17 o la cámara de reacción 22.

Algunos de los pasos del proceso de preparación de la muestra son muy sensibles al remanente de residuos líquidos de los pasos de transferencia anteriores, por lo tanto, la bandeja inferior 17 incluye un área 51 que contiene relleno, papel u otros medios, tales como la textura o el patrón del molde, sobre los que la punta de la pipeta 6 puede descender para eliminar el exceso de residuos de la punta de pipeta 6.

El volumen interno del depósito de pipeta móvil 18 y el sistema neumático programable aseguran que el fluido puede ser transferido por la pipeta móvil 6 sin la necesidad de que el líquido fluya a través del pasaje 16 del eje central de la pipeta móvil 5, al instrumento 3. Un filtro 15 entre el depósito de pipeta móvil 18 y el suministro neumático evita que las partículas en el aire del cartucho 1 contaminen el sistema neumático dentro del instrumento 3.

Para evitar el bloqueo de aire dentro de las cámaras 31, 32, 33, la punta de pipeta móvil 6 incluye un miembro perforador tal como una espiga 12 que perfora el sello rompible 11 de las cámaras seleccionadas antes de que la punta móvil 6 de la pipeta se acople con la parte 'fija' de la pipeta 8. La función de la espiga 12 es proporcionar un respiradero a través del sello rompible 11 y, como tal, se encuentra alejado de la punta de la pipeta móvil 6. El respiradero se puede lograr mediante el movimiento giratorio de la pipeta móvil 6 para formar un orificio alargado que no se sella alrededor de la espiga 12. Alternativamente, la geometría de la espiga 12 puede ser no circular para evitar que se obture contra el sello rompible 11 durante la inserción.

Un respiradero con filtro 51, mostrado aquí estando comprendido dentro de la tapa superior 27 asegura que la presión en el cartucho 1 puede equilibrar con la del exterior durante la operación. Esto evita el riesgo de que el cartucho 1 se

presurice y contamine potencialmente el instrumento 3. El respiradero con filtro 51 se puede mantener en su sitio, por ejemplo, mediante una etiqueta de identificación 50.

La mezcla de fluidos dentro de las cámaras 31, 32, 33 se puede facilitar aspirando y dispensando líquido repetidamente en la punta de pipeta 6 para provocar un movimiento rápido del fluido dentro de la cámara 31, 32, 33. Esto produce una mezcla rápida y completa a un coste total del sistema más bajo que las alternativas posibles, como vibrar o agitar el cartucho 1.

La disposición de pipeteado permite que se use una solución de partículas o perlas paramagnéticas 54 para capturar el ácido nucleico en la muestra, y las partículas paramagnéticas 54 se pueden lavar posteriormente para eliminar sustancias no deseadas mientras se retiene el ácido nucleico para su posterior tratamiento o liberación, según métodos bien conocidos en la técnica.

Ventajosamente, la disposición asume una ubicación fija e incluye dos imanes 53, móviles entre una primera posición, en la que su campo magnético atrae partículas magnéticas a las superficies de la cámara 31, 32, 33, y una segunda posición, en la que su campo magnético prácticamente no tiene efecto sobre las partículas magnéticas.

Cuando están en su primera posición, los imanes 53 están montados perpendiculares a cada lado de la cámara en forma de V 31, 32, 33 para proporcionar un campo magnético concentrado 55 a cada lado de la cámara y un plano neutro 56 'libre de partículas' entre ellos que permite que el fluido, sin partículas magnéticas, sea retirado del punto más bajo de la cámara 31, 32, 33, a través de una pipeta fija 8.

Pipetear fluido transparente desde el plano neutro 'libre de partículas' 56 permite que otras áreas del fluido se acerquen a la zona de limpieza rápida. Esta disposición puede aumentar significativamente la tasa de captura de perlas y proporciona un beneficio sustancial de velocidad y eficiencia sobre las soluciones de la técnica anterior.

Aunque el cartucho 1 se puede configurar individualmente para muestras y tipos de prueba específicos, algunos de los fluidos y sustancias almacenados en las cámaras 31, 32, 33 en la bandeja inferior 17 son comunes a varios tipos de muestras. La rentabilidad y las ventajas de la vida útil se pueden lograr con un cartucho genérico 1 que comprende solo estos materiales comunes. Los otros pueden variar para diferentes preparaciones y estos pueden ser proporcionados ventajosamente en un cartucho 20 enchufable separado, insertado en la bandeja inferior 3, antes de su uso. El cartucho enchufable 20 contiene una pluralidad de cámaras 55 adecuadas para almacenar sustancias sólidas, secas o líquidas y se puede cubrir con un sello de cubierta rompible 57, tal como un sello de aluminio o similar para evitar derrames en tránsito y aumentar la vida útil de los reactivos. El cartucho enchufable 20 también contiene una pluralidad de boquillas fijas 56 que se combinan con la pipeta móvil 5.

El cartucho enchufable 20 se puede almacenar en una bolsa de aluminio separada, lejos de los líquidos dentro del cartucho 1, lo que proporciona el beneficio de una vida útil más larga para reactivos secos o sólidos. El cartucho enchufable 20 puede llevar una etiqueta de identificación codificada legible por máquina 58, como un código de barras 2D 50, un chip RFID u otra interfaz óptica, magnética o inalámbrica de campo cercano para transmitir datos que el lector puede leer. La etiqueta codificada 58 puede transmitir datos que identifican la naturaleza personalizada del cartucho 1 que incorpora el cartucho enchufable 20, incluida la identificación de los ensayos, pasos y/o pruebas contenidos dentro. La etiqueta codificada puede transmitir instrucciones específicas al instrumento 3. Por ejemplo, un cartucho 20 enchufable que comprende materiales para una nueva muestra y/o prueba se puede lanzar al mercado después de la introducción del sistema y la etiqueta codificada se puede utilizar para informar al instrumento 3 de los requisitos específicos, por ejemplo, los requisitos de ciclos de temperatura. Alternativa o adicionalmente, la etiqueta codificada se puede utilizar para informar al instrumento acerca de períodos de tiempo, tales como, por ejemplo tiempos de establecimiento durante la aspiración de muestra. La etiqueta codificada puede transmitir información adicional de trazabilidad y/o seguimiento, así como otros parámetros útiles, tales como la fecha de caducidad. Los datos e instrucciones codificados en la etiqueta codificada pueden ser utilizados automáticamente por el instrumento 3, y se puede hacer de forma selectiva con o sin la intervención del usuario, para ofrecer una serie de beneficios mejorados del sistema, advertencias de seguridad y eficacia, y/o características de posibilidad de utilización.

La geometría del cartucho permite que el cartucho enchufable 20 se encaje en la bandeja inferior 17, para formar parte del conjunto químico, accesible por la punta de pipeta móvil 6, necesario para preparar la muestra. Los reactivos secos o sólidos se hidratan, durante la operación, utilizando las sustancias acuosas almacenadas en las otras cámaras del cartucho.

Una vez que la muestra ha sido procesada, el analito se puede transferir desde una cámara 31, 32, 33, usando la pipeta móvil 6, a un recipiente de reacción 22 para una reacción adecuada, tal como el termociclado para PCR.

El recipiente de reacción 22 está construido a partir de una sección moldeada 64, una película flexible 65 y un respiradero semi transpirable 66. El fluido se transfiere desde una cámara seleccionada 31, 32, 33 y se introduce en el recipiente de reacción 20 a través de la punta de pipeta móvil 6. Las burbujas en el fluido de reacción pueden afectar a las lecturas de análisis y el recipiente de reacción está diseñado con una geometría que asegura que no se formen burbujas durante el llenado. Un filtro de transpirable permite que el aire escape del recipiente de reacción 22 durante el proceso de llenado; sin embargo, el filtro está fabricado con material hidrofóbico que no permite que el fluido lo atraviese a las presiones relativamente bajas proporcionadas por el instrumento 3. De esta manera, la punta de pipeta

móvil 6 puede producir una presión positiva en la cubeta durante el proceso de reacción que ayuda a su contacto térmico con el bloque térmico.

La medición del fluido 10 en el recipiente de reacción 22 se puede lograr mediante métodos convencionales tales como medios ópticos, medios electroquímicos, electroforesis y chips personalizados. En todos los casos, el instrumento interactúa con el cartucho, ya sea ópticamente, a través de las paredes transparentes en la cámara de reacción o eléctricamente, a través de electrodos por medio de almohadillas en el cartucho.

Como se muestra en la figura 27, la disposición permite que las cámaras 31, 32, 33 se llenen con reactivos líquidos 10, a través de la punta de pipeta, mediante la parte fija de la pipeta 8. Ventajosamente, esto significa que es posible llenar y obturar con lámina de aluminio la cámara prácticamente sin espacio de cabeza, evitando así el riesgo de que el líquido se quede retenido en áreas no accesibles de las cámaras 31, 32, 33, lo que puede dar como resultado una transferencia de líquido inferior a la esperada que puede conducir a una extracción de ADN deficiente.

Se ha descrito que el cartucho comprende una estructura de pipeta que tiene una parte móvil 6 y partes fijas 8. Debería ser evidente que esta solución produce mejoras sustanciales en el factor de forma, en el sentido de que el cartucho 1 puede lograr un perfil significativamente más bajo que si se utiliza una pipeta móvil de una sola pieza. Sin embargo, en un ejemplo que no forma parte de la presente invención, si el espacio no es una limitación, entonces la pipeta móvil 5 se puede ampliar de modo que la punta móvil 21 tenga una longitud suficiente para ser insertada en el punto más bajo de cada cámara 30, 31, 32, 55 y, por lo tanto, las partes fijas 8 se pueden eliminar del sistema. Esto podría reducir el coste total a expensas de aumentar la longitud del eje central 5, el eje de accionamiento 35 y la altura total del cartucho 1.

La disposición de la punta de pipeta móvil 6, las cámaras fijas 31, 32, 33 y el cartucho de reactivo 20 permite una solución altamente flexible y programable que se puede utilizar para muchos tipos de procesos de diagnóstico, tales como PCR cuantitativa o en tiempo real (termociclado). PCR (isotérmica), inmunoensayo, química clínica, flujo lateral y muchos otros en los que las muestras se transfieren, mezclan, reaccionan y analizan.

Con la invención, un usuario coloca la muestra (sangre, fluido, etc.) en el cartucho de preparación de muestras 1 y luego lo coloca en el lector analítico 3. El lector 3 se acopla con el cartucho de preparación de muestras 1 (por ejemplo, mecánica, neumática, ópticamente, o térmicamente) y procesa la muestra en el cartucho. Al final del procesamiento, el lector mide el cartucho de preparación de muestras (éste podría ser óptico o eléctrico) y proporciona un resultado al usuario. El cartucho de preparación de muestras 1 se retira después del lector del dispositivo de preparación de muestras 3 y se puede desechar.

Se ha descrito una realización compacta en la que el cartucho se inserta en un lector analítico para su procesamiento. Métodos y topologías de conexión alternativas serán fácilmente evidentes para una persona experta, incluyendo colocar el cartucho en un instrumento analítico, o acoplar el miembro de accionamiento del lector analítico en el cartucho usando características de tipo bayoneta.

Como se apreciará por lo anterior, la presente invención proporciona un cartucho 1 de preparación de muestras simple y de bajo coste que es fácil de usar por un operador mediante una simple inserción. Mediante el uso de la configuración de pipeta de dos partes, la profundidad total del cartucho de preparación de muestras 1 se puede reducir para mantenerlo pequeño y compacto, siendo de bajo coste y fácil de manejar. Además, mediante el uso del filtrado en los conductos del lector analítico 3 es posible asegurar que no haya contaminación del lector analítico central dentro de un dispositivo o instrumento de preparación de muestras por muestras individuales a la vez que se garantiza un funcionamiento sencillo.

REIVINDICACIONES

1. Un cartucho de preparación de muestras (1) para su uso con un dispositivo de preparación de muestras, comprendiendo el cartucho (1):

una carcasa (7) que define varios segmentos separados (31, 32, 33), estando dichos segmentos (31, 32, 33) dispuestos alrededor de un eje central de la carcasa (7); y

una cabeza móvil (14) dispuesta para rotar alrededor de dicho eje central y bajar hacia, o elevarse desde, un segmento deseado (31, 32, 33) cuando se ha girado para ser colocada por encima del segmento deseado (31, 32, 33) durante el uso, en donde al menos uno de dichos segmentos (31, 32, 33) comprende una sección fija (8) de un componente de pipeta y en donde la cabeza móvil comprende una punta de pipeta (6), estando configurada la cabeza móvil (14), durante el uso, para moverse entre una posición en la que la punta de pipeta (6) está en contacto obturado con la sección fija (8) del componente de pipeta y una posición en la que la punta de pipeta (6) está situada por encima de otro de dichos varios segmentos (31, 32, 33).

2. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un eje (5) unido a la cabeza (14) y colocado en el eje central, estando dispuesto el eje (5) para acoplarse, durante el uso, con un miembro de accionamiento (4) en un lector analítico (3) del dispositivo de preparación de muestras cuando el cartucho de preparación de muestras (1) se inserta en él para que el miembro de accionamiento (4) pueda mover el eje (5) y la cabeza (14), comprendiendo el eje (5) un pasaje (16) para permitir la comunicación de fluido entre la pipeta (6) y el lector analítico (3).

3. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, conteniendo los varios segmentos separados (31, 32, 33) analitos y/o perlas (54) o filtros de captura durante el uso, en donde la punta de pipeta (6) está dispuesta para transferir, durante el uso, analitos y/o perlas (54) o filtros de captura de un segmento (31, 32, 33) a otro para preparar una muestra para análisis, en donde la punta de pipeta (6) comprende además:

una sección de depósito (18) capaz de contener fluidos, y una sección de boquilla (6) capaz de dispensar y aspirar fluidos desde los segmentos (31, 32, 33); y

la punta de pipeta (6) está conectada neumáticamente a un sistema de control programable para proporcionar flujo de aire positivo y negativo a través de la pipeta (6) durante el uso; y en donde la sección fija (8) del componente de pipeta proporciona una ruta de fluido en el respectivo segmento.

4. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con la reivindicación 3 en donde la punta de pipeta móvil (6) comprende un filtro (15) para reducir la contaminación.

5. Un cartucho de preparación de muestras (1) según las reivindicaciones 3 o 4 en donde al menos uno de los segmentos (31, 32, 33) tiene un sello de fluido rompible (11) y la cabeza móvil (14) comprende además un componente de perforación (12) dispuesto para perforar dicho sello de fluido rompible (11) cuando la cabeza (14) se desplaza al segmento respectivo (31, 32, 33) durante el acoplamiento de la punta de pipeta (6) con la sección fija (8) del componente de pipeta para permitir que la presión de aire dentro del segmento (31, 32, 33) se equilibre durante la aspiración y la dispensación.

6. Un cartucho de preparación de muestras (1) según la reivindicación 5 en donde la cabeza (14) está configurada para proporcionar un movimiento giratorio, de modo que el componente de perforación (6) pueda producir un orificio alargado que no selle alrededor del componente de perforación (6) durante el uso.

7. Un cartucho de preparación de muestras (1) según la reivindicación 5, en donde la punta de pipeta (6) no es circular para no producir una obturación con el sello rompible (11) durante la inserción.

8. Un cartucho de preparación de muestras (1) según la reivindicación 3 a la reivindicación 7 en donde, durante el uso, el eje (5) proporciona además un acoplamiento neumático entre la punta de pipeta (6) y el lector analítico (3) para proporcionar un medio para controlar la presión dentro de la pipeta.

9. Un cartucho de preparación de muestras (1) según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un área (51) sobre la cual se puede hacer descender la punta de pipeta móvil (6) para eliminar el exceso de residuos de la punta de pipeta (6).

10. Un cartucho de preparación de muestras (1) según cualquier reivindicación anterior, dispuesto además para llenar un recipiente de reacción (22) con fluido durante el uso, para el análisis, usando la punta de la pipeta (6) y que comprende además un filtro hidrófobo para producir una presión en el recipiente de reacción (22) que hace que una cara externa del recipiente de reacción se deforme y proporcione un buen contacto térmico con un bloque térmico acoplado al mismo.

11. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la carcasa (7) comprende:

una bandeja inferior (17) que define la pluralidad de segmentos separados (31); y

una tapa superior (27); en donde la bandeja inferior (17) está construida a partir de un molde de plástico único o segmentos separados y en donde la bandeja inferior (17) tiene un cartucho enchufable (20) separado que tiene una pluralidad de cámaras adecuadas para almacenar sustancias sólidas, secas o líquidas.

12. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la carcasa (7) comprende una puerta sellable (2) para recibir una muestra durante el uso.

13. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde al menos un segmento contiene reactivos y al menos un segmento contiene perlas paramagnéticas (54), teniendo dicho segmento un fondo con forma de V que se estrecha (34) para proporcionar un punto de drenaje para extraer fluidos, y que comprende además:

una disposición de imanes (53) que se pueden mover a una posición, durante el uso, donde su campo magnético atrae las perlas paramagnéticas (54) a las superficies del segmento, estando los imanes (53) y el segmento dispuestos de modo que pueden ser utilizados para proporcionar una zona libre de perlas paramagnéticas (54) para que la punta de pipeta (6) aspire fluido del segmento; y mediante la aspiración de fluido del segmento de este modo, acercar las perlas (54) al campo magnético y aumentar la velocidad de captura de perlas, en donde el segmento y los imanes (53) están dispuestos para proporcionar la zona libre de perlas en el punto más bajo del segmento.

14. Un cartucho de preparación de muestras (1) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además una etiqueta codificada (58), en donde la etiqueta codificada comprende uno de un código de barras o un chip RFID.

15. Un sistema de preparación de muestras que comprende el cartucho de preparación de muestras de cualquiera de las reivindicaciones anteriores r y un lector analítico (3), comprendiendo el lector analítico medios para recibir el cartucho de preparación de muestras (1) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y comprendiendo medios de accionamiento (4) para acoplar con el cartucho de preparación de muestras (1) para mover la cabeza (14) durante el uso.

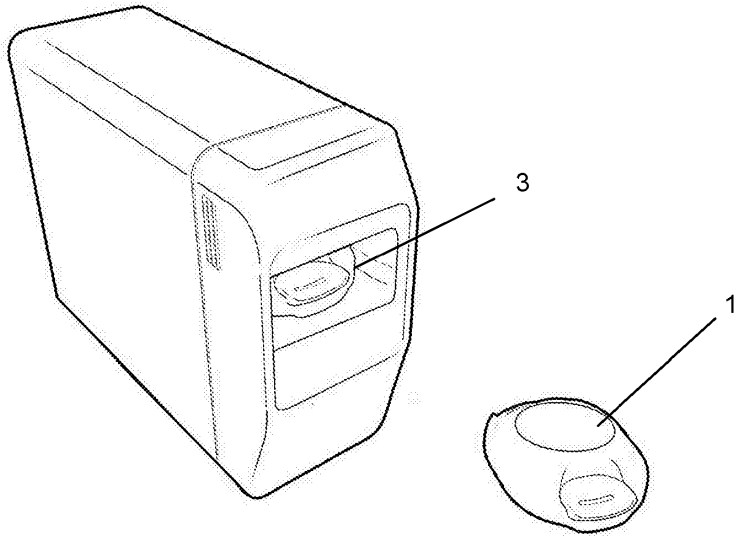


Fig. 1

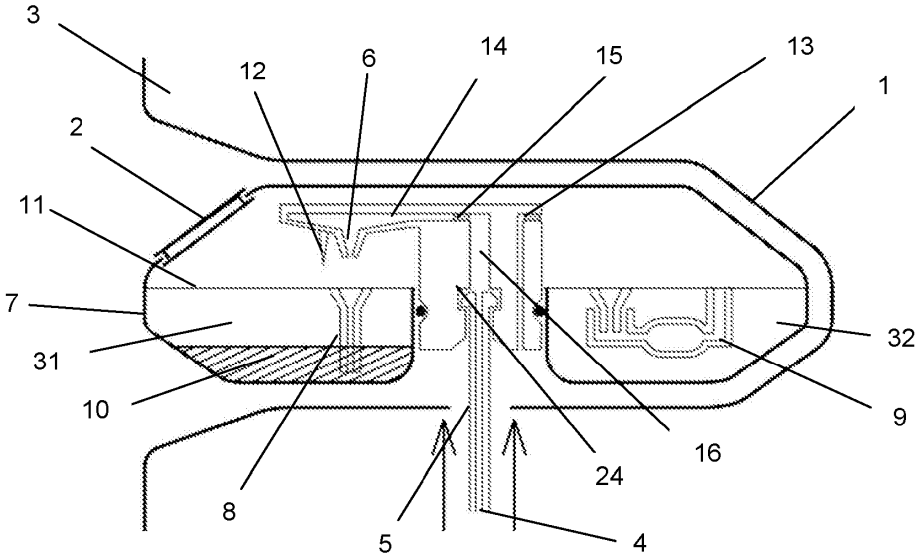


Fig 2

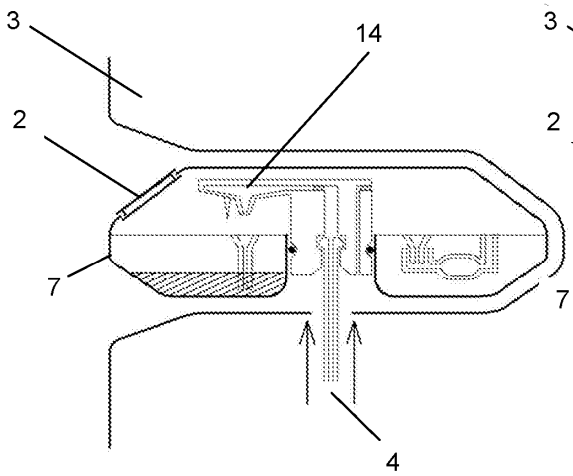


Fig 3a

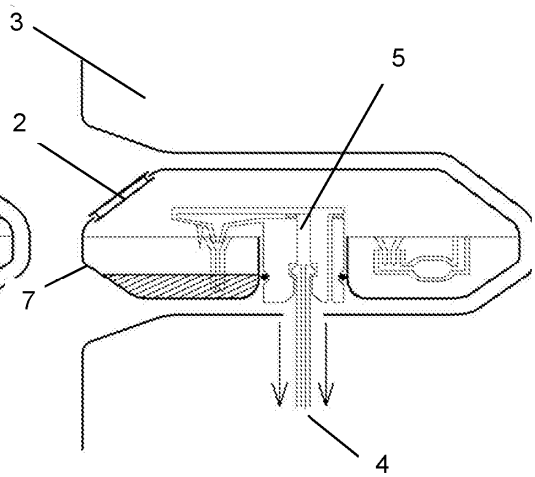


Fig 3b

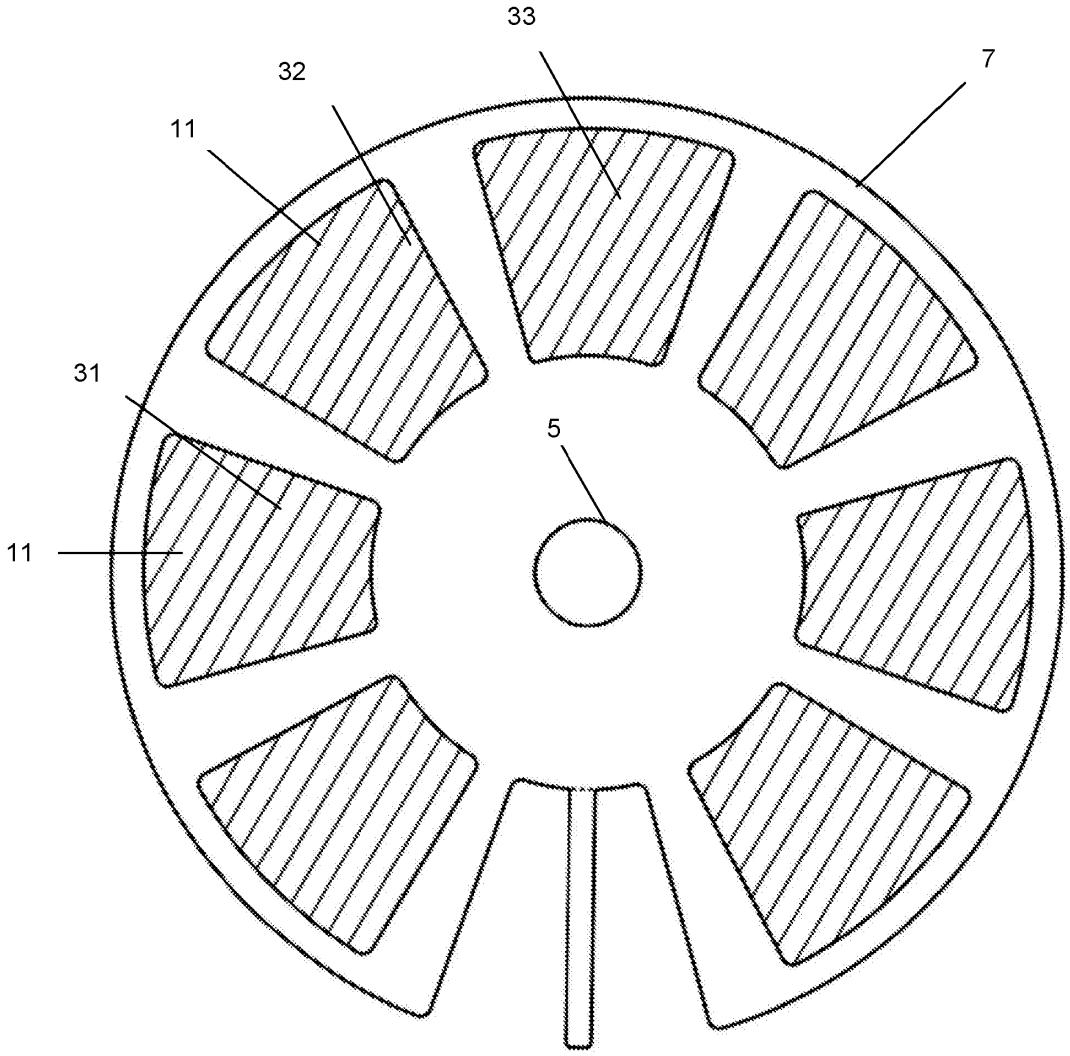


Fig 4

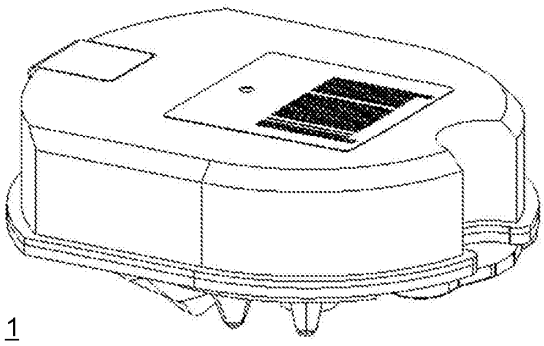
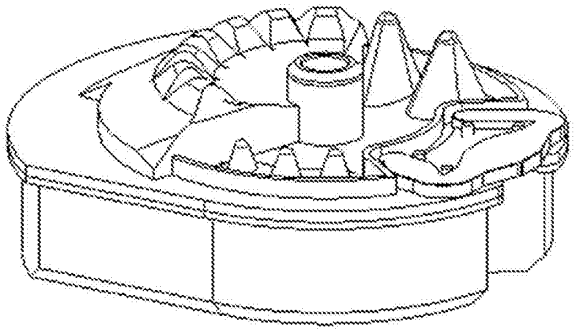
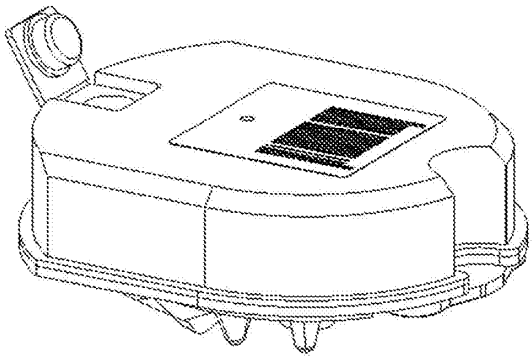


Fig. 5



1

Fig. 6



1

Fig. 7

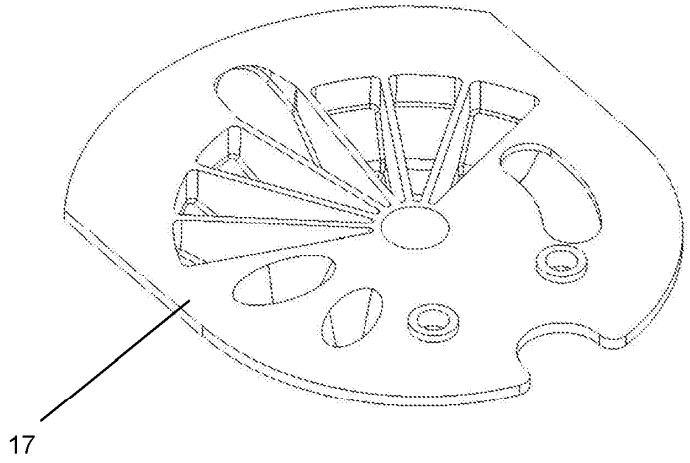


Fig. 8

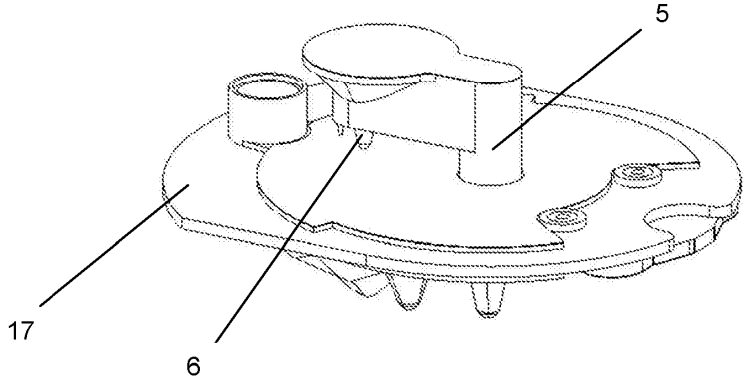


Fig. 9

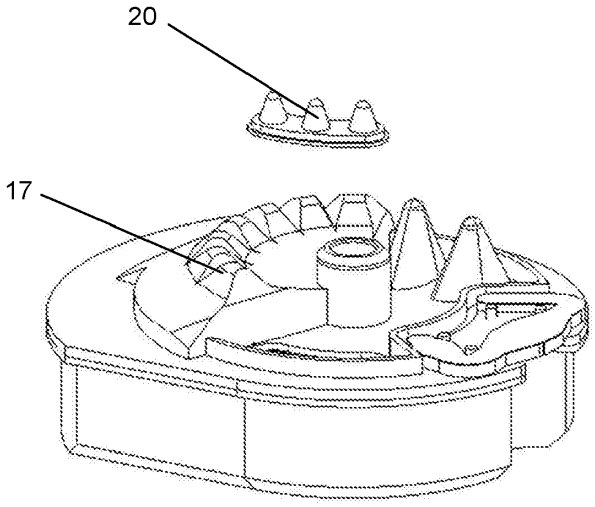


Fig. 10

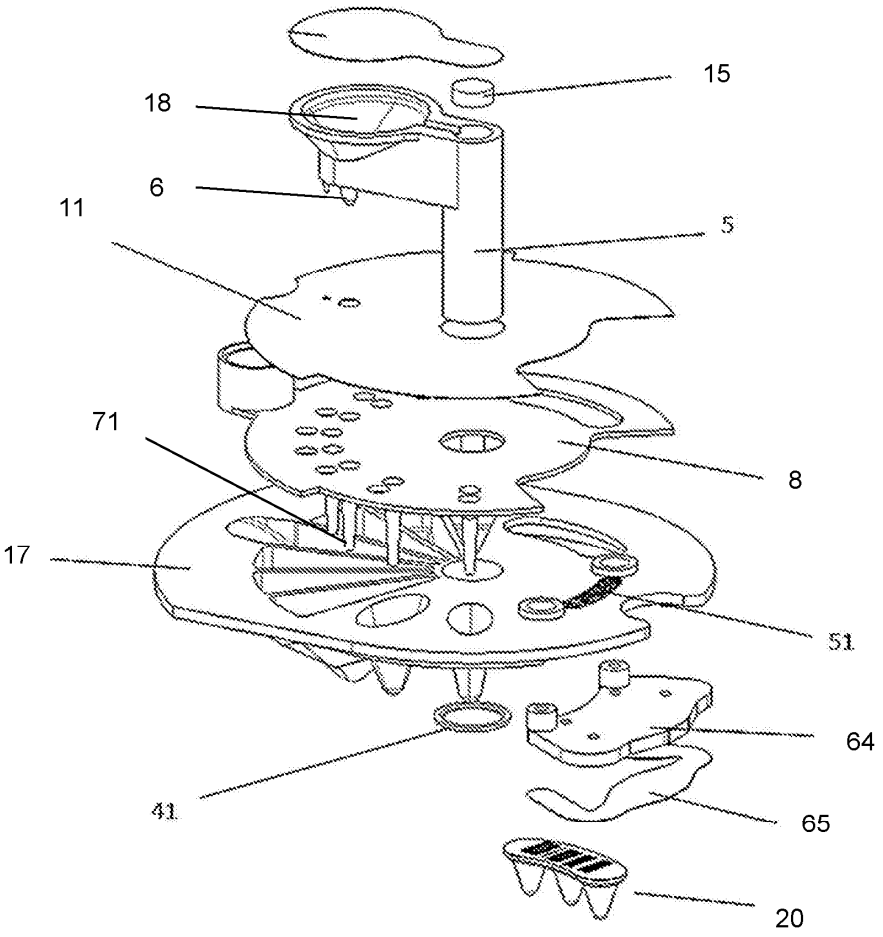


Fig. 11

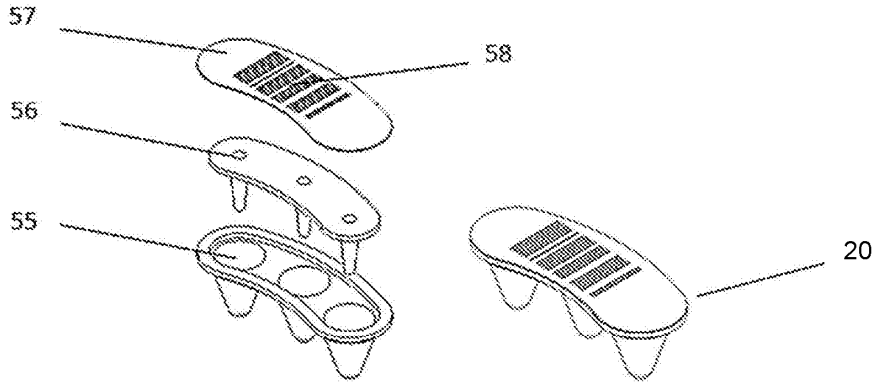


Fig. 12

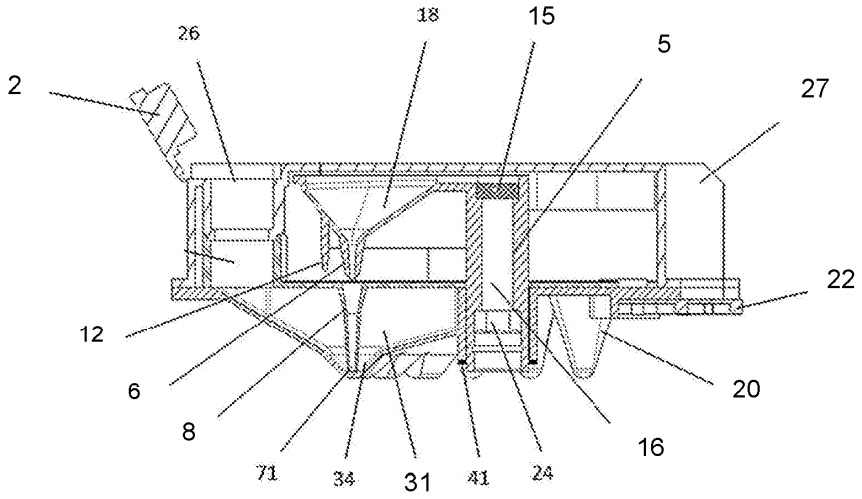


Fig. 13

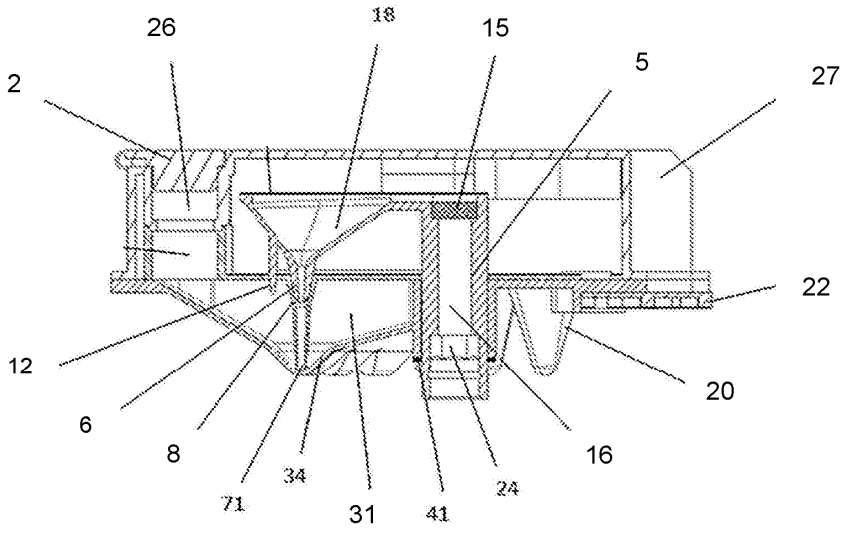


Fig. 14

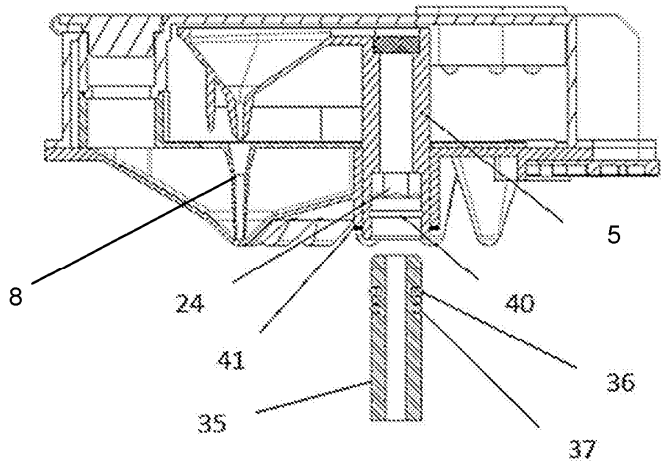


Fig. 15

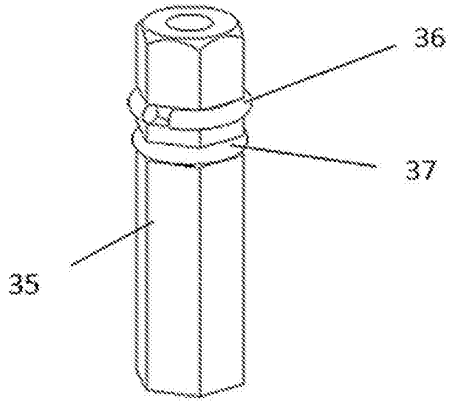


Fig. 16

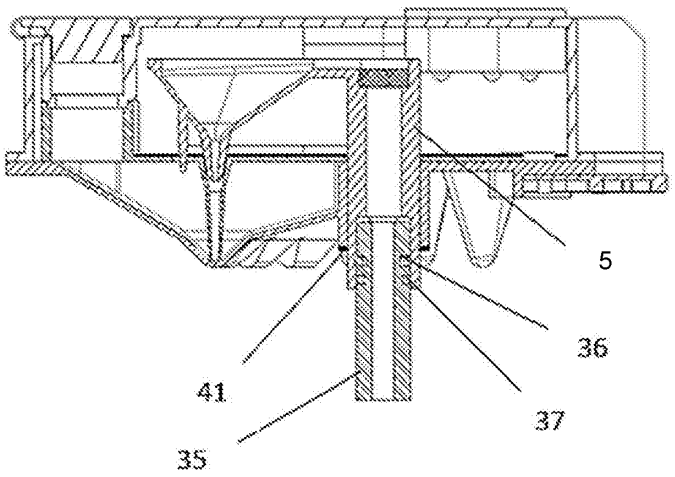


Fig. 17

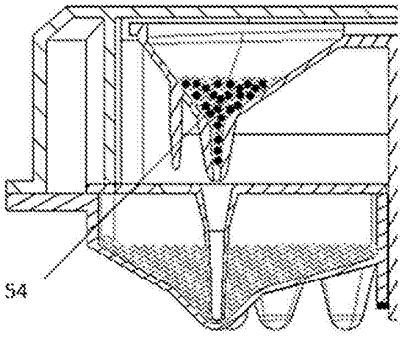


Fig. 18

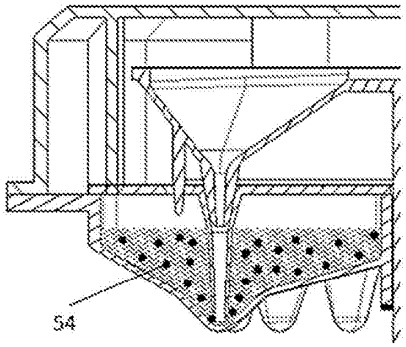


Fig. 19

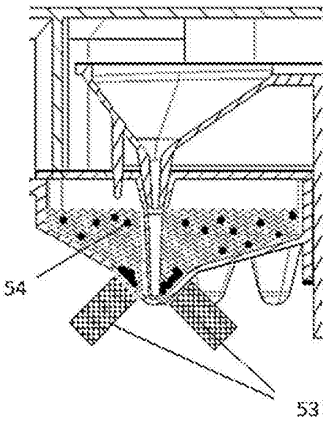


Fig. 20

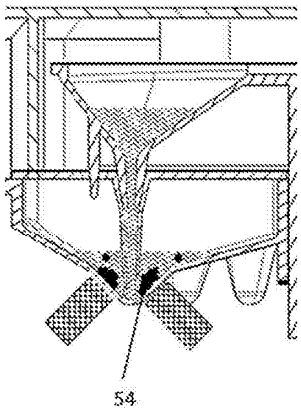


Fig. 21

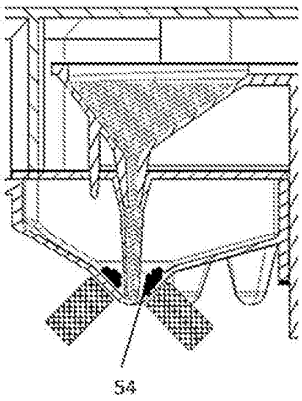


Fig. 22

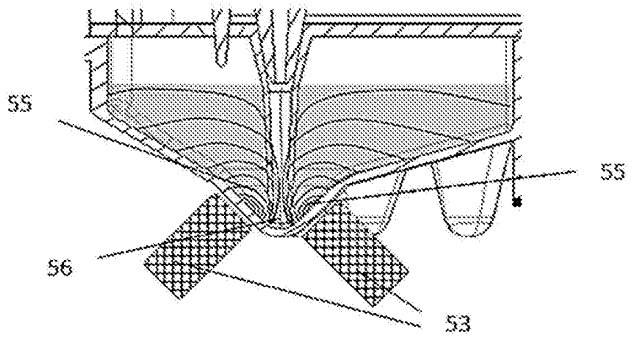


Fig. 23

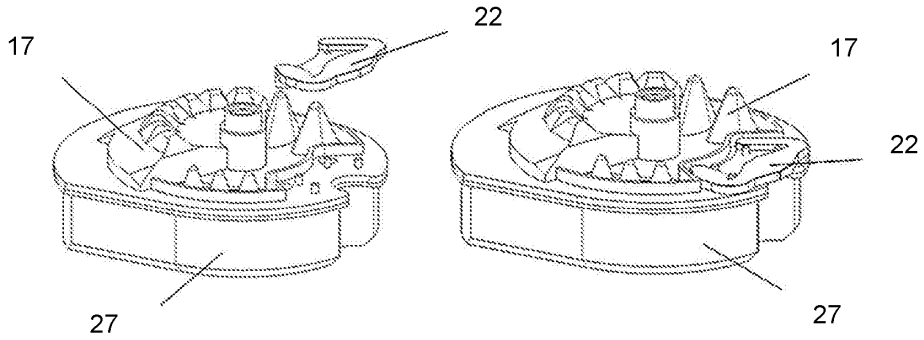


Fig. 24

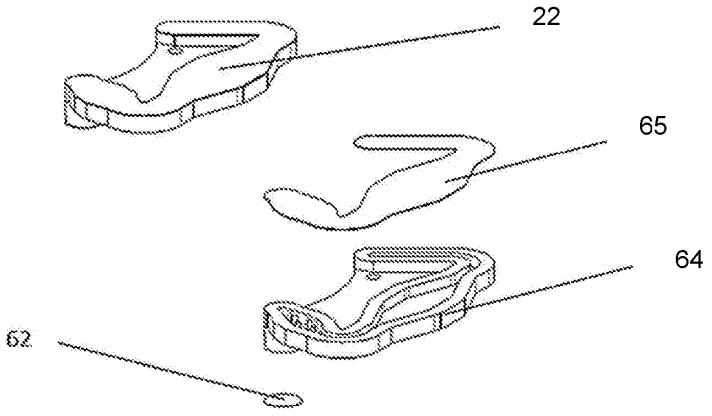


Fig. 25

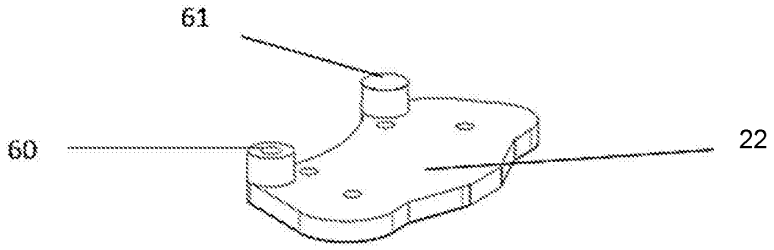


Fig. 26

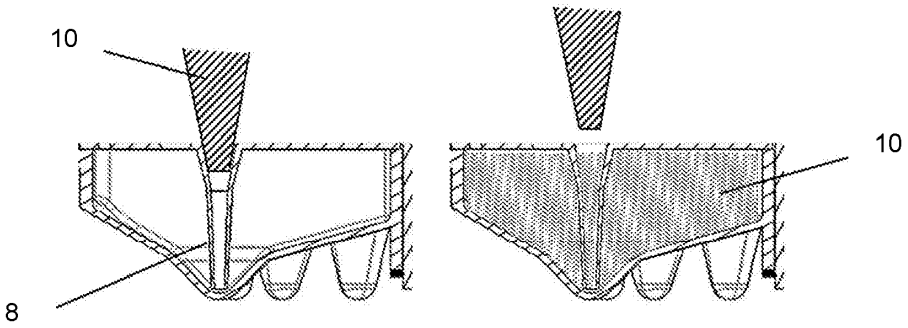


Fig 27