



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y con el contenido de la Memoria adjunta.

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>469829</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			<b>27 ABR. 1978</b>		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 19 234.3	29 abril 1977	Alemania Rep.Fed.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G01N	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"SISTEMA DE CANALES MÚLTIPLES PARA EL MANEJO DE SUSTANCIAS BIOLÓGICOACTIVAS INMOVILIZADAS".		
71 SOLICITANTE (S)		
CHANDON INVESTMENT PLANNING LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
GRAND CAYMAN, Isla Cayman (INDIAS OCCIDENTALES BRITANICAS) - West Wind Bldg. P.O.B. 1111		
72 INVENTOR (ES)		
D. Hans A. THOMA		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Alfonso Durán Olivella		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de invención se refiere a un sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológico activas inmovilizadas, en el cual varios tubos de ensayo son tratados, por lo menos, con un flúido de reacción.

5.

Mediante dispositivos del tipo antes mencionado se puede determinar, por ejemplo, el contenido en hormonas del suero humano. En los hospitales se debe llevar a cabo una gran cantidad de dicho tipo de determinaciones o de tipo similar, en el tiempo más corto posible. Es interesante por lo tanto la automatización de los dispositivos de tipo mencionado.

10.

Los dispositivos conocidos hasta el momento, tales como dispositivos automáticos de pipetas o incluso sistemas de flujo pasante automatizados, presentan en todos los casos el grave inconveniente de que su trabajo tiene lugar solamente de manera seriada. Puesto que cada probeta que se debe analizar debe ser sometida a una serie de fases de trabajo, tal como llenado de pipetas, centrifugado, contacto con flujo de reacción, etc, no se ha logrado hasta el momento un dispositivo que permita llevar a cabo las necesarias fases de trabajo simultáneas y en paralelo en un número grande de muestras.

15.

20.

La introducción de las técnicas llamadas "de estado sólido", en las cuales la muestra flúida que se debe someter a investigación se lleva a establecer contacto con una sustancia sólida en forma de partículas, una

25.

sustancia biológica inmovilizada, permitió ciertamente la utilización de un sistema de flujo pasante, con lo que el proceso de análisis se simplificó sensiblemente y se facilitó su manejo. La velocidad y capacidad de esta

5. técnica quedó no obstante nuevamente limitada puesto que las muestras individuales deben ser tratadas una después de otra.

Esta invención se propone la finalidad de dar a conocer un dispositivo que permite el análisis simultáneo y paralelo de una gran cantidad de muestras.

10.

Según la presente invención, esta finalidad se consigue de manera que el dispositivo presenta una placa de soporte horizontal, la cual soporta los tubos de ensayo debidamente ordenados y además presenta una placa de adaptación por encima de la placa de soporte dotada de alojamientos en los cuales quedan soportados los tubos de ensayo mediante acoplamiento a presión, cuando la placa de soporte y la placa de adaptación quedan dispuestas a cierta distancia entre sí. Cada uno de los alojamientos queda unido con intermedio de un canal, estrecho en comparación con el alojamiento mencionado, con una bomba de canales múltiples la cual puede actuar optativamente como bomba de presión o de aspiración. Además, se prevé una placa de soporte, sobre la cual se encuentran aberturas o

15.

20.

25.

alojamientos para las muestras líquidas que se deben analizar, dispuestas en un orden que corresponde con el de los tubos de ensayo, siendo la placa de soporte recambiable contra la placa receptora. Mediante la combinación de

las características dichas se consigue un verdadero sistema de canales múltiples en el cual un conjunto o campo de tubos de ensayo dispuestos de forma sensiblemente matricial por encima de una placa receptora quedarán

5. conectados simultáneamente con una placa de adaptación y por cambio de la placa receptora por una placa de soporte, cada uno de los tubos de ensayo será llevado a establecer contacto con una muestra a analizar. Mediante correspondientes fases de accionamiento de la bomba que impulsa
10. hacia adelante y hacia atrás, las muestras son en primer lugar aspiradas hacia dentro de los tubos de ensayo pudiendo ser tratadas con diferentes líquidos de reacción.

Según otra realización de la invención, la placa receptora comprende un bloque de soporte con orificios y

15. encima del bloque de soporte queda dispuesta una lámina relativamente rígida, que presenta en lugar de los orificios, unos refundidos para recibir las muestras líquidas, de manera que dichos refundidos no quedan dispuestos encima de los orificios. Mediante la utilización de una
20. "lámina eliminable", para recibir las muestras, se acelera adicionalmente el proceso de análisis, puesto que se elimina el dificultoso lavado de los envases que contienen las muestras.

De manera preferente los tubos de ensayo con-

25. sisten en un material flexible que se ensancha hacia arriba de forma cónica presentando los alojamientos una zona de entrada en forma de embudo y una zona de recepción o soporte de forma cilíndrica, cuyo diámetro es menor que

el diámetro exterior más grande de los tubos de ensayo. Con estas características se consigue una unión satisfactoria de los tubos de ensayo con la placa de adaptación. Por la circulación de los tubos de ensayo puede

5. producirse a causa de la elevada resistencia al flujo de las muestras, una presión elevada en los tubos, que hace necesaria una conexión absolutamente firme entre los tubos y la placa de adaptación.

- De manera preferente los tubos de ensayo tienen
10. una longitud tal que se pueden desmontar o quitar de los alojamientos, después de la separación del bloque receptor, mediante su colocación oblicua. Estas características posibilitan una recogida conjunta de todos los tubos de ensayo dispuestos en una línea recta, mediante un soporte
  15. apropiado, de manera tal que mediante la inclinación de dicho soporte con respecto al plano horizontal, se consigue una disposición oblicua de los tubos de ensayo, con lo que se interrumpe la unión o fijación a presión y los tubos caen en el soporte específico. Por lo tanto se evita
  20. el contacto de los tubos de ensayo con las manos así como el peligro de cambios de los tubos.

- De acuerdo con otra realización de la invención, los tubos de ensayo presentan en su perímetro exterior un reborde conformado que puede acoplarse encima del borde de
25. los orificios de la placa receptora. La colocación de los tubos de ensayo en la placa de adaptación debe tener lugar con una determinada fuerza, para conseguir una unión a presión satisfactoria. Mediante el escalón en el perímetro

externo del tubo de ensayo se impide que dicho tubo de ensayo se acople a presión por la acción de la fuerza dicha en la placa receptora.

- La bomba impulsora puede quedar constituida por
5. una bomba flexible que puede funcionar en dos direcciones, hacia delante y hacia atrás pero preferentemente comprende una línea de unidades de cilindro y pistón accionados conjuntamente, que están conectados mediante tubos flexibles con los alojamientos de la placa de adaptación. Es
  10. ventajoso el disponer los émbolos por un lado y los cilindros por el otro en placas desplazables paralelas entre sí. De esta manera se consigue un guiado exacto y absolutamente sincrónico de las unidades de cilindro-pistón. Se consigue una construcción especialmente sencilla cuando
  15. los conjuntos de cilindro-pistón quedan constituidos por jeringas de presión estancas al aire.

- Para determinados análisis puede ser necesario el tratar las muestras con dos flúidos de reacción separados. Con esta finalidad desemboca en cada alojamiento un
20. segundo canal más estrecho, que está conectado con una segunda bomba impulsora de canales múltiples. Mediante este canal adicional se puede suministrar un segundo flúido de reacción independientemente del primero.

- El dispositivo de acuerdo con esta invención
25. constituye un verdadero sistema de canales múltiples que significa un descubrimiento en la automatización de los análisis de muestras de suero con técnicas de fase sólida.

A continuación se describe una realización de

la invención de acuerdo con los dibujos adjuntos.

La figura única muestra una sección esquemática de dos partes esenciales del dispositivo.

El dispositivo comprende de modo esencial una

5. placa de adaptación -10- estacionaria, dispuesta horizontalmente. En la cara inferior de la placa de adaptación mencionada quedan dispuestos varios alojamientos -12- en una determinada disposición geométrica. Dichos alojamientos quedan usualmente dispuestos con la separación
10. apropiada entre sí que corresponde a los puntos de cruce de una retícula de líneas perpendiculares entre sí.

- Los alojamientos -12- poseen una zona de entrada -14- en forma de embudo y una zona de soporte de tipo cilíndrico -16-. En la zona de soporte -16- se une por la
15. parte superior un canal más estrecho -18- que establece comunicación con un orificio -20- roscado interiormente. En el orificio -20- se puede roscar un tapón adaptador o rácor de forma adecuada, por roscado, en cuyo eje de simetría se encuentra un manguito, cuyo diámetro corresponde
20. aproximadamente al del canal -18-. Cuando el tapón adaptador queda roscado en el orificio -20-, se conecta el canal -18- directamente con el manguito situado en el eje del tapón adaptador (no mostrado). Los manguitos, que
25. están unidos por un lado con los tapones adaptadores mencionados, quedan unidos por sus otros extremos con un espacio cilíndrico de una unidad cilindro-pistón no mostrada. El número de unidades separadas cilindro-pistón corresponde de modo preciso al número de orificios -20-

o de los alojamientos -12-.

Los émbolos por un lado y los cilindros por otro están montados en placas separadas paralelas entre sí, con lo que una placa se desplaza paralelamente con respecto a la otra. El desplazamiento se lleva a cabo preferentemente mediante un accionamiento de husillo y se controla de modo correspondiente por un dispositivo de mando. Según una forma de realización del dispositivo se utilizan del modo más satisfactorio jeringas de precisión estancas al aire en función de unidades cilindro-pistón. El volumen del cilindro está medido de tal manera que es suficiente para varios análisis.

Por debajo de la placa de adaptación -10- queda de modo correspondiente dispuesta una placa de soporte o receptora horizontal -22-. La placa receptora -22- puede ser desplazada en dirección vertical tal como se ha mostrado mediante una doble flecha. El desplazamiento tiene lugar de manera preferente de forma hidráulica y será controlado por un dispositivo de mando adecuado en lo que se refiere a carrera, ciclo y velocidad de transferencia. En el bloque de soporte quedan dispuestos unos orificios -24- cuyos ejes de simetría coinciden con los ejes de simetría de los alojamientos -12-. Cada uno de los alojamientos -12- se corresponde por lo tanto con un orificio -24-. En la superficie superior del bloque receptor o de soporte -22- se dispone una lámina -26- dotada de alojamientos o refundidos -28- en forma de plato, los cuales reciben en primer lugar los líquidos de muestra.

Es por lo tanto significativo que los refundidos -28- queden dispuestos de manera libre en los orificios -24- y que la lámina quede realizada en un material plástico flexible, de manera que por la acción de la presión se puedan expansionar ligeramente dichos refundidos.

5. En los alojamientos -12- y de modo correspondiente en sus zonas de soporte cilíndricas -16- quedan colocados tubos de ensayo -30- y se fijan en posición mediante unión o cierre a presión. El diámetro superior externo de los tubos de ensayo es ligeramente más grande que el diámetro de la zona de soporte -16-. Al colocar un tubo de ensayo -30- en el alojamiento, tiene lugar una deformación de la parte superior del tubo de ensayo -30-, con lo que se origina una fuerza de retención de tal magnitud que los tubos de ensayo quedan retenidos de manera segura en sus alojamientos -12- incluso ante la acción de la presión.

10. El bloque receptor -22- puede ser cambiado por una placa receptora no mostrada. En la placa receptora se encuentra una alineación de orificios cuyos ejes de simetría corresponden con los ejes de los alojamientos -12-. El diámetro de los orificios se escoge de manera tal que la parte inferior de los tubos de ensayo -30- se puede colocar en unos orificios con un cierto juego. En los tubos de ensayo -30- queda realizado un escalón -32- en la zona inferior, que queda dispuesto sobre el borde de los orificios de la placa soporte y que impide que al aparecer una presión que actúa axialmente desde arriba

sobre los tubos de ensayo, éstos se pueda acuñar en los orificios de la placa de soporte.

- La colocación de los tubos de ensayo preparados, es decir, conteniendo una sustancia biológicoactiva sólida
5. en la placa adaptadora -10-, tiene lugar del modo siguiente. Los tubos de ensayo -30- se colocan en primer lugar en los orificios de la placa receptora no mostrada. La placa receptora será colocada encima de las guías, tampoco mostradas, o bien del soporte del mecanismo elevador
  10. hidráulico del dispositivo, con lo que los ejes de simetría de los orificios y los ejes de simetría de los alojamientos -12- coinciden. Al llevar hacia arriba la placa receptora, el borde superior de los tubos de ensayo -30- es cogido por la zona de entrada -14- de los alojamientos
  15. -12-, terminando finalmente en las zonas de soporte cilíndricas -16-, en las cuales los tubos de ensayo -30- quedan introducidos hasta el tope superior. A continuación, la placa de soporte se desplaza nuevamente hacia abajo, con lo que los tubos de ensayo -30- permanecen suspendidos
  20. en los alojamientos -12-, de manera que la placa de soporte y los tubos de ensayo -30- no se pueden acoplar por la acción del escalón -32-.

- Después de la introducción de los tubos de ensayo, se quita la placa de soporte no mostrada del dispositivo y se cambia por el bloque de soporte -22-, sobre el
25. cual se coloca la lámina -26-, de manera que se encuentran las muestras de suero en los refundidos -28-. El bloque de soporte -22- es impulsado hacia arriba mediante un meca-

nismo elevador no mostrado, hasta que el borde inferior de los tubos de ensayo -30- queda colocado encima del fondo o base de los refundidos -28-, deformándose ligeramente dicho fondo o base.

5. La fase siguiente que tiene lugar es la aspiración de las muestras de suero en los tubos de ensayo. Para esta finalidad se retiran ligeramente los émbolos de las jeringas de precisión, lo cual produce una cierta baja presión o vacío en el interior de los tubos de ensayo y
10. por lo tanto conduce a una alimentación o aspiración de la muestra líquida en los tubos de ensayo. Si se trata por ejemplo de la determinación de la proporción de hormonas en el suero sanguíneo, para lo cual la sustancia biológico-coactiva está formada por anticuerpos en forma pulverulenta y seca, tiene lugar finalmente un intervalo de pausa,
15. en el cual el anticuerpo en forma pulverulenta forma un gel con la muestra de suero y tiene lugar la reacción del anticuerpo con la hormona que se debe determinar y que ha sido previamente marcada.

20. Después que haya transcurrido el tiempo necesario de reacción, los émbolos de las jeringas de precisión son llevados nuevamente hacia adelante, lo cual lleva al lavado de los tubos de ensayo -30-.

25. El lavado con un líquido apropiado da lugar a la elusión de la muestra, es decir, a la expulsión de la parte de hormonas no unidas a los anticuerpos, marcadas o no marcadas.

La placa de adaptación puede para ello ser modificada de manera que en vez de un canal -18- se dis-

ponen dos de dichos canales desembocando en el alojamiento -12-. El segundo canal queda conectado con una segunda bomba de impulsión separada y puede por lo tanto funcionar de manera completamente independiente. En este caso, se

5. bombea en primer lugar la solución trazadora en la muestra, se deja un cierto tiempo para la actuación y a continuación se suministra una solución equilibradora por el canal -18-, con la cual se diluye la muestra, originando la separación del producto trazador unido y no unido.
10. Antes o después del final de la elución el bloque de soporte -22- será impulsado hacia atrás, de manera que los tubos de ensayo -3- queden suspendidos de modo libre por debajo de la placa de adaptación. Los tubos de ensayo -30- pueden ser ahora recogidos mediante un
15. soporte de tubos especialmente construido, quitándolos de los alojamientos -12- de la placa de adaptación -10- y siendo colocados en un dispositivo para otros análisis, para la determinación de la radioactividad de las muestras.
20. El soporte de tubos de ensayo para la extracción de los tubos de ensayo, queda realizado preferentemente de manera tal que presente soportes para los tubos de ensayo que están dispuestos a lo largo de una línea recta y cuyos ejes de simetría coinciden con los ejes de simetría de los
25. alojamientos -12-, los cuales están dispuestos según una línea recta. El soporte es desplazado entonces desde abajo hacia los tubos de ensayo -30- y después de golpear en la placa adaptadora -10-, se separa hacia afuera en la medida

- necesaria, en separación del plano medio, de forma que los tubos de ensayo se liberan de los alojamientos -12-. Esto se hace posible por un lado por la flexibilidad del material del cual están realizados los tubos de ensayo, y por otro lado, por la suficiente longitud de los tubos de ensayo que permite la correspondiente acción de palanca.

Este tipo de extracción de los tubos de ensayo de la placa adaptadora impide cambios de los tubos de ensayo así como contaminación de los mismos.

10. El funcionamiento descrito del dispositivo puede variar en relación con el correspondiente análisis deseado. Asimismo el número de los tubos de ensayo dispuestos en una placa adaptadora -10- puede ser variado a voluntad. Se han desarrollado ya bombas de canales múltiples hasta un número total de 92 canales.

Todas las peculiaridades dadas a conocer en la descripción son de significación esencial para la invención.

20. Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del sistema descrito, será variable a los efectos de la actual Patente.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta Patente de invención:

- 1.- Sistema de canales múltiples para el manejo
5. de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, en el que varios tubos de ensayo son tratados, por lo menos, con un flúido reactivo, caracterizado por una placa receptora horizontal la cual soporta los tubos de ensayo en una ordenación regular y además por una placa adaptadora dispuesta por encima de la placa de soporte, dotada de alojamientos, en los cuales quedan colocados a presión los tubos de ensayo cuando la placa de soporte y la placa adaptadora son desplazadas a una determinada distancia entre sí y además porque cada uno de los alojamientos de
10. la placa adaptadora comunica mediante un canal más estrecho que el alojamiento, con una bomba impulsora única de canales múltiples, la cual funciona opcionalmente como bomba de impulsión o de aspiración y existiendo además otra placa portadora, en la cual existen refundidos para
15. las muestras líquidas que se deben analizar, quedando dispuestos en un orden que corresponde al de los tubos de ensayo y de forma que la placa de soporte es recambiable por la placa receptora.

- 2.- Sistema de canales múltiples para el manejo
25. de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según la reivindicación 1, caracterizado porque la placa soporte comprende un bloque de soporte con orificios y una lámina relativamente rígida dispuesta por encima de dicho bloque

de soporte, cuya lámina presenta en la situación de los orificios del bloque de soporte unos refundidos para recibir las muestras líquidas, de forma que los refundidos no coinciden con el fondo de los orificios del bloque.

5. 3.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los tubos de ensayo quedan realizados a base de un material flexible y se ensancha cónicamente hacia arriba y que los alojamientos de la placa adaptadora poseen una zona de entrada dotada de forma de embudo y una zona de sujeción cilíndrica cuyo diámetro es menor que el mayor diámetro externo de los tubos de ensayo.

15. 4.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según la reivindicación 3, caracterizado porque los tubos de ensayo tienen una longitud tal que después de la separación del bloque de soporte son separables de los alojamientos de la placa adaptadora por separación o desplazamiento oblicuo.

20. 5.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque los tubos de ensayo, por medio de un escalón realizado en la periferia externa, descansan sobre el borde de los orificios dispuestos en la placa receptora.

25. 6.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

la bomba de impulsión es una bomba flexible que puede funcionar hacia adelante y hacia atrás.

- 7.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la bomba comprende una serie de elementos de cilindro y émbolo, accionados conjuntamente, que están unidos con intermedio de manguitos con los alojamientos de la placa adaptadora.
5. 8.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según la reivindicación 7, caracterizado porque el émbolo por un lado y el cilindro por el otro están montados sobre placas desplazables paralelas entre sí.
10. 9.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque las unidades de cilindro y émbolo están constituidas por jeringas de precisión estancas al aire.
15. 10.- Sistema de canales múltiples para el manejo de sustancias biológicoactivas inmovilizadas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque en cada uno de los alojamientos de la placa adaptadora desemboca un segundo canal que está unido a una segunda bomba impulsora de canales múltiples.
20. 25.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurran en la esencialidad de la Patente de invención definida en las anteriores reivindicaciones, cuyo objeto

es:

11.- "SISTEMA DE CANALES MÚLTIPLES PARA EL MANEJO  
DE SUSTANCIAS BIOLÓGICOACTIVAS INMOVILIZADAS".

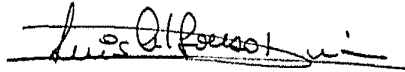
Consta la presente memoria de diecisiete hojas  
5. foliadas, mecanografiadas por una sola cara y de los  
dibujos unidos a la misma.

Barcelona, 27 ABR. 1978

P.A. de CHANDON INVESTMENT PLANNING LTD.

ALFONSO DURÁN

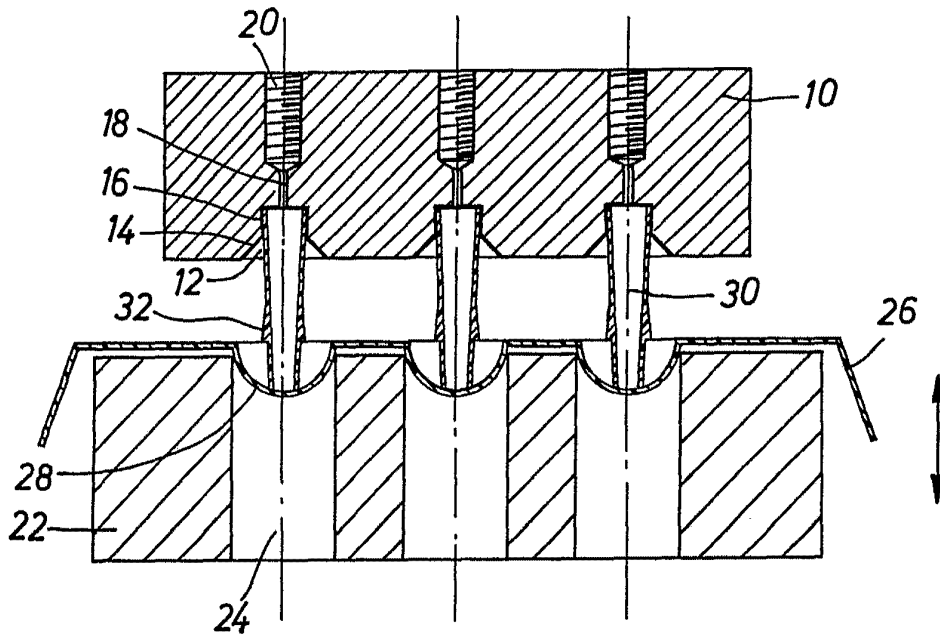
P. P.



Fdo. Luis A. Durán ~~Moya~~

JR/mp

J6 P.  
(78)



BARCELONA, 27 ABR. 1978  
P.A.

ALFONSO DURÁN  
p. p.

*Alfonso Durán*  
Fdo. Luis A. Durán Moya

ESCALA VARIABLE