



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00111**

(22) Data de depozit: **08/02/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/05/2016** BOPI nr. **5/2016**

(41) Data publicării cererii:  
**30/12/2011** BOPI nr. **12/2011**

(73) Titular:  
• **van STADEN RALUCA IOANA**,  
*STR. PAȘCANI NR. 8, BL. 728A, SC. B,  
ET. 4, AP. 52, SECTORUL 6, BUCUREȘTI,  
B, RO;*  
• **van STADEN JACOBUS FREDERICK**,  
*STR. PAȘCANI NR. 8, BL. 728A, SC.B,  
ET.4, AP. 52, SECTORUL 6, BUCUREȘTI,  
B, RO*

(72) Inventatori:

• **van STADEN RALUCA IOANA**,  
*STR. PAȘCANI NR. 8, BL. 728A, SC. B,  
ET. 4, AP. 52, SECTORUL 6, BUCUREȘTI,  
B, RO;*  
• **van STADEN JACOBUS FREDERICK**,  
*STR. PAȘCANI NR. 8, BL. 728A, SC.B,  
ET.4, AP. 52, SECTORUL 6, BUCUREȘTI,  
B, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**WO 2010/081219 A1; RO 125050 B1;  
US 2010/0279418 A1**

(54) **SISTEM DE SCANARE PENTRU ANALIZE BIOMEDICALE**



# RO 126898 B1

1           Invenția se referă la un sistem de scanare pentru analize biomedicale, utilizat pentru  
identificarea și cuantificarea unor substanțe de interes biomedical, cu rezultate imediate pentru  
3           pacienți.

5           Se cunosc soluții pentru diferite investigații biomedicale, cum ar fi brevetul de invenție  
**US 6043492**, pentru determinarea glicemiei, brevetul de invenție **US 3278270**, pentru determi-  
narea din timp a existenței sarcinii, și brevetul de invenție **US 6205354 B1**, pentru determinarea  
7           imunității organismului prin măsurarea nivelului antioxidanților din piele, soluții care sunt minim  
invazive sau neinvazive.

9           Se mai cunosc brevetele de invenție **RO 123101 B1**, în care a fost propus un senzor  
stocastic, pentru determinarea acidului ascorbic, bazat pe porfirine și având dimensiuni macro  
11          și un electrolit în corpul de plastic, și **RO 125050 B1**, în care a fost propus un microsenzor sto-  
castic pentru diagnosticarea cancerului la nivel molecular, din câteva picături de sânge, putând  
13          fi utilizat înainte sau/și după ce cancerul a fost instalat în corp.

15          Se cunoaște cererea de brevet **RO 126158 A0**, în care se propune un senzor format  
dintr-un electrod de lucru, un electrod de referință și un electrod auxiliar (numai pentru electrozii  
17          amperometrici și stocastici), care să poată face analiza de doi sau mai mulți analiți simultan,  
utilizați în diferite moduri, cum ar fi: potențiomtric, amperometric, stocastic, optic, în funcție de  
19          natura substanței care va fi determinată, electrodul de lucru fiind compus dintr-o pastă de  
diamant simplă sau modificată cu diferiți selectori chirali, cum ar fi inuline, ftalocianine.

21          Se cunoaște, de asemenea, cererea de brevet a **2010 00608**, în care au fost propuse  
o metodă și un sistem pentru detectare, identificare și evaluare cantitativă rapidă a unor  
23          biomarkeri specifici, din fluide biologice, care efectuează analize medicale prin detectarea  
automată a prezenței biomarkerilor cunoscuți de către sistem, identificarea automată a ele-  
25          mentelor particulare din semnalul electric generat de biomarker, indicând astfel cu precizie tipul  
biomarkerului și evaluarea cantitativă a biomarkerului în proba de fluid, generând concentrația  
relativă.

27          Se mai cunoaște și cererea de brevet **WO 2010081219 A1**, în care este prezentat un  
dispozitiv de testare pentru diagnosticare, ce conține un port pentru includerea unui cartuș de  
29          test, un element conectat cu un dispozitiv electronic, și senzori pentru detectarea datelor de  
testare dintr-o probă biologică sau de mediu, după reacția cu reactivi la nivelul cartușului.  
31          Dezavantajul acestui dispozitiv este că folosește un cartuș cu reactivi, pentru detecția optică  
sau electrochimică, determinarea substanțelor de interes biologic nu se face direct, bazat pe  
33          interacția substanțelor de interes biologic cu porii nanomaterialelor utilizate la construcția  
senzorilor optici și electrochimici, și identificarea semnăturii substanțelor de interes biologic.

35          Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în identificarea și cuantificarea în  
timp real, minim invaziv, a unor substanțe de interes biomedical în fluide și țesuturi biologice.

37          Sistemul de scanare pentru analize biomedicale, conform invenției, înlătură deza-  
vantajele de mai sus prin aceea că, pentru determinarea calitativă și cantitativă a substanțelor  
39          de interes biomedical în timp real, este compus: dintr-un subsistem de generare a informației  
analitice, compus din niște senzori electrochimici și/sau optici de lucru, niște senzori de referință  
41          și niște senzori auxiliari, care intră în contact direct cu un fluid sau țesut biologic, fără a fi folosiți  
reactivi; un subsistem de prelucrare și procesare a informației analitice până la obținerea de  
43          date experimentale, corespunzătoare rezultatelor unei analize biomedicale, care intră în contact  
cu subsistemul de generare a informației analitice, având rol de identificare a semnăturilor  
45          substanțelor de interes biologic, și cuantificarea acestora; un ecran pe care vor fi vizualizate  
rezultatele generate de subsistemul de prelucrare și procesare a informației analitice, imprimare  
47          sau transmise unui centru de analize sau unui medic.

# RO 126898 B1

Conform unui alt aspect al invenției, senzorii de lucru pot lucra atât în modul electrochimic, cât și optic, independent sau simultan.	1
Conform unui alt aspect al invenției, senzorii de lucru au o parte activă, formată din matrice care poate să fie tip pastă, sol-gel, plastic, metalică, solidă, și un component electroactiv sau optic activ, de natură biologică sau sintetică, ales în funcție de natura și compoziția substanței biologice, de interes biomedical de analizat.	3 5
Avantajele invenției sunt următoarele:	7
- folosirea de către sistemul de scanare a mai multor tipuri de senzori înglobați într-o cupă care poate fi de unică sau multiplă folosință, și care sunt singurii senzori care pot identifica în mod fiabil, indiferent de matrice, substanțele de interes biologic, și pot da automat opțiuni pentru diagnostic, pe baza substanțelor identificate și a concentrațiilor acestora, transmiterea rezultatelor putând fi realizată și în sistem cloud;	9 11
- identificarea și cuantificarea substanțelor de interes biomedical la o concentrație inaccesibilă metodelor standard de analiză, domeniul de utilizare fiind cuprins între fg/mL până la ng/mL;	13 15
- analiza rezultatelor și identificarea posibilelor diagnostice;	
- diminuarea costului analizei, prin utilizarea unor sisteme de generare a informației analitice de unică sau multiplă folosință;	17
- posibilitatea determinării <i>in vitro</i> a tratamentului celui mai eficient în maximum 48 h, prin măsurarea continuă a substanțelor dezvoltate de celule, conform modului de funcționare descris;	19 21
- posibilitatea creării unor game de aparate destinate atât populației, cât și medicilor și clinicilor specializate, complexitatea informației furnizate fiind direct corelată cu natura utilizatorului: pacient, laborator clinic, medic specialist.	23
Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției în legătură cu fig. 1...4, ce reprezintă:	25
- fig. 1, vedere în perspectivă a sistemului de scanare pentru analize biomedicale, conform invenției;	27
- fig. 2, schema bloc a sistemului de scanare pentru analize biomedicale, conform invenției;	29
- fig. 3, vedere în perspectivă a sistemului care generează informația analitică, cuprinzând sistemul de generare a informației analitice în care se pune proba de fluid biologic sau țesut, și care poate fi de unică sau multiplă folosință;	31 33
- fig. 4, exemplu de diagramă specifică semnalului stocastic.	
Sistemul de scanare pentru analize biomedicale, conform fig. 1, se compune din:	35
- un subsistem de generare a informației analitice <b>1</b> , care intră în contact direct cu fluidul sau țesutul biologic alcătuit din: senzori electrochimici și/sau optici de lucru <b>9</b> , senzori de referință <b>10</b> și, după caz, senzori auxiliari <b>11</b> , înglobați într-o cutie de măsurare. Senzorii electrochimici și/sau optici de lucru <b>9</b> sunt de diferite dimensiuni și forme, se bazează pe nanomateriale prezentând pori, care vor fi în contact direct cu fluidul biologic sau țesutul de analizat, și pot fi folosiți pentru măsurători de fluide biologice sau/și țesuturi, în funcție de analiza cerută de medic sau dorită de pacient, având capacitatea de a efectua măsurarea unei singure substanțe de interes sau a mai multor substanțe de interes, cum ar fi toți neurotransmițătorii, în aceeași analiză. Ei pot lucra atât în modul electrochimic, cât și optic, independent sau simultan. Acești senzori electrochimici și/sau optici de lucru <b>9</b> se compun dintr-o matrice pastă de grafit modificat chimic, diamant dopat cu diferite elemente, diamant natural și sintetic, cu defecte controlate, grafenă ca atare sau oxid de grafenă, modificate chimic, diferite tipuri de sol-gel, plastic, metalică (de exemplu, aur, platină, argint), material textil modificat chimic, materiale	37 39 41 43 45 47

# RO 126898 B1

1 care prezintă canale/pori controlați, având dimensiuni și forme controlate, și un component  
2 electroactiv sau optic activ de natură biologică sau sintetică, de tip nanomaterial, material  
3 nanostructurat, de tip agregat, ales în funcție de natura și compoziția substanței biologice, de  
interes biomedical, de analizat;

5 - un subsistem de prelucrare și procesare a informației analitice **7**, până la obținerea de  
date experimentale, corespunzătoare rezultatelor analizei biomedicale, informația analitică  
7 obținută fiind sub forma unei diagrame. Subsistemul de prelucrare și procesare a informației  
analitice **7** este alcătuit dintr-un sistem de măsură cu detecție electrochimică și/sau optică,  
9 având capacitatea de a înregistra diagramele obținute prin metode electrochimice și optice, și  
dintr-un sistem de achiziție utilizat pentru stocarea diagramelor generate într-o bază de date și  
11 cloud, prelucrarea datelor prin identificarea semnăturilor substanțelor de interes biologic, și  
compararea valorilor identificate cu valorile existente într-o bază de date internă. Atunci când  
13 substanțele de interes biologic au fost regăsite, se va trece la măsurarea automată a unui  
parametru (de exemplu, timp  $t_{on}$ , absorbantă), introducerea valorii în curba de calibrare pre-  
15 setată în sistem, pentru determinarea concentrației și înscrierea, ca rezultat, în funcție de  
substanțele identificate și concentrațiile acestora, a unor posibile diagnostice, și stocarea date-  
17 lor asociate fiecărei analize efectuate, respectiv, natura substanțelor de importanță biologică  
regăsite, concentrațiile lor, posibile diagnostice, care vor permite reacesarea în orice moment;  
19 și

- un ecran **6**, pe care vor putea fi vizualizate rezultatele generate de subsistemul de  
21 prelucrare și procesare a informației analitice **7**, acestea putând fi printate printr-o simplă  
apăsare a unui buton **3** sau/și transmise unui centru **8** de analize sau medicului, prin apăsarea  
23 unui buton **4**. Apăsarea unui alt buton **5** va permite întreruperea alimentării aparatului.

Examinarea medicală se realizează prin prelevarea de la pacient a probei biologice  
25 (sânge, salivă, lichid cerebrospinal, lichid peritoneal, urină, lacrimă) sau țesut. Apoi se introduc  
date referitoare la probă: nume/cod pacient, spital/clinică/laborator, oraș/țară, dată, tipul probei  
27 scanate. Se fixează subsistemul de generare a informației analitice **1** a sistemului de scanare;  
această componentă poate fi de unică sau de multiplă folosință. Proba prelevată de la pacient  
este supusă imediat scanării simultane cu senzorii electrochimici/optici **9**, de referință **10** și  
29 auxiliari **11** ai subsistemului de generare a informației analitice **1**. Se înregistrează diagrama  
specifică semnalului stocastic, și se compară semnăturile obținute în diagramă cu cele existente  
31 în baza de date a aparatului. Se identifică substanțele de interes biologic, și se efectuează  
măsurători optice, amperometrice și/sau potențiometrice, pentru măsurarea concentrației  
33 acestor substanțe. Se prelucrează statistic datele regăsite, prelucrarea și procesarea făcându-  
se în timp real de către subsistemul de prelucrare și procesare a informației analitice **7**, având  
35 ca rezultat date experimentale ce reflectă calitatea și cantitățile în care se regăsesc compușii  
biologici de interes biomedical în fluidul sau țesutul biologic, și care constituie rezultatul analizei,  
37 comparându-se cu baza de date în care se găsesc mai multe diagnostice. Se afișează  
rezultatele sub forma substanță/concentrație pentru fiecare dintre substanțele analizate și  
39 posibile diagnostice, iar acestea pot fi printate prin selectarea butonului **3** și/sau transmise prin  
mijloace aflate la dispoziție la locul analizei medicului sau unei baze de date specializate, prin  
41 apăsarea butonului **4**.

43 Modul de lucru al sistemului de scanare pentru analize biomedicale este următorul:

45 a) se cântăresc la balanța analitică 50 mg pudră de nanoparticule de carbon; peste  
pudra de nanoparticule de carbon se adaugă 10  $\mu$ L ulei de parafină și se omogenizează, resul-  
47 tatul fiind o pastă de nanoparticule de carbon. La această pastă se adaugă 5  $\mu$ L soluție de  
inulină având concentrația de 0,001 mol/L și se omogenizează, rezultând o pastă de nanopar-

# RO 126898 B1

ticule de carbon modificată cu inulină. Această pastă se introduce în subsistemul de generare a informației analitice 1, în spațiul corespunzător senzorului electrochimic și/sau optic de lucru 9 (fig. 3). Ca senzor de referință 10 (fig. 3) se utilizează un electrod de Ag/AgCl, iar ca senzor auxiliar 11 (fig. 3) se utilizează un fir de Pt;

b) se prelevează 0,50 mL de sânge de la fiecare pacient examinat, și se pune în subsistemul de generare a informației analitice 1. Pentru fiecare pacient se înregistrează date referitoare la nume/cod pacient, spital/clinică/laborator, oraș/țară, dată, tipul probei scanate. Se pornește scanarea fluidului biologic pentru HER2, pentru un timp de 6 min în modul stocastic. Această măsurătoare se repetă de trei ori. După terminarea scanărilor, diagramele obținute (un exemplu este prezentat în fig. 4) sunt transferate către subsistemul de prelucrare și procesare a informației analitice 7, unde HER2 este identificat conform valorii  $t_{off}$  (1,3 s) (fig. 4) și, în continuare, valoarea  $t_{on}$  (fig. 4) este măsurată și introdusă în ecuația de calibrare:

$1/t_{on} = 0,01 + 1,7 \times 10^7 \times \text{Conc.}_{HER2}$  pentru determinarea concentrației biomarkerului HER2 (tabel). Rezultatele obținute pentru măsurarea HER2 din sânge, utilizând metoda stocastică, sunt comparate cu rezultatele obținute utilizând imunohistochimia pentru țesutul tumoral prelevat de la același pacient (tabel). O foarte bună corelație între cele două rezultate s-a obținut pentru un număr de 40 de pacienți, dintre care pentru 10 dintre ei rezultatele sunt prezentate în tabelul următor.

## Tabel

*Prezentarea rezultatelor obținute cu sistemul de scanare a 0,5 mL de sânge, din exemplul de realizare a invenției, bazat pe utilizarea unui senzor electrochimic și/sau optic de lucru 9, construit utilizând pastă de nanoparticule de carbon modificată cu inulină, a unui senzor de referință 10 Ag/AgCl și a unui senzor auxiliar 11 de Pt, în comparație cu rezultatele obținute prin imunohistochimia țesutului tumoral*

Proba nr.	Sistem de scanare a sângelui conform invenției, HER2, ng/mL (rezultatele reprezintă media a trei determinări)	Imunohistochimia țesutului tumoral HER2
1	21,90±0,01	++
2	63,60±0,03	+++
3	19,90±0,02	+
4	25,00±0,03	++
5	25,70±0,03	++
6	29,80±0,02	++
7	21,80±0,03	++
8	63,50±0,05	+++
9	15,20±0,01	-
10	40,75±0,05	+++

Rezultatul care se va afișa pe ecranul 6 va fi: HER2 pozitiv (pentru pacienții 1...8 și 10), HER2 negativ (pentru pacientul 9), însoțit de valoarea concentrației găsite pentru HER2, în ng/mL, ce reprezintă media celor trei scanări efectuate. Rezultatele pot fi printate, trimise în sistem cloud sau/și medicului și clinicii la care pacientul este arondat.

# RO 126898 B1

## Revendicări

1

3

1. Sistem de scanare pentru analize biomedicale, **caracterizat prin aceea că**, pentru determinarea calitativă și cantitativă a substanțelor de interes biomedical în timp real, este compus dintr-un subsistem de generare a informației analitice (1), compus din: niște senzori electrochimici și/sau optici de lucru (9), niște senzori de referință (10) și niște senzori auxiliari (11), care intră în contact direct cu un fluid sau țesut biologic, fără a fi folosiți reactivi; un subsistem de prelucrare și procesare a informației analitice (7) până la obținerea de date experimentale, corespunzătoare rezultatelor unei analize biomedicale, ce intră în contact cu subsistemul de generare a informației analitice (1), având rol de identificare a semnăturilor substanțelor de interes biologic, și cuantificarea acestora, și un ecran (6) pe care vor fi vizualizate rezultatele generate de subsistemul de prelucrare și procesare a informației analitice (7), imprimate, sau transmise unui centru (8) de analize sau unui medic.

13

15

2. Sistem de scanare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** senzorii de lucru (9) pot funcționa atât în modul electrochimic, cât și optic, independent sau simultan.

17

19

3. Sistem de scanare conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că** senzorii de lucru (9) au o parte activă, formată din matrice care poate să fie tip pastă, sol-gel, plastic, metalică, solidă, și un component electroactiv sau optic activ, de natură biologică sau sintetică, ales în funcție de natura și compoziția substanței biologice de interes biomedical de analizat.

(51) Int.Cl.

**A61B 5/00** (2006.01),

**G06F 19/26** (2011.01),

**G06F 17/40** (2006.01)

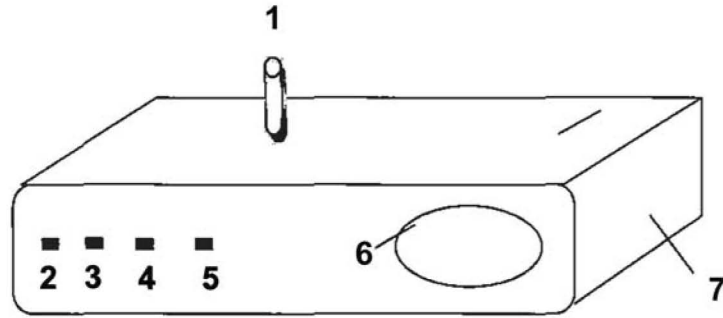


Fig. 1

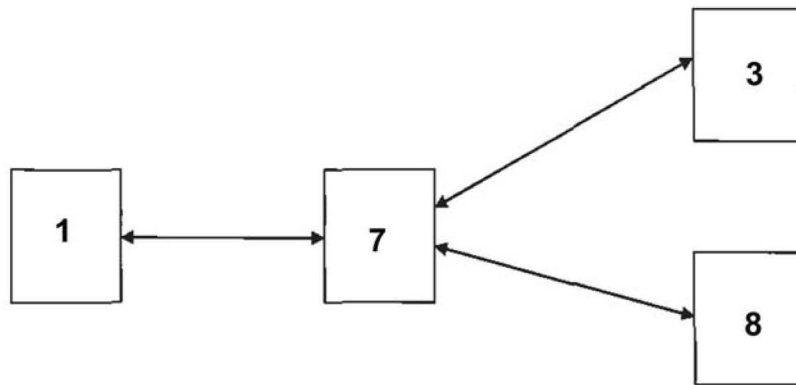


Fig. 2

(51) Int.Cl.

A61B 5/00 (2006.01);

G06F 19/26 (2011.01);

G06F 17/40 (2006.01)

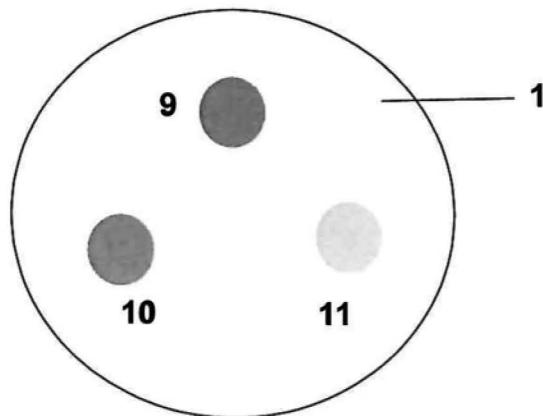


Fig. 3

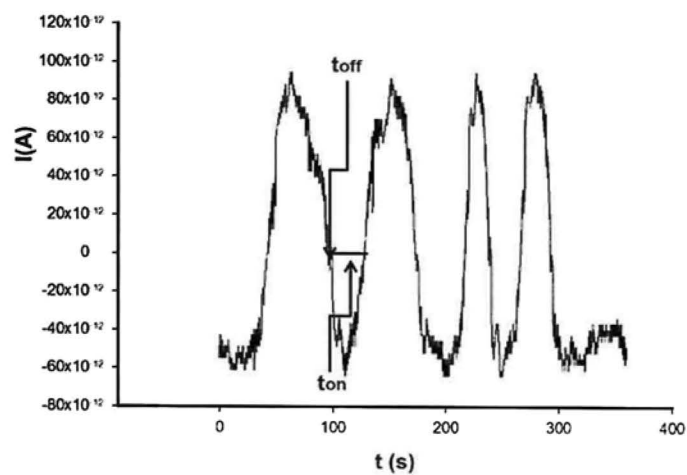


Fig. 4



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 231/2016