



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 322 392**

⑤1 Int. Cl.:
B01L 3/00 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **06120851 .8**

⑨6 Fecha de presentación : **08.03.2002**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1795263**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

⑤4 Título: **Método para eliminar un fluido de un recipiente que comprende una caperuza perforable.**

③0 Prioridad: **09.03.2001 US 274493 P**

⑦3 Titular/es: **GEN-PROBE INCORPORATED**
10210 Genetic Center Drive
San Diego, California 92121-4362, US

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2009

⑦2 Inventor/es: **Kacian, Daniel L.;**
Kennedy, Mark R. y
Carter, Nick M.

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2009

⑦4 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Método para eliminar un fluido de un recipiente que comprende una caperuza perforable.

La presente invención se refiere a un método para eliminar una sustancia fluida de un sistema cerrado.

En este método se usan caperuzas a utilizar en combinación con recipientes para la retención de fluidos, tales como los destinados a recibir y retener muestras biológicas para análisis clínicos, controles de pacientes o diagnóstico. En particular, la caperuza es perforable por un dispositivo de transferencia de fluido utilizado para transferir fluidos hacia o desde un recipiente de retención de fluido, en el que el recipiente y la caperuza permanecen físicamente asociados de forma estanca durante una transferencia de fluido.

Los dispositivos de recogida son del tipo de una combinación de una caperuza y un recipiente habitualmente utilizados para recibir y almacenar muestras biológicas para su envío a laboratorios clínicos, en los que pueden ser analizadas las muestras para determinar la existencia o estado de una enfermedad específica o la presencia de un agente infeccioso determinado, tal como virus o microorganismo bacteriano. Los tipos de muestras biológicas habitualmente utilizadas y facilitadas a laboratorios clínicos para análisis incluyen sangre, orina, esputos, salivas, pus, mocos y fluidos cerebrospinales. Dado que este tipo de muestras pueden contener organismos patógenos, es importante asegurar que los dispositivos de recogida estén contruidos de manera que sean sustancialmente estancos, es decir, que no permitan fugas, durante el transporte desde el lugar de la recogida hasta el lugar del análisis. Esta característica de los dispositivos de recogida es especialmente importante cuando el laboratorio clínico y la instalación de recogida están muy alejados entre sí, incrementando la probabilidad de que el dispositivo de recogida pueda ser invertido o sacudido fuertemente durante el transporte y sometido potencialmente a sustanciales fluctuaciones de temperatura y presión.

Para impedir fugas de las muestras y posibles contaminaciones del medio circundante, se han diseñado típicamente caperuzas de los dispositivos de recogida de manera que éstas sean roscadas, montadas a presión o fijadas por fricción de otro modo o soldadas sobre el recipiente, formando de esta manera un cierre sustancialmente libre de fugas entre la caperuza y el recipiente. Además de impedir que la muestra de fluido escape por fugas, un cierre sustancialmente libre de fugas formado entre la caperuza y el recipiente del dispositivo de recogida puede también colaborar en mejorar la exposición de la muestra a influencias contaminantes potenciales del ambiente circundante o inmediato. Este aspecto de un cierre sin fugas es importante para impedir la introducción de contaminantes en el dispositivo de recogida que podrían alterar los resultados cualitativos o cuantitativos de un ensayo.

Si bien un cierre a prueba de fugas debe impedir fugas de la muestra durante el transporte, la eliminación real de la caperuza del recipiente antes del análisis de la muestra presenta otra oportunidad potencial de contaminación. Cuando se retira la caperuza, la muestra que se puede haber acumulado en la cara inferior de la caperuza durante el transporte podría entrar en contacto con un clínico, posiblemente exponiendo a éste a patógenos peligrosos presentes en la muestra del fluido. Y si la muestra es proteinácea o mucoide por su naturaleza, o si el medio de transporte contiene detergentes o tensoactivos, entonces se podrían formar una lámina o burbujas alrededor de la embocadura del recipiente durante el transporte, las cuales podrían reventar cuando la caperuza se retira del recipiente, diseminando la muestra en el medio ambiente de la prueba. Otro riesgo asociado con la eliminación de la caperuza es el potencial de crear un aerosol contaminante que puede conducir a falsos positivos o a resultados exagerados en otras muestras que son ensayadas simultáneamente o subsiguientemente en la misma área general de trabajo por contaminación cruzada. También es posible que los residuos de la muestra de un dispositivo de recogida, que pueden haber sido transferidos de manera inadvertida a la mano con guantes de un clínico, establezca contacto con la muestra de otro dispositivo de recogida por retirada rutinaria o poco cuidadosa de caperuzas y manipulación de los dispositivos de recogida.

Las preocupaciones de contaminación cruzada son especialmente agudas cuando el ensayo que se lleva a cabo comporta detección de ácido nucleico e incluye un procedimiento de amplificación tal como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) bien conocida o un sistema de amplificación basado en transcripción tal como amplificación mediada por transcripción (TMA). (Un comentario de varios procedimientos de amplificación actualmente en uso, incluyendo PCR y TMA, ha sido proporcionado en la publicación Helen H. Lee y otros, Nucleic Acid Amplification Technologies (1997).). Dado que la amplificación está destinada a aumentar la sensibilidad del ensayo incrementando la cantidad de secuencias de ácido nucleico objetivo presentes en una muestra, la transferencia de una cantidad incluso minúscula de una muestra portadora de un patógeno de un recipiente, o un ácido nucleico objetivo de una muestra de control positivo, a otro recipiente que contiene una muestra negativa, podría resultar en un falso positivo.

Para minimizar el potencial de crear aerosoles contaminantes de la muestra y limitar el contacto directo entre muestras y humanos o el medio ambiente, es deseable tener una caperuza del dispositivo de recogida que pueda ser perforada por el dispositivo de transferencia de fluido (por ejemplo, la punta de una pipeta que puede ser utilizada con una pipeta de desplazamiento de aire) mientras la caperuza permanece asociada al recipiente de forma física y con estanqueidad. El material y construcción de la parte perforable de la caperuza debe facilitar la salida de aire desplazado desde la zona interna del dispositivo de recogida para asegurar transferencias de fluido precisas y para impedir una liberación rápida de aerosoles, al ser insertado el dispositivo de transferencia de fluido en el dispositivo de recogida o ser retirado del mismo. Además, dado que se expulsa aire del espacio interior del dispositivo de recogida después de haber perforado la caperuza, sería especialmente interesante si se incluyeran medios para minimizar la liberación de aerosol a través de la caperuza, una vez que ha sido perforada por el dispositivo de transferencia de fluido. Asimismo, para limitar la cantidad de fluido potencialmente contaminante presente en el exterior de un dispositivo de transferencia

de fluido después de haber sido retirado el dispositivo de recogida, sería ventajoso que la caperuza incluyera también medios para la limpieza del fluido presente en el exterior del dispositivo de transferencia de fluido, o para absorber el mismo, al ser retirado de un dispositivo de recogida. Para impedir averías en el dispositivo de transferencia de fluido que podrían afectar su capacidad de retirar o dispensar fluidos de manera predecible y fiable, y facilitar su utilización en aplicaciones de pipeteado manual, la caperuza debe ser diseñada también para limitar las fuerzas necesarias para que el dispositivo de transferencia de fluido atraviese la caperuza. De manera ideal, el dispositivo de recogida podría ser utilizado en formatos tanto manual como automatizado y sería apropiado para su utilización con puntas de pipeta de un solo uso realizadas en un material plástico.

Las caperuzas para dispositivos de recogida que pueden ser atravesadas por un dispositivo de transferencia de fluido tendrán otras ventajas, asimismo, incluyendo el ahorro de tiempo resultante del hecho de que los clínicos no tendrán que retirar manualmente las caperuzas de los recipientes antes de sacar partes de la muestra desde los dispositivos de recogida para su ensayo. Otra ventaja de las caperuzas para dispositivos de recogida perforables sería la reducción de heridas por movimientos repetitivos sufridas por los clínicos por el desenroscado repetido de caperuzas.

Las caperuzas que pueden ser perforadas por dispositivos de transferencia de fluido son conocidas a partir de los documentos WO 00/69389, EP 0330883a1 y US 5.202.093.

Un objetivo de la presente invención es mejorar un método para eliminar una sustancia fluida de un sistema cerrado de la técnica anterior, tal como se ha mencionado anteriormente, para evitar cualquier contaminación potencial.

Esto se consigue por las características de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se describen realizaciones preferentes adicionales.

Los problemas de contaminación potenciales asociados con dispositivos de recogida convencionales se solucionan con una caperuza perforable para su utilización con un recipiente que es uno de los componentes de un dispositivo de recogida, que comprende: (i) una pared lateral cerrada que tiene una superficie interna, una superficie externa, una superficie superior y una superficie de fondo; (ii) medios de fijación para fijar la caperuza al extremo abierto del recipiente con acoplamiento estanco; (iii) un reborde que se prolonga en dirección radial y hacia adentro desde una superficie interna de la pared lateral de la caperuza y que tiene una superficie extrema que define una abertura dimensionada para recibir un dispositivo de transferencia de fluido, de manera que la superficie interna de la pared lateral de la caperuza y una superficie superior del reborde mencionado definen un primer orificio; (iv) un cierre fracturable destinado a impedir el paso de un fluido desde un espacio interior del recipiente hacia el primer orificio cuando la caperuza está fijada al recipiente en acoplamiento estanco, de manera que el cierre está fijado o bien a la superficie superior o la superficie inferior de dicho reborde; (v) medios de filtrado para dificultar o impedir la liberación de un aerosol o de burbujas desde el espacio interior del recipiente hacia la atmósfera, de manera que los medios de filtrado están dispuestos sustancialmente dentro del primer orificio; y (vi) medios de retención para retener los medios de filtrado dentro del primer orificio. (Una “pared lateral cerrada” es una pared que carece de superficies extremas completamente expuestas o visibles). Los medios de retención están preferentemente fijados a una pared superior de la caperuza. La pared lateral, la pestaña y el reborde de la caperuza se pueden moldear a partir de un material plástico y preferentemente forman una pieza unitaria.

La caperuza perforable incluye un faldón que depende de la superficie inferior del reborde, de manera que una superficie interna del faldón define un segundo orificio que tiene un diámetro o anchura menor al del primer orificio. El faldón puede ser incluido, entre otros objetivos, para prevenir adicionalmente las fugas de fluido desde el interior del recipiente cuando se fija la caperuza en el recipiente en un acoplamiento estanco. (Por “acoplamiento estanco” se debe entender contacto entre superficies sólidas que está destinado a impedir o dificultar el paso de un fluido). Una superficie externa del faldón incluye preferentemente un nervio de estanqueización que está en contacto de fricción con una superficie interna del recipiente. Con esta realización, el cierre estanco fracturable se puede fijar a la superficie superior del reborde o a la superficie inferior del faldón. La pared lateral, la pestaña, el reborde y el faldón de la caperuza de esta realización están moldeados a partir de un material plástico y preferentemente forman una pieza unitaria.

Los medios de retención están constituidos por un segundo cierre estanco fracturable. El segundo cierre estanco fracturable puede comprender el mismo material o uno distinto al cierre estanco fracturable fijado a la superficie superior o a la superficie inferior del reborde, o a la superficie inferior del faldón. Ambos cierres estancos son perforables por un dispositivo de transferencia de fluido con aplicación de una fuerza manual moderada, y cada uno de los cierres estancos comprende preferentemente un elemento laminar.

En otra realización de la presente invención, el medio de retención comprende un anillo laminar que tiene un orificio situado centralmente que está dimensionado para recibir un dispositivo de transferencia de fluido y que está alineado de manera sustancialmente axial con el primer orificio y el segundo orificio, si existe. El diámetro o anchura de este orificio es menor que el diámetro o anchura de un filtro contenido dentro del primer orificio, de manera que el anillo laminar puede funcionar reteniendo el filtro dentro de la caperuza. El anillo laminar de esta realización puede estar fijado a la pared superior de la caperuza por medio de un adhesivo o por medio de un recubrimiento de plástico que ha sido aplicado al anillo laminar y que puede ser soldado a la superficie de la pared superior de la caperuza.

En otra realización adicional de la presente invención, los medios de retención comprenden un disco de material plástico que tiene un orificio formado en el mismo, dimensionado para recibir un dispositivo de transferencia de fluido y que está alineado de manera sustancialmente axial con el primer orificio y el segundo orificio, si existe. Los medios de retención de esta realización funcionan reteniendo el filtro dentro del primer orificio. El disco puede ser fijado a la pared superior de la caperuza o la pared superior puede estar adaptada para incluir un asiento para recibir el disco, por ejemplo, en un acoplamiento de fricción o a presión.

En otra realización adicional, los medios de retención comprenden un cierre estanco desmontable que está diseñado para limitar la exposición de un filtro a los contaminantes ambientales, y que puede incluir una aleta para desmontaje fácil antes de la perforación de la caperuza. Dado que este cierre estanco puede ser retirado antes de la perforación de la caperuza, no es condición alguna que este medio específico de retención esté formado por un material fracturable que puede ser taladrado por un dispositivo de transferencia de fluido aplicando una fuerza manual moderada. Dado que el cierre estanco puede funcionar protegiendo el filtro contra contaminantes externos durante la expedición, el cierre estanco desmontable puede ser aplicado, por ejemplo, al disco fijo descrito anteriormente para retener al filtro dentro del primer orificio.

La caperuza está dispuesta como parte de un dispositivo de recogida que comprende un recipiente para contener fluidos. Cuando está dispuesta como parte del dispositivo de recogida, la caperuza incluye preferentemente la característica del faldón que se ha descrito, que está dispuesto adyacente a una superficie interna de un extremo abierto del recipiente para dificultar el paso del fluido desde el espacio interior del recipiente al medio ambiente externo del dispositivo de recogida. Incluyendo un nervio de estanqueidad sobre la superficie externa del faldón se facilita adicionalmente este objetivo al incrementar la presión ejercida por el faldón sobre la superficie interna del recipiente. El dispositivo de recogida puede contener, por ejemplo, un material en polvo seco, gránulos de reactivos químicos, materiales tampón, estabilizantes o un medio de transporte para conservar una muestra mientras es enviada desde un lugar de recogida al lugar de análisis. El dispositivo de recogida puede ser dispuesto también en combinación de embalaje con un dispositivo de recogida de la muestra (por ejemplo, una masa absorbente) para obtener una muestra humana, animal, de agua, del medio ambiente, industrial, de alimentos u otras fuentes. Se pueden incluir adicionalmente materiales de instrucción con el dispositivo de recogida que detallan la utilización apropiada del dispositivo de recogida cuando se obtiene o se transporta una muestra o técnicas apropiadas para recuperar una muestra de fluido del dispositivo de recogida en el lugar de análisis. En el caso de combinación de embalaje, los elementos indicados quedan dispuestos en el mismo contenedor (por ejemplo, un contenedor de correos o de envíos), pero no necesitan en sí mismos estar físicamente asociados entre sí en el contenedor o combinados en el mismo envase o recipiente dentro del contenedor.

La caperuza es utilizada en el método para recuperar una sustancia fluida del recipiente que es un componente de un dispositivo de recogida con una punta de pipeta de plástico para su utilización con una pipeta de desplazamiento de aire. Cuando la caperuza es perforada por la punta de la pipeta, se forman pasos de aire entre la punta de la pipeta y el cierre o cierres estancos fracturables de la caperuza, facilitando de esta manera la evacuación del aire del interior del recipiente. Después de que el fluido ha sido retirado del dispositivo de recogida, por lo menos una parte de la muestra de fluido puede ser expuesta a reactivos de amplificación y condiciones que permiten la amplificación de una secuencia de ácido nucleico diana que puede estar presente en la muestra del fluido. Diferentes procesos de amplificación, y sus reactivos y condiciones asociados, son bien conocidos por los técnicos en la materia de diagnóstico de ácido nucleico.

Se da a conocer un método para eliminar una sustancia fluida contenida en un sistema cerrado que comprende una caperuza y un recipiente de retención de fluido. Además de los componentes constituidos por la caperuza y el recipiente, se utiliza la frase "sistema cerrado" en esta descripción para hacer referencia a una caperuza fijada a un recipiente con acoplamiento estanco para impedir que el contenido del fluido del sistema escape hacia el medio ambiente circundante. El método comprende la perforación de un primer y segundo cierres estancos fracturables fijados a la caperuza con un dispositivo de transferencia de fluido, de manera que el segundo cierre estanco está alineado axialmente por debajo del primero. La perforación del primer y segundo cierres estancos por el dispositivo de transferencia de fluidos tiene como resultado la formación de pasos de aire entre dichos cierres estancos y el dispositivo de transferencia de fluido que ayuda a la evacuación de aire desde el espacio interior del sistema. El dispositivo de transferencia de fluido es preferentemente una punta de pipeta de plástico a utilizar con una pipeta de desplazamiento de aire. En una modalidad preferente, el método incluye además el paso del dispositivo de transferencia de fluido por un filtro contenido dentro de la caperuza e interpuesto entre el primer y segundo cierres estancos.

Una vez el fluido ha sido retirado del sistema en este método, una parte o la totalidad de la muestra de fluido puede ser expuesta a condiciones y reactivos de amplificación que permiten la amplificación de una secuencia de ácido nucleico objetivo que puede encontrarse presente en la muestra de fluido. Tal como se ha indicado anteriormente, una serie de procedimientos de amplificación son bien conocidos por los técnicos en la materia de diagnóstico de ácido nucleico, y se pueden determinar sin excesiva experimentación los reactivos y condiciones apropiados a utilizar con cualquiera de estos procesos de amplificación.

Los métodos de la presente invención pueden ser llevados a cabo manualmente o adaptados para su utilización con un instrumento semi-automatizado o completamente automatizado. Se incluyen entre los ejemplos de sistemas de instrumentos que podrían ser adaptados fácilmente para su utilización con los dispositivos de recogida u otros sistemas cerrados según la presente invención, los comercializados bajo las marcas DTS 400 (detección solamente) y DTS 1600 (amplificación y detección) por Gen-Probe Incorporated de San Diego, California, que representa realizaciones de

ES 2 322 392 T3

sistemas de instrumentos que se dan a conocer por Acosta y otros "Assay Work Station", patente U.S.A. Nº 6.254.826, y los que se dan a conocer por Ammann y otros, "Automated Process for Isolating and Amplifying a Target Nucleic Acid Sequence", patente U.S.A. Nº 6.335.166, siendo ambos propiedad de la misma solicitante actual.

- 5 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención quedarán evidentes para los técnicos en la materia después de considerar la siguiente descripción detallada, reivindicaciones adjuntas y dibujos.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La figura 1 es una vista en perspectiva, con las piezas desmontadas, de los componentes de caperuza y recipiente de un dispositivo de recogida preferente utilizado en la presente invención.

La figura 2 es una vista en planta, a mayor escala, de la caperuza de núcleo de la figura 1.

- 15 La figura 3 es una vista inferior, a mayor escala, de la caperuza de núcleo de la figura 1.

La figura 4 es una vista lateral parcial, a mayor escala, del dispositivo de recogida de las figuras 1 a 3 (mostrando solamente la caperuza de núcleo), según la línea (4-4).

- 20 La figura 5 es una vista parcial, en sección y a mayor escala, de otro dispositivo de recogida utilizado en la presente invención.

La figura 6 es una vista en sección, a mayor escala, de la caperuza de la figura 1.

- 25 La figura 7 es una vista en sección, a mayor escala, de otra caperuza utilizada en la presente invención.

La figura 8 es una vista lateral, a mayor escala, de un cierre estanco fracturable utilizado en la presente invención.

- 30 La figura 9 es una vista, en sección y a mayor escala, de otro cierre estanco fracturable utilizado en la presente invención.

La figura 10 es una vista en planta, a mayor escala, de la caperuza de núcleo y filtro de la figura 1.

- 35 La figura 11 es una vista en planta de la caperuza de las figuras 6 y 7, mostrando perforaciones en el cierre estanco fracturable.

La figura 12 es una vista en planta, a mayor escala, de otra caperuza utilizada en la presente invención.

- 40 La figura 13 es una vista en sección, a mayor escala, de otra caperuza utilizada en la presente invención.

La figura 14 es una vista en planta de la caperuza de la figura 13.

La figura 15 es una vista en sección, a mayor escala, de otra caperuza utilizada en la presente invención.

- 45 La figura 16 es una vista en planta de la caperuza de la figura 15.

La figura 17 es una vista, en sección parcial, del dispositivo de recogida de la figura 1, después de haber sido perforado por un dispositivo de transferencia de fluido.

- 50 La figura 18 es una vista superior, en planta, de la caperuza y dispositivo de transferencia de fluido de la figura 17.

Descripción detallada de la invención

- 55 Si bien la presente invención puede ser realizada según diferentes formas, la siguiente descripción y dibujos adjuntos están destinados simplemente a dar a conocer algunas de estas formas como ejemplos específicos de la presente invención. De acuerdo con ello, la presente invención no está destinada a quedar limitada a las formas o realizaciones que se han descrito e ilustrado. En vez de ello, el ámbito completo de la presente invención es el indicado en las reivindicaciones adjuntas.

- 60 Haciendo referencia a las figuras, se muestran las caperuzas preferentes (30A-E) de la presente invención, solas o en combinación con un recipiente (20) que puede ser utilizado para recibir y almacenar muestras de fluidos para análisis posteriores, incluyendo análisis con ensayos basados en ácido nucleico o diagnóstico de inmunoensayos para un organismo patógeno específico. Cuando la muestra deseada es un fluido biológico, la muestra puede ser, por ejemplo, sangre, orina, saliva, esputos, sustancias mucosas u otras secreciones corporales, pus, fluido amniótico, fluido cerebroespinal o fluido seminal. No obstante, la presente invención prevé también materiales distintos a estos fluidos biológicos específicos, incluyendo, sin que ello sea limitativo, agua, productos químicos y reactivos de ensayo, así como sustancias sólidas que se pueden disolver total o parcialmente en un medio fluido (por ejemplo, muestras de tejidos, heces, muestras ambientales, productos alimenticios, materiales en polvo, partículas y gránulos). El recipiente
- 65

(20) es preferentemente capaz de formar un cierre estanco sustancialmente a prueba de fugas, con la caperuza (30A-E) y puede tener cualquier forma o composición, a condición de que el recipiente esté conformado para recibir y retener el material de interés (por ejemplo, una muestra fluida o reactivos de ensayo). En el caso en el que el recipiente (20) contiene una muestra a ensayar, es importante que la composición del recipiente sea esencialmente inerte de manera que no interfiera significativamente con la realización o resultados del ensayo. Un recipiente preferente (20) está formado por polipropileno y tiene una forma general cilíndrica con medidas aproximadas de 13 mm x 82 mm.

Tal como se ha mostrado en las figuras, las caperuzas particularmente preferentes (30A-E) de la presente invención incluyen una estructura de núcleo integralmente moldeado (31A) (al que se hace referencia como “caperuza de núcleo”) que comprende: (i) una pared lateral de forma general cilíndrica (35); (ii) una pestaña (36) que depende de la superficie inferior (37) de la pared lateral y que tiene una superficie interna (38) adaptada para sujetar una superficie externa (21) de una pared lateral (22) de forma general cilíndrica de un recipiente de extremo abierto (20); (iii) un reborde (39) que se extiende radialmente hacia adentro desde la superficie interna (40) de la pared lateral (35) por encima de la pestaña (36); y (iv) un faldón (41) de forma general cilíndrica que depende de una superficie de fondo (42) del reborde en orientación sustancialmente paralela a la pestaña. La superficie interna (40) de la pared lateral (35) y la superficie superior (43) del reborde (39) definen un primer orificio (44), tal como se ha mostrado en la figura 4, dimensionado para recibir un filtro (33), tal como se ha mostrado en las figuras 6 y 7, que puede ser montado por fricción o inmovilizado de otro modo dentro del primer orificio. En una realización preferente, el reborde (39) ayuda a retener el filtro (33) dentro del primer orificio (44) durante la perforación de la caperuza (30A-E) por un dispositivo de transferencia de fluido. El reborde (39) puede funcionar también como superficie para la fijación de un cierre estanco fracturable (32), tal como se ha mostrado en la figura 6. Una superficie interna (45) del faldón (41) por debajo de la superficie superior (43) del reborde (39) define un segundo orificio (46) de diámetro menor del primer orificio (44) y dimensionado para permitir movimiento por el mismo de un dispositivo de transferencia de fluido (La parte próxima del faldón (41), en la que la superficie superior (43) del reborde (49) establece contacto con la superficie interna (45) del faldón, puede estar achaflanada para desviar un dispositivo de transferencia de fluido mal alineado durante la perforación de la caperuza (30A-E), a condición de que existe suficiente área superficial en la parte superior del reborde para la fijación a la misma del cierre estanco fracturable (32)). Tal como se ha mostrado en la figura 7, el faldón (41) comprende una superficie inferior (47) que puede servir como localización alternativa para la fijación del cierre fracturable (32).

En una caperuza de núcleo alternativa (31B), según la realización mostrada en la figura 5, el faldón (41) está eliminado con respecto a la caperuza de núcleo (31A) de la estructura mostrada en la figura 4. En esta realización, el cierre fracturable (32) puede ser fijado a la superficie inferior (42) o a la superficie superior (43) del reborde (39). No obstante, dado que el faldón (41) ayuda a la prevención de fugas de fluidos de un dispositivo de recogida (10), puede ser deseable incluir un retenedor alternativo de fluido para esta realización de caperuza de núcleo (31B), tal como un anillo tórico de neopreno (no mostrado) montado entre la superficie inferior (37) de la pared lateral (35) y una superficie anular superior (23) del recipiente (20).

Mientras que el reborde (39) de la caperuza de núcleo (31B) mostrada en la figura 5 forma una estructura de pestaña con superficies inferior y superior (42, 43), esta realización puede ser modificada de manera que la superficie interna (40) de la pared lateral (35) se extiende radialmente hacia adentro hasta que una superficie extrema (62) del reborde y la superficie interna de la pared lateral son co-extensivas, es decir, están enrasadas. En esta forma modificada de la caperuza (31B) (no mostrada), el reborde (39) está definido por la superficie inferior (37) de la pared lateral (35), dado que se elimina la superficie superior (43) del reborde. Dado que el orificio (44) de esta realización está definido únicamente por la superficie interna (40) de la pared lateral (35), el cierre estanco fracturable (32) debe ser fijado a la superficie inferior (o única) (42) del reborde (39).

Se puede realizar una modificación similar en la caperuza de núcleo preferente (31A), de manera que la superficie interna (40) de la pared lateral (35) se prolongue radialmente hacia adentro hasta que la superficie interna (45) del faldón (41) esté enrasada con la superficie interna de la pared lateral. Esta forma modificada de la caperuza de núcleo (31A) (no mostrada) elimina el reborde (39), transforma el primer y segundo orificios (44, 46) en un orificio único, y requiere que el asiento estanco fracturable (32) esté fijado a la superficie de fondo (47) del faldón (41). La desventaja de estas formas modificadas de las caperuzas de núcleo (31A, 31B) es que la alteración o eliminación del reborde (39) hace más difícil mantener el filtro (33) dentro de la caperuza (30A-E) cuando la caperuza es atravesada por un dispositivo de transferencia de fluido. Este problema puede ser superado por adherencia del filtro (33) a la pared lateral (35) de la caperuza (30A-E), el cierre fracturable (32) o los medios de retención (34A-C), por ejemplo.

La caperuza de núcleo (31A-B) puede estar moldeada de manera integral a partir de una serie de resinas de polímeros y heteropolímeros incluyendo, sin que ello sirva de limitación, poliolefinas (por ejemplo, polietileno de alta densidad (“HDPE”), polietileno de baja densidad (“LDPE”), una mezcla de HDPE y LDPE, o polipropileno), poliestireno, poliestireno de alto impacto y policarbonato. Un material actualmente preferente para formar la caperuza de núcleo (31A-B) es un material HDPE comercializado con la marca Alathon M5370 por GE Polymerland de Huntersville, Carolina del Norte. Los técnicos en la materia apreciarán fácilmente que la gama de resinas aceptables para la caperuza dependerá, en parte, de la naturaleza de la resina utilizada para formar el recipiente, dado que las características de las resinas utilizadas para formar estos componentes afectará el grado en el que la caperuza (30A-E) y los componentes del recipiente (20) de un dispositivo de recogida (10) pueden formar un cierre estanco satisfactorio y la facilidad con la que se puede roscar de manera firme la caperuza en el recipiente. Igual que con el componente de recipiente (20), el material de la caperuza de núcleo (31A-B) debe ser esencialmente inerte con respecto a la sustancia

del fluido (incluyendo reactivos de ensayo) contenida en el dispositivo de recogida (10), de manera que el material de la caperuza de núcleo no interfiere significativamente con la realización o resultados de un ensayo.

La caperuza de núcleo (31A-B) es moldeada por inyección como pieza unitaria utilizando procedimientos bien conocidos por los técnicos en la materia del modelo por inyección. Después de que la caperuza de núcleo (31A-B) ha sido formada y sometida a curado durante un período de tiempo suficiente, se añaden los siguientes componentes a la caperuza de núcleo de la manera que se ha indicado y en cualquier orden practicable: (i) el cierre estanco fracturable (32) a la superficie superior (43) del reborde (39) o cualquiera de las caperuzas (31A-B), a la superficie de fondo (42) del reborde de la caperuza de núcleo alternativo (31B), o a la superficie de fondo (47) del faldón (41) de la caperuza de núcleo preferida (31A); (ii) un filtro (33) dentro del primer orificio (44); y (iii) un retenedor (34A-D) a la pared anular superior (48).

El cierre estanco fracturable (32) se incluye para conseguir una barrera sustancialmente contra fugas entre el contenido de fluido de un dispositivo de recogida (10) y el filtro (33) en el primer orificio (44). Por esta razón, no es crítico si el cierre estanco fracturable (32) está fijado a una superficie (42, 43) del reborde (39) o a la superficie de fondo (47) del faldón (41). De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, la anchura de la superficie anular superior (43) del reborde (39) es aproximadamente de 0,08 pulgadas (2,03 mm), el grosor del reborde (distancia entre las superficies superior e inferior (43, 42) del reborde) es aproximadamente de 0,038 pulgadas (0,97 mm), la anchura combinada de la superficie anular de fondo (42) del reborde y la superficie de fondo expuesta (37) de la pared lateral (35) es aproximadamente de 0,115 pulgadas (2,92 mm), y la anchura de la superficie anular de fondo (47) del faldón (41) es aproximadamente de 0,025 pulgadas (0,635 mm). Las dimensiones de estas características de la caperuza de núcleo (31A-B) pueden variar, desde luego, siempre que exista suficiente área superficial para fijar el cierre fracturable (32) a la caperuza de núcleo de forma que evite sustancialmente las fugas.

El cierre fracturable (32) puede ser realizado en una película de material plástico (por ejemplo, película delgada de material plástico orientado monoaxialmente o biaxialmente) o, preferentemente, en una lámina (por ejemplo, lámina de aluminio u otro elemento laminar que muestre baja transmisión de vapor de agua), que se puede fijar a una superficie (42, 43) del reborde (39) o a la superficie inferior (47) del faldón (41) por medios bien conocidos por los técnicos en la materia, incluyendo adhesivos. El cierre fracturable (32) no es preferentemente un componente integral de la caperuza de núcleo (31A-B). Si el cierre fracturable (32) comprende un elemento laminar, puede incluir además un compatibilizador, tal como una delgada lámina de plástico aplicada a una o ambas superficies del elemento laminar, lo que ayudará a una fijación sustancialmente libre de fugas del cierre fracturable a la superficie de la caperuza de núcleo (31A-B) con la aplicación de energía térmica. Se puede utilizar un dispositivo de cierre estanco térmico o un dispositivo de inducción de calor para generar la energía térmica necesaria. (Para evitar los posibles efectos perjudiciales de la corrosión, se recomienda que todas las partes de un cierre fracturable metálico (32), que pueden quedar expuestas al contenido del fluido del dispositivo de recogida (10) durante la manipulación rutinaria del mismo, estén dotadas de un recubrimiento de plástico). Es preferible una máquina de cierre térmico TOSS (Packworld USA; Nazareth, Pensilvania, Modelo N° RS242) para la fijación del cierre estanco fracturable (32) a una superficie (42, 43) del reborde (39) o a la superficie inferior (47) del faldón (41). También pueden ser útiles los procedimientos de soldadura por ultrasonidos y radiofrecuencia conocidos por los técnicos en la materia para fijar el cierre estanco fracturable (32) a la caperuza de núcleo (31A-B).

Para ayudar adicionalmente a la fijación del cierre estanco fracturable (32) a la caperuza de núcleo (31A-B), se puede modificar una superficie (42, 43) del reborde (39) o de la superficie de fondo (47) del faldón (41) durante el moldeo por inyección de la caperuza de núcleo para incluir un elemento de direccionado de la energía, tal como un anillo anular o una serie de protuberancias. Al limitar el contacto entre el cierre estanco fracturable (32) y la superficie de plástico del reborde (39) o faldón (41), un elemento direccionador de la energía permite que el asiento estanco fracturable (32) quede fijado al reborde o faldón en menos tiempo y utilizando menos energía de lo que se requeriría en caso de que no existieran dichos elementos cuando se utilizan procedimientos de soldadura por ultrasonidos. La razón de ello es que el área superficial más reducida de los elementos de direccionado de energía salientes se funde y forma una soldadura con el material plástico del cierre estanco fracturable (32) de manera más rápida de lo que resulta posible con una superficie plana de plástico sin modificar. Un elemento direccionador de energía es preferentemente un anillo con superficie continua que tiene sección transversal triangular.

Para facilitar la salida de aire desde el interior del dispositivo de recogida (10), el asiento estanco fracturable (32) está construido preferentemente de manera que se rompe cuando el cierre estanco es perforado por un dispositivo de transferencia de fluido, formando de esta manera pasos de aire (70) entre el cierre estanco y el dispositivo de transferencia de fluido, tal como se describe en detalle más adelante. Para conseguir esta rotura, el cierre estanco (32) incluye preferentemente una capa frágil formada por un material plástico duro, tal como un poliéster. (Ver la publicación Charles A. Harper, Handbook of Plastics, Elastomers, and Composites § 1.7.13 (1997 3ª edición) que explica las características de los poliésteres). Tal como se ha mostrado en la figura 8, el cierre estanco preferente (32) de la presente invención es un co-laminado que incluye una capa laminar, una capa de cierre estanco y una capa intermedia frágil (Unipac; Ontario, Canadá; Producto N° SG-75M (excluyendo el panel de pulpa y capas de cera que se incluyen típicamente en este producto)). Con este cierre estanco preferente (32), la lámina de aluminio es una lámina de aluminio con un grosor aproximado de 0,001 pulgadas (0,0254 mm), la capa de cierre térmico es una película de polietileno con un grosor aproximado de 0,0015 pulgadas (0,0381 mm), y la capa frágil es un poliéster que tiene un grosor aproximado de 0,0005 pulgadas (0,0127 mm). Dado que este cierre estanco específico (32) tendría una superficie metálica expuesta al contenido del dispositivo de recogida (10) después del cierre estanco, si se aplica la

superficie de fondo (42) del reborde (39) o a la superficie de fondo (47) del faldón (41), es preferible que este cierre estanco (32) sea aplicado a la superficie superior (43) del reborde, tal como se muestra en las figuras 6, 13, 15 y 17. De esta manera, las caperuzas (30A, C, D y E) de estas realizaciones no tendrán superficies metálicas expuestas al contenido de fluido de un recipiente asociado (20). Si bien el diámetro del cierre estanco (32) dependerá de las dimensiones de la caperuza (30A-E), el cierre estanco preferente en este momento tiene un diámetro aproximado de 0,5 pulgadas (12,70 mm).

Una realización alternativa del cierre estanco fracturable (32) es la que se muestra en la figura 9, que muestra una capa laminar superior con una capa de cierre inferior combinada de tipo frágil/cierre térmico formada por una resina epoxi. La resina epoxi es seleccionada por su resistencia mecánica, lo que ayudará a la formación del paso de aire deseado (70) que se ha explicado anteriormente cuando el material es perforado por un dispositivo de transferencia de fluido. Para que este cierre estanco (32) pueda ser fijado a una superficie de plástico utilizando un procedimiento de soldadura de termoplásticos habitual, la capa de epoxi incluye además un compatibilizador dispersado dentro de la resina epoxi, tal como se ha mostrado en la figura 9. Un compatibilizador preferente de este cierre estanco (32) es un polietileno.

Tal como se ha mostrado en las figuras, el filtro (33) está dispuesto dentro del primer orificio (44) por encima del reborde (39) y está incorporado de forma que retrasa o bloquea el movimiento de un escape de aerosol o de burbujas después de que el cierre estanco ha sido taladrado por el dispositivo de transferencia de fluido. El filtro (33) puede ser construido también de manera que lleve a cabo una acción de limpieza del exterior del dispositivo de transferencia de fluido al ser retirado dicho dispositivo de transferencia de fluido de dicho dispositivo de recogida (10). De forma preferente, el filtro (33) funciona alejando los fluidos del exterior del dispositivo de transferencia de fluido por medio de acción capilar. Tal como se utiliza en esta descripción, no obstante, el término “filtro” se refiere en general a un material que lleva a cabo una función de limpieza para eliminar fluidos presentes en el exterior de un dispositivo de transferencia de fluido y/o una función de absorción para retener o aislar de otra forma los fluidos retirados del exterior de un dispositivo de transferencia de fluido. Por las razones que se explican más adelante, los filtros (33) de la presente invención están compuestos por un material o una combinación de materiales que tienen poros o intersticios que admiten el paso de un gas. Los ejemplos de los materiales del filtro (33) que se pueden utilizar con las caperuzas (30A-E) de la presente invención incluyen, sin que ello sirva de limitación, tejidos de pelo, material esponjoso, espumas (con o sin piel superficial), fieltros, tejidos de punto con mechas, Gore-Tex®, Lycra®, y otros materiales y mezclas, tanto naturales como sintéticos. Estos materiales pueden ser también tratados mecánicamente o químicamente para mejorar adicionalmente las funciones deseadas del filtro (33). Por ejemplo, se podría utilizar el napeado para incrementar el área superficial y, por lo tanto, la capacidad de retención de fluido de un filtro (33). El material del filtro (33) puede ser también pretratado con un agente humectante, tal como un tensioactivo para reducir la tensión superficial de un fluido presente en una superficie externa de un dispositivo de transferencia de fluido. Se puede utilizar un agente de unión acrílico, por ejemplo, para unir realmente el agente humectante al material del filtro (33). Además, el filtro (33) puede incluir un polímero superabsorbente (ver, por ejemplo, Sackmann y otros, “Pre-formed super absorbers with high swelling capacity”, patente U.S.A. N° 6.156.848), para impedir que el fluido pueda escapar del dispositivo de recogida introducido (10).

Para limitar el paso sin obstrucciones de aire dentro del dispositivo de recogida (10) hacia el medio ambiente, el filtro (33) está realizado preferentemente en un material elástico cuya forma original se restablece, o sustancialmente se restablece, al ser retirado el dispositivo de transferencia de fluido desde el dispositivo de recogida. Esta característica del filtro (33) es especialmente importante cuando el dispositivo de transferencia de fluido tiene un diámetro no uniforme, tal como en el caso en la mayor parte de puntas de pipetas utilizadas con pipetas estándar de desplazamiento de aire. Por lo tanto, los materiales tales como telas de pelo, esponjas, espuma y Lycra® son preferentes porque tienden a establecer con rapidez su forma original después de exposición a fuerzas de compresión. La tela de pelo es particularmente preferente para el filtro (33). Un ejemplo de una tela de pelo preferente es un material acrílico que tiene un grosor aproximado de 0,375 pulgadas (9,53 mm) que se puede conseguir de la firma Roller Fabrics de Milwaukee, Wisconsin como artículo N° ASW112. Entre otros ejemplos de tela de pelo aceptables, se incluyen las fabricadas en materiales acrílicos y de poliéster, y que tienen dimensiones comprendidas aproximadamente desde 0,25 pulgadas (6,35 mm) hasta 0,3125 pulgadas (7,94 mm). Estas telas se pueden conseguir de Mount Vernon Mills, Inc. de LaFrance, Carolina del Sur como artículos N° 0446, 0439 y 0433. El material de filtro (33) es preferentemente inerte con respecto a la sustancia fluida contenida dentro del recipiente (20).

Dado que el filtro (33) está destinado a retirar fluido desde el exterior de un dispositivo de transferencia de fluido y captar fluido en forma de aerosol o burbujas, es preferente que el material y las dimensiones del material de filtro se escojan de manera que el filtro no se sature con el fluido durante la utilización. Si el filtro (33) se satura, el fluido puede no ser limpiado adecuadamente desde el exterior del dispositivo de transferencia de fluidos y se pueden producir burbujas al pasar el dispositivo de transferencia de fluido por el filtro o al ser desplazado el aire desde el interior del dispositivo de recogida (10). Por lo tanto, es importante adaptar las dimensiones y características de adsorción del filtro (33) a efectos de conseguir limpieza adecuada y limitación de aerosol o burbujas. Las consideraciones cuando se selecciona el filtro (33) incluirán la configuración de la caperuza, las dimensiones y tamaño del dispositivo de transferencia de fluido, y la naturaleza y cantidad de sustancia fluida contenida en el recipiente (20), especialmente teniendo en cuenta el número de transferencias de fluido que se prevén para un determinado dispositivo de recogida (10). Al aumentar la cantidad de fluido al que quedará expuesto probablemente un filtro (33), el volumen de material de filtro o sus características de absorción pueden requerir ser ajustadas de manera que el filtro no quede saturado durante la utilización.

También es importante que el filtro (33) sea construido y que esté dispuesto en la caperuza (30A-E) de manera que el flujo de aire saliendo del dispositivo de recogida (10) continúe relativamente sin impedimentos al ser perforada la caperuza por el dispositivo de transferencia de fluido. En otras palabras, el material del filtro (33) y su disposición dentro de la caperuza (30A-E) debe facilitar la salida de aire desplazado del interior del dispositivo de recogida (10).

- 5 Desde luego, esta característica de ventilación del filtro (33) debe ser equilibrada por la exigencia de que el material del filtro tenga suficiente densidad para retener un aerosol o burbujas que podrían escapar. Como consecuencia, los técnicos en la materia observarán la necesidad de seleccionar o diseñar los materiales del filtro (33) poseyendo matrices que sean capaces de retener un aerosol o burbujas, permitiendo simultáneamente que el aire sea ventilado desde el interior del dispositivo de recogida (10) cuando el cierre estanco (32) situado por debajo ha sido taladrado por un
- 10 dispositivo de transferencia de fluido.

- Tal como muestran las figuras, el filtro (33) está dimensionado preferentemente para acoplarse dentro del primer orificio (44) por debajo del plano horizontal de la pared anular superior (48). En una caperuza (30A-E) preferente según la presente invención, el filtro (33) descansa también sustancialmente o completamente por encima del reborde (39), aunque el cierre estanco (32) puede ser fijado a la superficie inferior (47) del faldón (41), tal como se ha mostrado en la figura 7. Para asegurar mejor que el filtro (33) no es desplazado sustancialmente de su posición dentro del primer orificio (44) por contacto de fricción con un dispositivo de transferencia de fluido que atraviesa la caperuza (30A-E) o que es retirado de la misma, el filtro puede estar unido a la superficie superior (43) del reborde (39) o a la superficie interna (40) de la pared lateral (35) utilizando un adhesivo inerte. No obstante, el filtro (33) es preferentemente una
- 15 tela de pelo que está acoplada íntimamente en el primer orificio (44) y retenida en dicha posición por medio del cierre estanco (32) y el retenedor (34A-D), sin utilización de un adhesivo. En las realizaciones preferentes de la caperuza (30A-E), el primer orificio (44) tiene un diámetro aproximadamente de 0,50 pulgadas (12,70 mm) y una altura aproximadamente de 0,31 pulgadas (7,87 mm).

- 25 El material y configuración del filtro (33) deben ser tales que crea una interferencia por fricción mínima con un dispositivo de transferencia de fluido al ser insertado o ser retirado del dispositivo de recogida (10). En el caso de una esponja o un material esponjoso, esto puede requerir, por ejemplo, el taladrado de un orificio o la creación de una o varias ranuras en el centro del filtro (33) (no mostrado) que están dimensionadas para minimizar la interferencia por fricción entre el filtro y un dispositivo de transferencia de fluido, mientras que al mismo tiempo proporcionan suficiente interferencia de manera que se limita la transmisión del aerosol o de las burbujas y se lleva a cabo la acción de limpieza por el material de filtro. Si se utiliza una tela de pelos, tal como el filtro (33), la tela de pelos está dispuesta preferentemente de la manera mostrada en la figura 10, de manera que los extremos libres de las fibras individuales (mostradas como pilosidades, pero no específicamente identificadas con un número de referencia) están orientadas hacia adentro, hacia el eje longitudinal (80) de la caperuza (30A-E), separándose de la parte posterior (49) de la tela de pelo que está en contacto o fijada a la superficie interna (40) de la pared lateral (35). Cuando se arrolla la tela de pelo para su inserción en el primer orificio (44), se debe tener cuidado de no arrollar la tela de pelo de manera tan
- 30 suficiente interferencia de manera que se limita la transmisión del aerosol o de las burbujas y se lleva a cabo la acción de limpieza por el material de filtro. Si se utiliza una tela de pelos, tal como el filtro (33), la tela de pelos está dispuesta preferentemente de la manera mostrada en la figura 10, de manera que los extremos libres de las fibras individuales (mostradas como pilosidades, pero no específicamente identificadas con un número de referencia) están orientadas hacia adentro, hacia el eje longitudinal (80) de la caperuza (30A-E), separándose de la parte posterior (49) de la tela de pelo que está en contacto o fijada a la superficie interna (40) de la pared lateral (35). Cuando se arrolla la tela de pelo para su inserción en el primer orificio (44), se debe tener cuidado de no arrollar la tela de pelo de manera tan
- 35 apretada que cree una interferencia por fricción excesiva con un dispositivo de transferencia de fluido que penetre en la caperuza (30A-E), dificultando sustancialmente el movimiento del dispositivo de transferencia de fluido. Una tela de pelo especialmente preferente es la que se puede conseguir de la firma Mount Vernon Mills, Inc. como artículo N° 0446, que tiene un grosor aproximado de 0,25 pulgadas (6,35 mm) y que es cortada para que tenga una longitud aproximada de 1,44 pulgadas (36,58 mm) y una anchura aproximada de 0,25 pulgadas (6,35 mm).

- Para inmovilizar el filtro (33) dentro del primer orificio (44), las caperuzas (30A-E) de la presente invención incluyen un elemento de retención (34A-D) dispuesto por encima del filtro, preferentemente sobre la pared anular superior (48). En una realización preferente que se ha mostrado en las figuras 6 y 7, el retenedor (34A) es un cierre macizo, fracturable, de forma general circular, que puede estar realizado en el mismo material o distinto que el cierre estanco fracturable (32) dispuesto por debajo del filtro (33). Preferentemente, el elemento de retención (34A) incluye los mismos materiales que el cierre estanco preferente (32) que se ha descrito, comprendiendo una lámina de aluminio, una lámina frágil de poliéster y una capa de cierre térmico de polietileno (Unipac; Ontario, Canadá; Producto N° SG-75M (excluyendo el panel de pulpa y las capas de cera incluidas típicamente en este producto). Este elemento de retención (34A) puede ser aplicado a la pared superior anular (48) con un agente de estanqueización térmica o de inducción térmica de la misma manera que el cierre estanco (32) es aplicado a una superficie (42, 43) del reborde (39) o a la superficie de fondo (47) del faldón (41). Igual que el cierre estanco preferente (32), el retenedor preferente (34A) tiene una capa laminar con grosor aproximado a 0,001 pulgadas (0,0254 mm), una capa frágil con un grosor
- 45 aproximado de 0,0005 pulgadas (0,0127 mm) y una capa de cierre térmico con un grosor aproximado de 0,0015 pulgadas (0,0381 mm). El diámetro del retenedor preferente es aproximadamente de 0,625 pulgadas (15,88 mm). Desde luego, el diámetro de este retenedor preferente (34A) puede variar y ello dependerá de las dimensiones de la pared superior anular (48).

- 60 Tal como se ha mostrado en la figura 11, el retenedor (34A) puede ser adaptado para facilitar penetración al incluir una o varias series de perforaciones (50) que se extienden radialmente hacia afuera desde un punto central (51) del retenedor. El punto central (51) de estas perforaciones radiales (50) está dispuesto preferentemente de manera que coincida con el punto de entrada previsto de un dispositivo de transferencia de fluido. También se han previsto en la presente invención otros tipos de adaptaciones que reducirían el esfuerzo de tracción del retenedor (34A), incluyendo arrugas, líneas de vencimiento u otras impresiones mecánicas aplicadas al material del retenedor. Las mismas adaptaciones se pueden hacer también en el cierre estanco (32), siempre que el cierre estanco continúe mostrando características de transmisión de vapor de agua reducidas después de que el dispositivo de recogida (10) ha sido expuesto a las condiciones normales de expedición y almacenamiento.

Además de proporcionar medios para mantener el filtro (33) fijado dentro del primer orificio (44) antes de la transferencia de fluido y durante dicha transferencia, un retenedor (34A) del cierre estanco puede proteger el filtro situado por debajo contra contaminantes externos antes de la penetración de la caperuza (30A). Además, una caperuza (30A) diseñada para cerrar de forma estanca y completa el filtro (33) dentro del primer orificio (44) puede ser esterilizada antes de utilización, por ejemplo, de rayos gamma. Además, el retenedor (34) de dicha caperuza (30A) se podría limpiar con un desinfectante, o bien el dispositivo de recogida (10) en su conjunto podría ser sometido a irradiación con luz ultravioleta antes de la introducción para facilitar una transferencia de fluido estéril.

En los casos en los que la presencia potencial de contaminantes en el filtro no fuera una preocupación significativa, no obstante, el retenedor puede comprender un anillo laminar, por ejemplo, que comprende un orificio situado centralmente, dimensionado para recibir un dispositivo de transferencia de fluido. Tal como se ha mostrado en la figura 12, una caperuza (30C) que tiene un retenedor (34B) con un orificio situado centralmente (52) podría ayudar en la retención del filtro (33) dentro del primer orificio (44), mientras que, al mismo tiempo, limitaría el número de superficies que un dispositivo de transferencia de fluido tendría que taladrar a efectos de penetrar por completo en la caperuza. Para retener el filtro (33) dentro del primer orificio (44), el diámetro del orificio (52) tendría que ser más reducido que el diámetro del filtro cuando el orificio y el filtro están sustancialmente alineados axialmente.

Otra realización de caperuza (30D) es la mostrada en las figuras 13 y 14. El retenedor (34C) de esta caperuza (30D) es un disco de plástico que comprende un orificio central (53) dimensionado para recibir un dispositivo de transferencia de fluido. El disco (34C) puede ser fijado a la pared superior anular (48) por medio de un adhesivo o puede ser soldado térmicamente por ultrasonidos u otro método de soldadura apropiado conocido por los técnicos en la materia. De manera alternativa, la pared anular superior (48) puede ser modificada para comprender un asiento (54) dimensionado para recibir el disco (34C), por ejemplo, en un montaje a presión o por fricción. Si bien esta realización específica de caperuza (30D) no proporciona al filtro (33) un ambiente completamente estanco, el retenedor de disco (34C) puede funcionar, no obstante, reteniendo el filtro (33) dentro del primer orificio (44) durante el transporte del dispositivo de recogida (10) así como durante la transferencia de fluido. Si es importante proteger el filtro (33) contra contaminantes potenciales antes de la utilización, entonces la caperuza (30D) de esta realización podría incluir adicionalmente un cierre estanco, tal como el cierre fracturable (34A) que se ha descrito anteriormente, fijado a una superficie superior (55) o a una superficie inferior (56) del disco (34C), de manera que el orificio (53) esté cubierto de manera completa de forma estanca. Tal como se ha mostrado en las figuras 15 y 16, un cierre estanco de este tipo (34D) podría incluir una aleta (57) para su desmontaje fácil. Con este diseño, el cierre estanco (34D) de una caperuza (30E) podría ser eliminado justamente antes de la penetración de la caperuza con el dispositivo de transferencia de fluido, permitiendo que el filtro (33) esté protegido contra contaminantes externos inmediatamente antes de la utilización. Una ventaja de esta caperuza (30E) sobre, por ejemplo, las realizaciones de la caperuza (30A-B) mostradas en las figuras 6 y 7 es que la perforación de la caperuza requerirá menos fuerza puesto que existe solamente un cierre estanco (32), en oposición a los dos cierres estancos (32, 34A) de aquellas realizaciones, que deben ser atravesadas por el dispositivo de transferencia de fluido.

Cuando una caperuza (30A-E) de la presente invención es taladrada por un dispositivo de transferencia de fluido (90), utilizado para recuperar como mínimo una muestra de fluido (100) contenida en un dispositivo de recogida (10), tal como se ha mostrado en la figura 17, se forman preferentemente una o varias arrugas en el cierre estanco fracturable (32) y, si está comprendido por un cierre estanco fracturable, en el retenedor (34A). Tal como muestra la figura 18, estas arrugas en el cierre estanco fracturable forman pasos de aire (70) que facilitan la evacuación de aire desplazado desde el interior del dispositivo de recogida (10) al entrar el dispositivo de transferencia de fluido (90) en el espacio interior (11) (definido como espacio situado por debajo de la caperuza (30A-E) y dentro de las superficies internas (24, 25) de la pared lateral (22) y de la pared de fondo (26) del recipiente (20)) del dispositivo de recogida (10). Al disponer medios para la ventilación o escape del aire desplazado desde el interior del dispositivo de recogida (10), la exactitud volumétrica de las transferencias de fluido (por ejemplo, pipeteado) se mejorará probablemente. Si bien se pueden utilizar una serie de dispositivos de transferencia de fluidos con la presente invención, incluyendo agujas de metal huecas y puntas de pipetas de plástico convencionales que tienen puntas planas o achaflanadas, un dispositivo de transferencia de fluido preferente es la serie Genesis 1000 μ l Tecan-Tip (con filtro), que se puede conseguir de la empresa Eppendorf-Netherler-Hinz GmbH de Hamburgo, Alemania, como artículo N° 612-513. Los dispositivos de transferencia de fluido de la presente invención son capaces de penetrar preferentemente en el cierre estanco fracturable (32) con la aplicación de menos de 3 libras de fuerza (13,34 N), más preferentemente menos de 2 libras de fuerza (8,90 N), incluso más preferentemente menos de 1 libra de fuerza (4,45 N), y de modo más preferente menos de 0,5 libras de fuerza (2,22 N).

La fuerza de inserción, que es la fuerza total o aditiva requerida para taladrar todas las superficies penetrables en una caperuza (30A-E) de acuerdo con la presente invención (es decir, el cierre estanco fracturable (32), filtro (33) y, opcionalmente, el retenedor (34A)) con un dispositivo de transferencia de fluido, es preferentemente menos de unas 8 libras fuerza (35,59 N), más preferentemente menos de unas 6,5 libras fuerza (28,91 N), incluso de manera más preferente menos de unas 5 libras fuerza (22,24 N), y de modo más preferente menos de unas 4,5 libras fuerza (20,02 N). La fuerza de retirada, que es la fuerza requerida para retirar por completo un dispositivo de transferencia de fluido desde el dispositivo de recogida (10) después de que se ha perforado por completo la caperuza (30A-E), es preferentemente menor a unas 4 libras fuerza (17,79 N), más preferentemente menos de unas 3 libras fuerza (13,34 N), incluso de manera más preferente menos de unas 2 libras fuerza (8,90 N), y de modo más preferente menos de 1 libra fuerza (4,45 N). Las fuerzas ejercidas en el dispositivo de transferencia de fluido al ser retirado de un dispositivo de recogida (10) se deben minimizar para evitar la extracción del dispositivo de transferencia de fluido, por ejemplo, de la probeta de montaje o de una pipeta de vacío. Las fuerzas de inserción y de retirada se pueden determinar utilizando

instrumentos convencionales de medición de fuerzas, tales como el aparato de pruebas motorizado (Modelo N° TCD 200) y galga digital de fuerza (Modelo N° DFGS-50) disponible comercialmente de la firma John Chatillon & Sons, Inc. de Greensboro, Carolina del Norte.

5 Una caperuza (30A-E) se prevé generalmente en combinación con un recipiente de retención de fluido (20) como componentes de un dispositivo de recogida (10). La caperuza (30A-E) y el dispositivo (20) de recogida (10) se pueden unir por medio de roscas conjugadas que permiten el roscado de la caperuza, la aplicación a presión o montaje de otro tipo a fricción sobre la superficie externa (21) de la pared lateral (22) en el extremo abierto del recipiente. Cuando la caperuza (30A-E) es acoplada por fricción sobre el recipiente (20), la superficie inferior (37) de la pared lateral
10 (35) de la caperuza se encuentra preferentemente en contacto con la superficie anular superior (23) del recipiente para proporcionar un montaje con interferencia, facilitando de esta manera el cierre estanco esencialmente libre de fugas que se ha explicado anteriormente. La caperuza (30A-E) puede ser modificada para mejorar adicionalmente la resistencia de un dispositivo de recogida (10) contra las fugas, al disponer un nervio de cierre anular (58) en la superficie externa (59) del faldón (41), tal como se ha mostrado en la figura 4. Si se incluye el nervio de estanqueidad (58), se debe dimensionar de manera que quede en contacto por fricción con la superficie interna (24) de la pared lateral (22) del recipiente (20) pero que no interferirá sustancialmente con la unión de la caperuza (30A-E) y el recipiente. El centro anular (60) del nervio de estanqueidad preferente (58) tiene aproximadamente 0,071 pulgadas (1,80 mm) desde la superficie inferior (37) a la pared lateral (35) y se extiende radialmente hacia afuera aproximadamente en 0,0085 pulgadas (0,216 mm) desde la superficie exterior (59) del faldón (41), siendo el grosor del faldón (41) por encima del nervio de estanqueidad (58) de 0,052 pulgadas (1,32 mm). El faldón (41) incluye preferentemente una base achaflanada (61) por debajo del nervio de estanqueidad (58) para facilitar la unión de la caperuza (30A-E) y el recipiente (20). En una realización preferente, el faldón (41) se extiende hacia abajo en una distancia vertical aproximada de 0,109 pulgadas (2,77 mm) desde el centro anular (60) del nervio de estanqueidad (58) a la superficie de fondo (47) del faldón y disminuye en espesor de manera uniforme desde aproximadamente 0,0605 pulgadas (1,54 mm)
25 hasta aproximadamente 0,025 pulgadas (0,635 mm) entre el centro anular del nervio de estanqueidad y la superficie de fondo del faldón. El segundo orificio (46) de esta realización preferente tiene un diámetro aproximado de 0,340 pulgadas (8,64 mm) y una altura aproximada de 0,218 pulgadas (5,54 mm).

Cuando se facilita como componente de un equipo, el dispositivo de recogida (10) de la presente invención incluye
30 preferentemente un dispositivo de recuperación de la muestra para obtener una muestra a analizar, de manera que el dispositivo de recogida de la muestra ha sido dimensionado preferentemente para acoplarse dentro del espacio interior (11) del dispositivo de recogida después de que se han unido la caperuza (30A-E) y el recipiente (20). Un dispositivo de recuperación de muestra preferente es una mecha, tal como la que se da a conocer en Pestes y otros, "Cell Collection Swab", patente U.S.A. N° 5.623.942. Esta mecha específica es preferente porque está fabricada incluyendo una línea de vencimiento dispuesta en el vástago de la mecha, permitiendo que la mecha pueda ser introducida manualmente en dos partes después de haber obtenido una muestra, dejando la parte inferior portadora de la muestra de dicha mecha enteramente en el interior del recipiente (20) componente del dispositivo colector (10). Cuando la muestra está siendo transportada a un laboratorio clínico, el dispositivo de recogida (10) incluye también preferentemente un medio de transporte para preservar la muestra antes del análisis. Los medios de transporte son bien conocidos en esta técnica y
40 varían dependiendo del tipo de la muestra y de si es necesario lisis de las células antes del análisis.

Además, un equipo puede incluir instrucciones registradas de manera tangible (por ejemplo, contenidas en un soporte de papel o en un medio electrónico), que explican la forma en la que se tienen que manipular los componentes del dispositivo de recogida (10) cuando se obtiene una muestra de fluido o como se tiene que asegurar la caperuza (30A-E) en el recipiente (20) antes del transporte del dispositivo de recogida a un laboratorio clínico. Alternativamente, o de forma adicional, las instrucciones pueden detallar técnicas de pipeteado apropiadas para recuperar por lo menos una parte de la muestra del dispositivo de recogida (10) antes del análisis. Estas instrucciones pueden incluir información con respecto a tipos de dispositivos de transferencia de fluidos que se pueden utilizar para perforar la caperuza (30A-E), posicionado de un dispositivo de transferencia de fluido para la perforación de la caperuza y/o la cantidad de fuerza
50 necesaria para perforar la caperuza. Los materiales instructivos pueden también detallar la utilización apropiada del dispositivo de recogida cuando la muestra se tiene que exponer a reactivos y condiciones útiles para amplificar una secuencia de ácido nucleico destinada a detección.

La amplificación antes de la detección es particularmente deseable en ensayos diagnósticos en los que la población
55 inicial de las secuencias de ácido nucleico objetivo en una muestra se espera que sea relativamente pequeña, haciendo más difícil la detección de las secuencias de ácido nucleico buscadas. Existen muchos procedimientos para amplificar los ácidos nucleicos que son bien conocidos en la técnica, incluyendo, sin que ello sirva de limitación, la reacción de cadena de polimerasa (PCR), (ver, por ejemplo, Mullis, "Process for Amplifying, Detecting, and/or Cloning Nucleic Acid Sequences", patente U.S.A. N° 4.683.195), amplificación mediada por transcripción (TMA), (ver, por ejemplo, Kacian y otros, "Nucleic Acid Sequence Amplification Methods", patente U.S.A. N° 5.399.491), reacción de la cadena de ligasa (LCR), (ver, por ejemplo, Birkenmeyer, "Amplification of Target Nucleic Acids Using Gap Filling Ligase Chain Reaction", patente U.S.A. N° 5.427.930), y amplificación por desplazamiento de hebra (SDA), (ver, por ejemplo, Walker, "Strand Displacement Amplification", patente U.S.A. N° 5.455.166). Los reactivos específicos (por ejemplo, enzimas y cebadores) y las condiciones seleccionadas por los prácticos variarán dependiendo de la secuencia específica de ácido nucleico que es objetivo para detección y el proceso de amplificación específico a seguir. Los técnicos en la técnica de diagnóstico de ácido nucleico serán capaces, no obstante, de seleccionar reactivos apropiados y condiciones apropiadas para amplificar una secuencia de ácido nucleico específica objetivo después de un proceso de amplificación específico sin tener que entrar en experimentaciones indebidas.

REIVINDICACIONES

1. Método para eliminar una sustancia fluida (100) de un sistema cerrado (10) que comprende una caperuza que tiene fijados un primer y un segundo cierres estancos fracturables (32, 34A), estando el primer cierre estanco (32) axialmente alineado con el segundo cierre estanco (34A) y posicionado por debajo del mismo, y un recipiente (20) que contiene fluido, que tiene un extremo abierto en acoplamiento de estanqueidad con la caperuza, comprendiendo el método las siguientes etapas: penetración del primer y segundo cierres estancos (32, 34A) de la caperuza con un dispositivo de transferencia de fluido (90), de manera que el primer y segundo cierres estancos (32, 34A) se rompen, formando de esta manera pasos de aire (70) entre el dispositivo (90) de transferencia de fluido y el primer y segundo cierres estancos (32, 34A); arrastrando como mínimo una parte de la sustancia fluida (100) hacia adentro del dispositivo de transferencia de fluido (90) y retirando el dispositivo de transferencia de fluido (90) del sistema (10).
2. Método, según la reivindicación 1, en el que el segundo cierre estanco (34a) está fijado a la superficie superior (48) de la caperuza.
3. Método, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el primer cierre estanco (32) está fijado a una superficie superior o a una superficie inferior (43,42) de un reborde (39) que se extiende lateralmente hacia adentro desde una pared lateral cerrada (35) de la caperuza.
4. Método, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el primer cierre estanco (32) está fijado a una superficie superior (43) de un reborde (39) que se extiende lateralmente hacia adentro desde una pared lateral cerrada (35) de la caperuza o a una superficie inferior (47) de un faldón (41) que está relacionado con el reborde (39).
5. Método, según la reivindicación 4, en el que el faldón (41) tiene un nervio de cierre estanco (58) que está en contacto por fricción con una pared lateral cerrada (22) del recipiente (20).
6. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la caperuza comprende un plástico moldeado.
7. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la caperuza y el recipiente (20) tiene, cada uno de ellos, forma general cilíndrica.
8. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada uno de dichos primer y segundo cierres estancos (32, 34A) comprende un elemento laminar o película de plástico.
9. Método, según la reivindicación 8, en el que cada uno de dichos primer y segundo cierres estancos (32, 34A) comprende un elemento laminar.
10. Método, según la reivindicación 8, en el que cada uno de dichos primer y segundo cierres estancos (32, 34A) comprende una película de plástico.
11. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el sistema cerrado (10) contiene un dispositivo de recuperación de muestras.
12. Método según la reivindicación 11, en el que el dispositivo de recuperación de muestras es un paño.
13. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además la etapa de hacer pasar el dispositivo de transferencia de fluido (90) a través de un filtro (33) contenido dentro de la caperuza e interpuesto entre el primer y segundo cierres estancos (32, 34A).
14. Método, según la reivindicación 13, en el que el filtro (33) es de un material sintético.
15. Método, según la reivindicación 14, en el que el filtro (33) comprende una tela de pelo, una esponja, un material esponjoso, un fieltro y una mecha tricotada.
16. Método, según la reivindicación 15, en el que el filtro (33) comprende una tela de pelo.
17. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el dispositivo (90) de transferencia de fluido es la punta de una pipeta de plástico.
18. Método, según la reivindicación 17, en el que la fuerza total requerida para penetrar en el primer y segundo cierres estancos (32, 34A) es menor de 35,59 N aproximadamente.
19. Método, según la reivindicación 17, en el que la fuerza total requerida para penetrar en el primer y segundo cierres estancos (32, 34A) es menor de 28,91 N aproximadamente.
20. Método, según la reivindicación 17, en el que la fuerza total requerida para penetrar en el primer y segundo cierres estancos (32, 34A) es menor de 22,24 N aproximadamente.

ES 2 322 392 T3

21. Método, según la reivindicación 17, en el que la fuerza total requerida para penetrar en el primer y segundo cierres estancos (32, 34A) es menor de 20,02 N aproximadamente.

5 22. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende además la etapa de exponer la sustancia fluida (100) retirada del sistema cerrado (10) a reactivos y condiciones de amplificación de ácido nucleico.

23. Método, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que las etapas del método son llevadas a cabo por un instrumento automatizado.

10

15

20

25

30

35

40

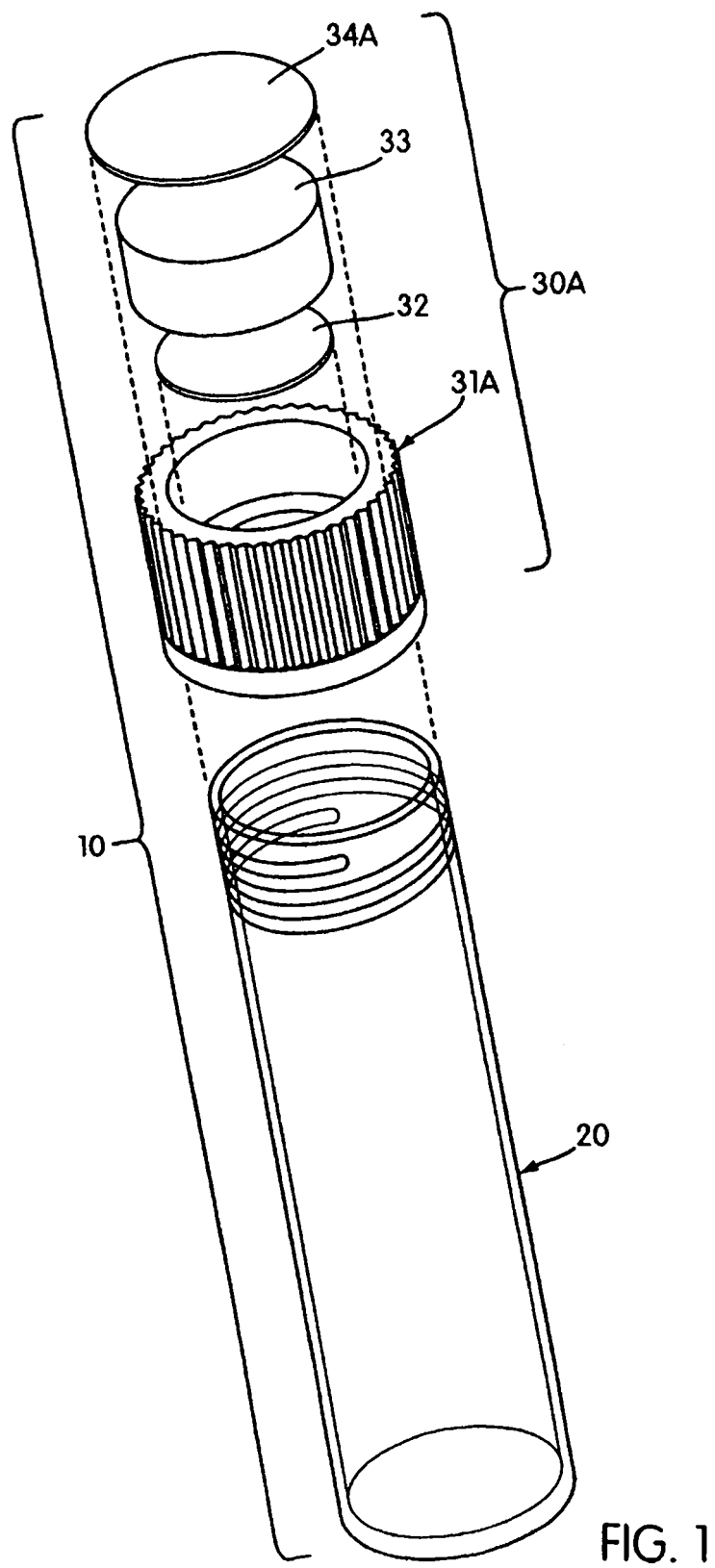
45

50

55

60

65



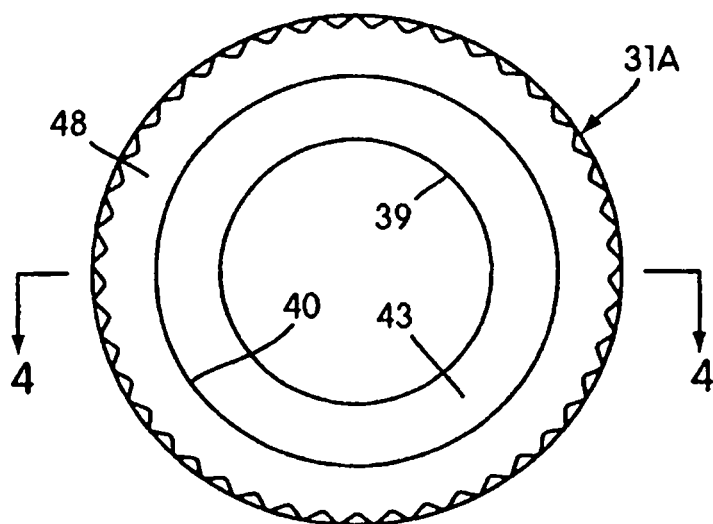


FIG. 2

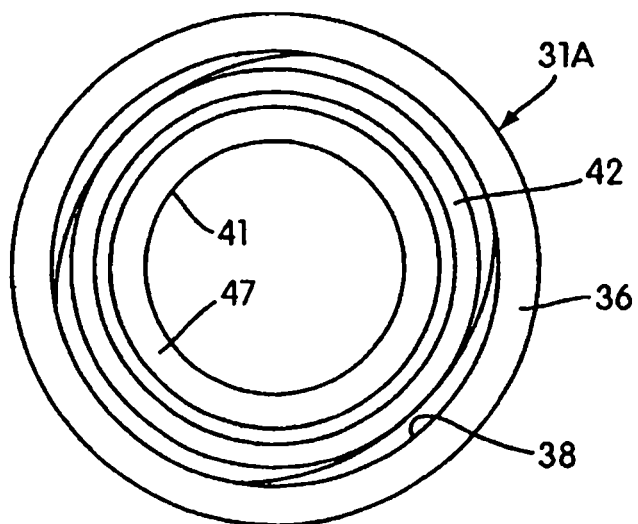


FIG. 3

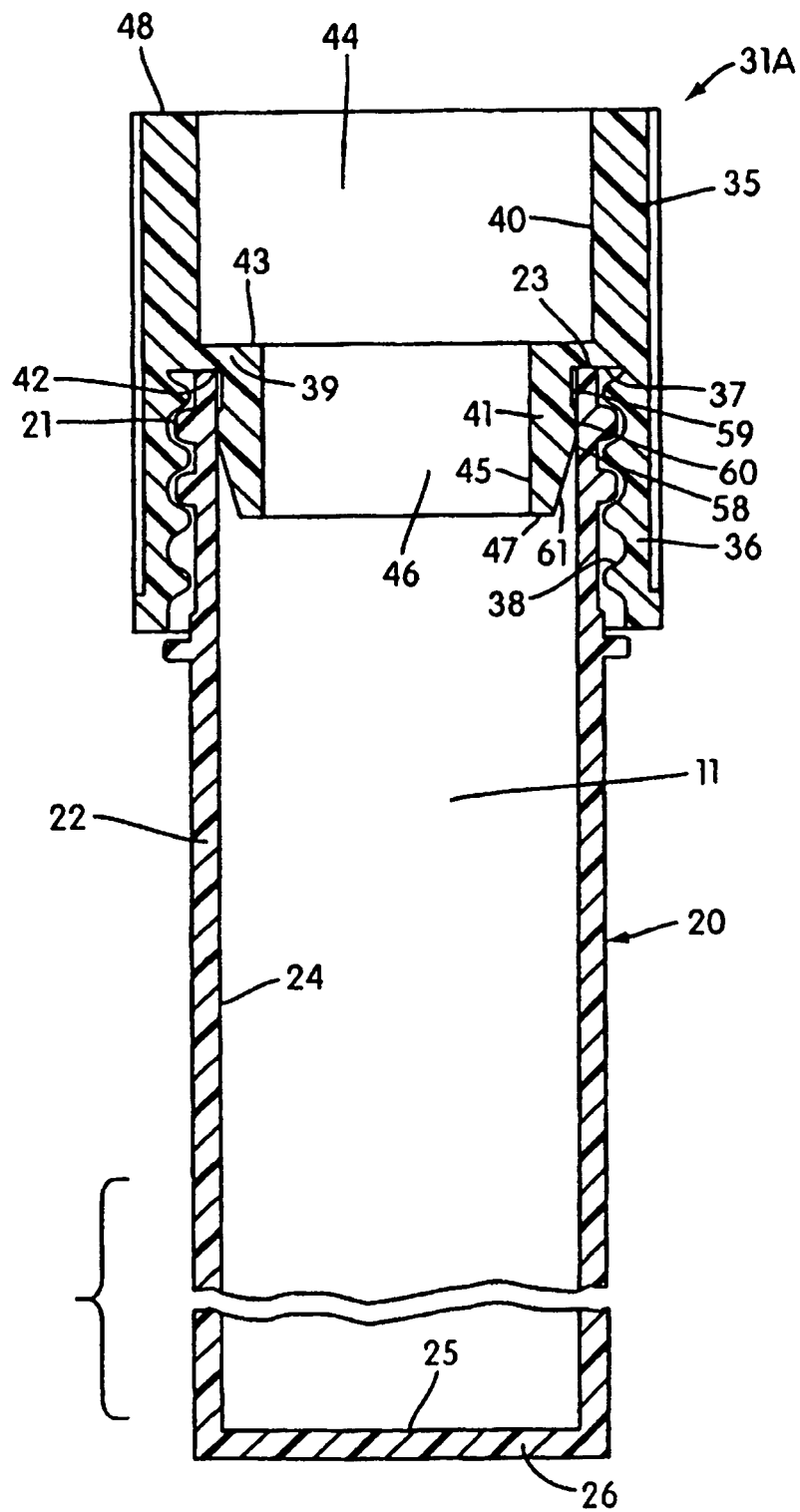


FIG. 4

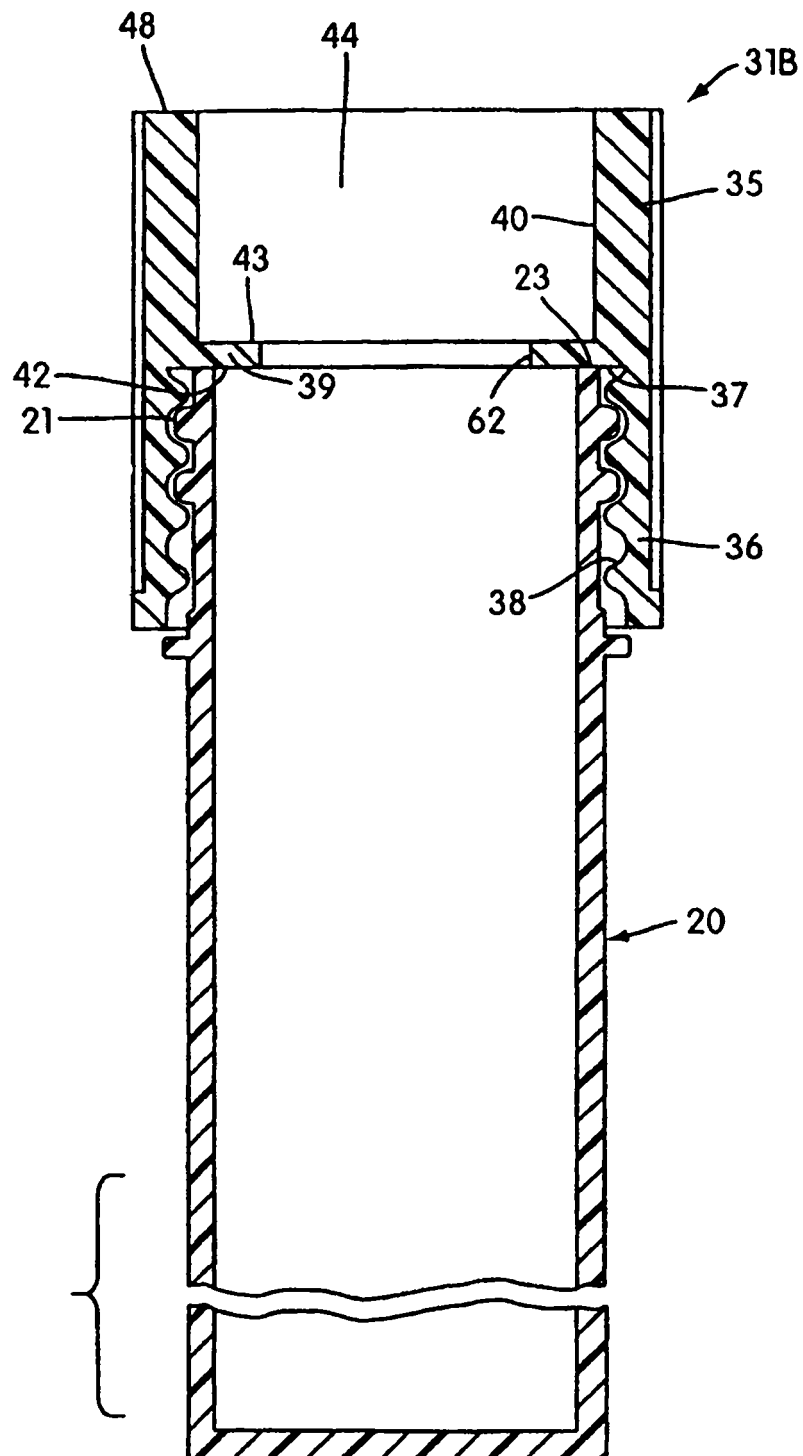


FIG. 5

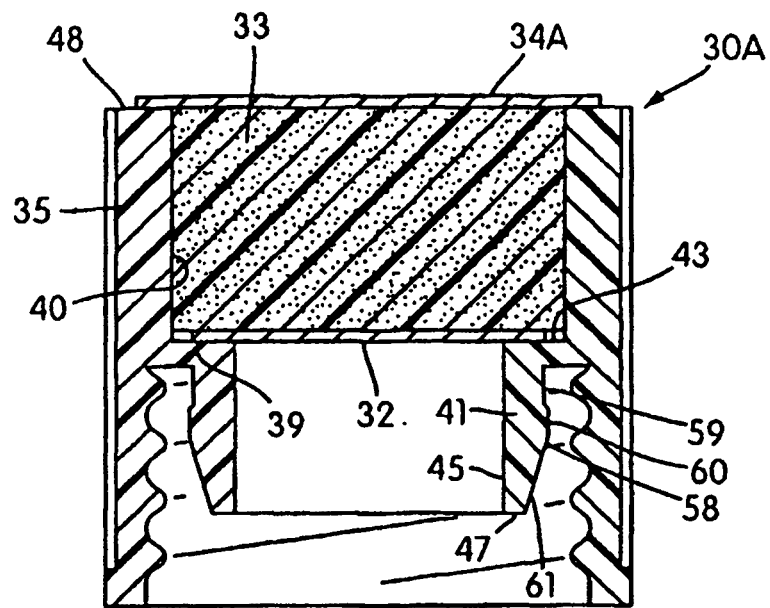


FIG. 6

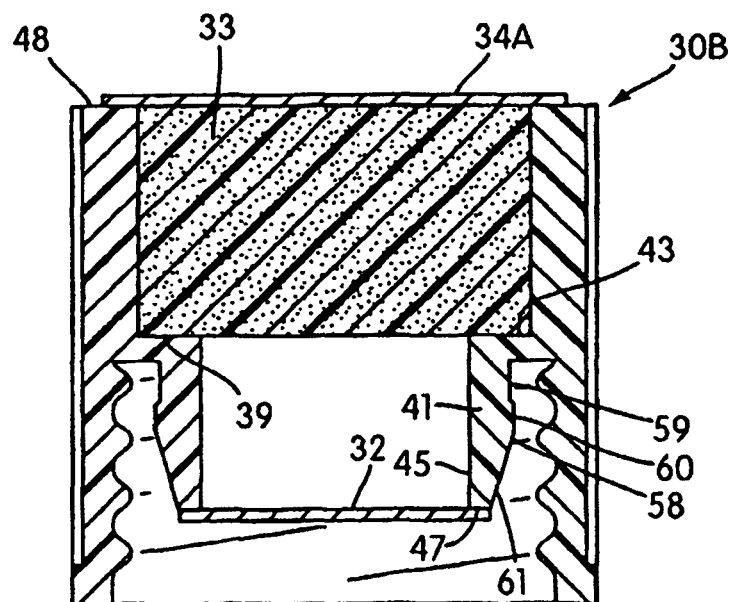


FIG. 7

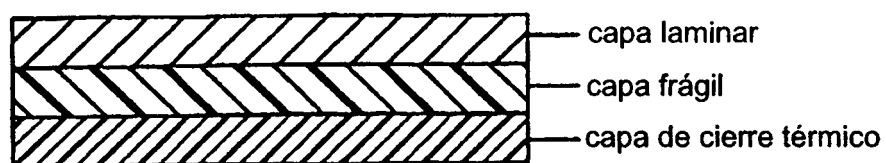


FIG. 8

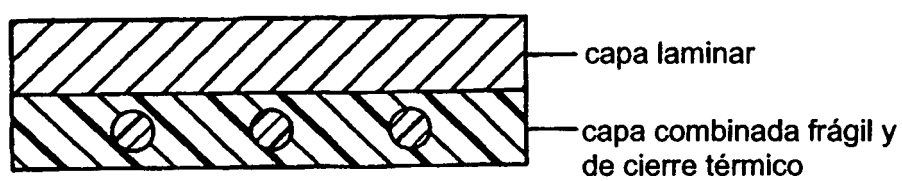


FIG. 9

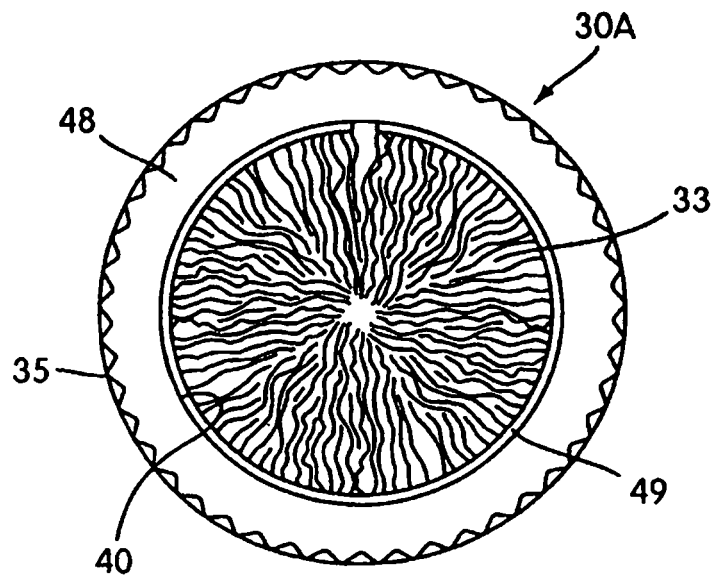


FIG. 10

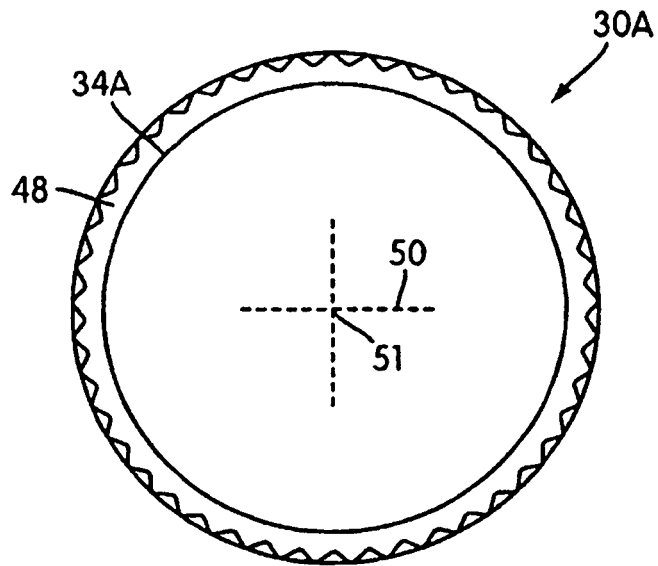


FIG. 11

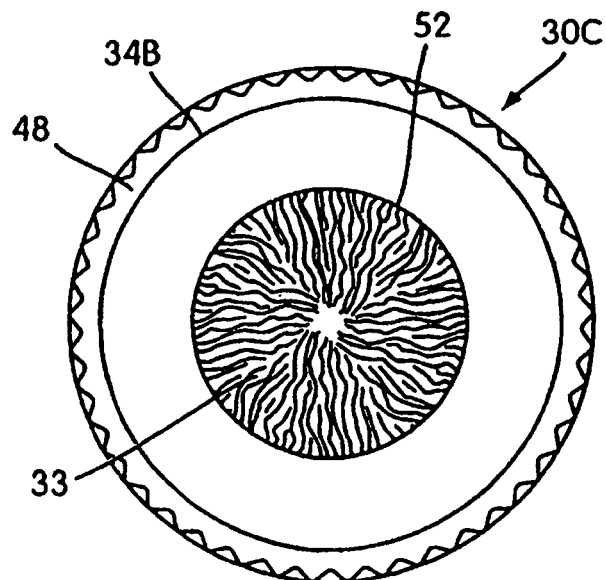


FIG. 12

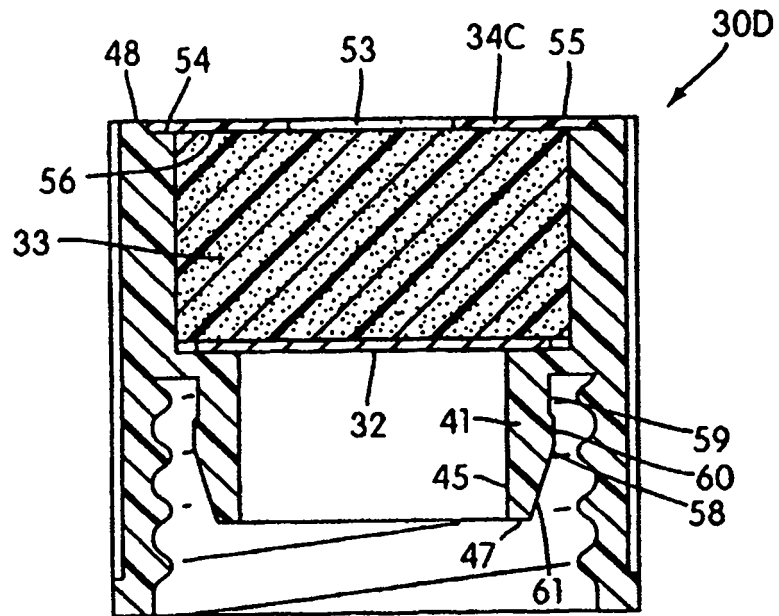


FIG. 13

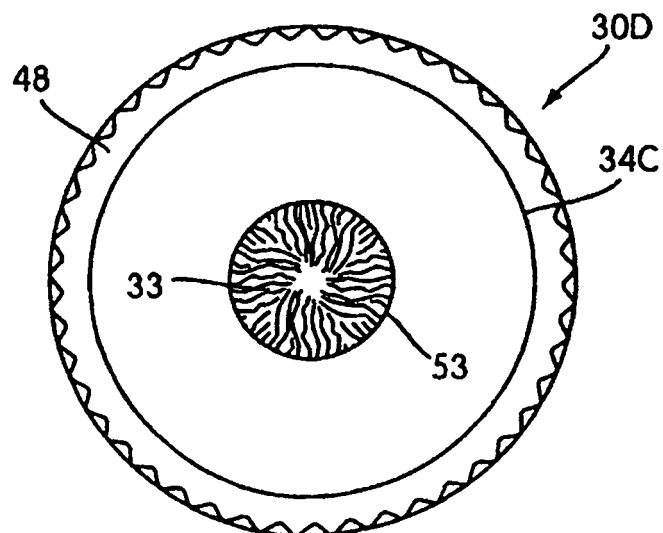


FIG. 14

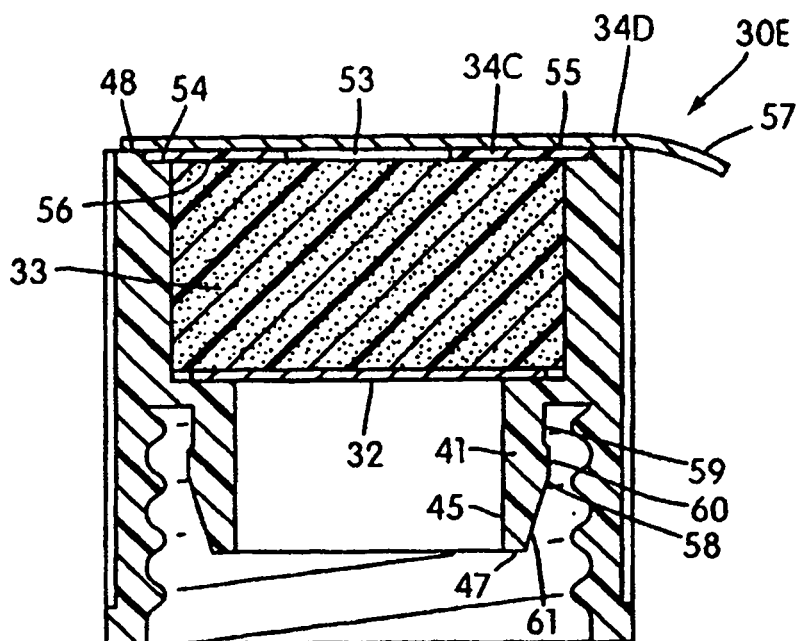


FIG. 15

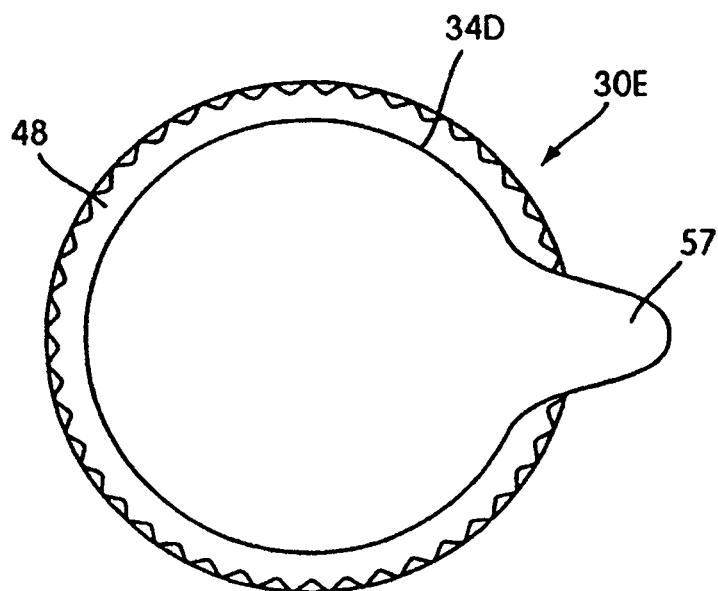


FIG. 16

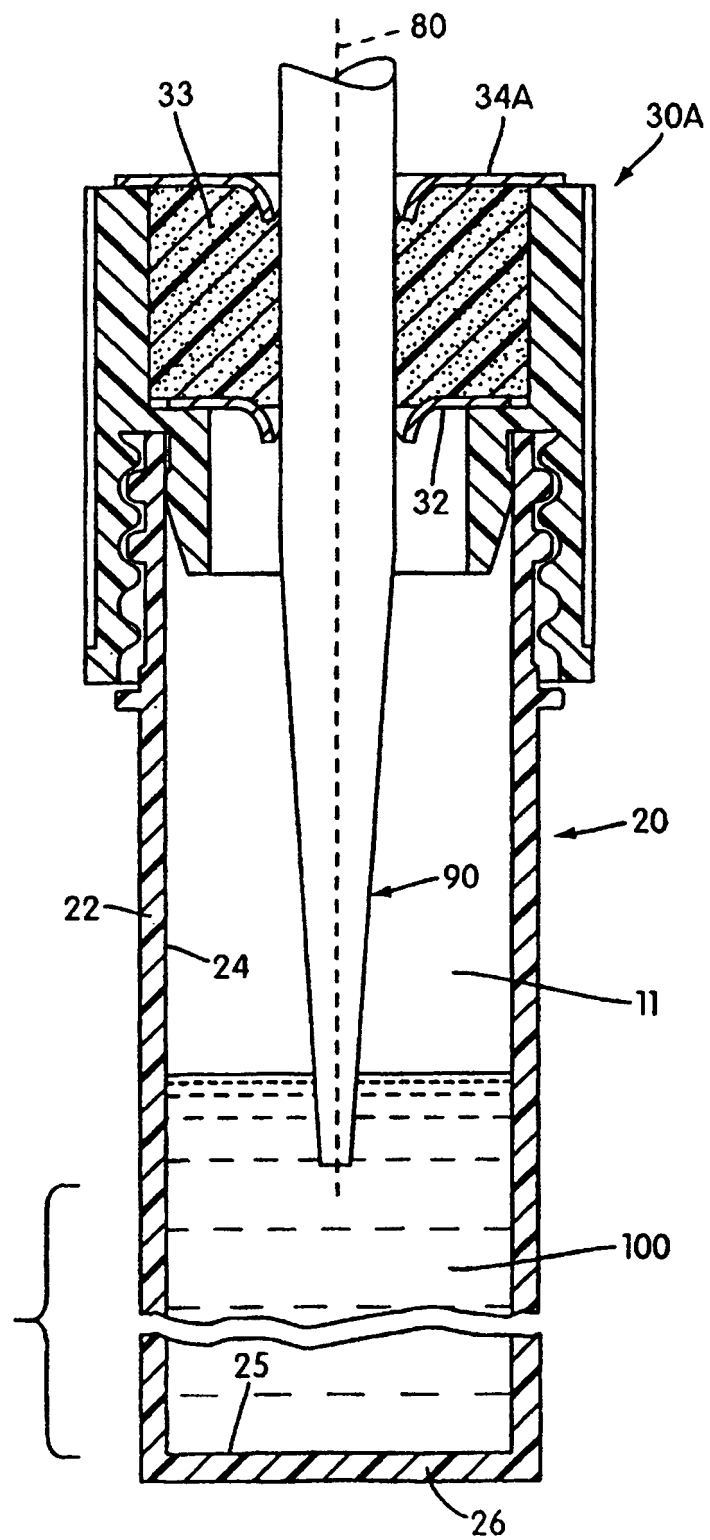


FIG. 17

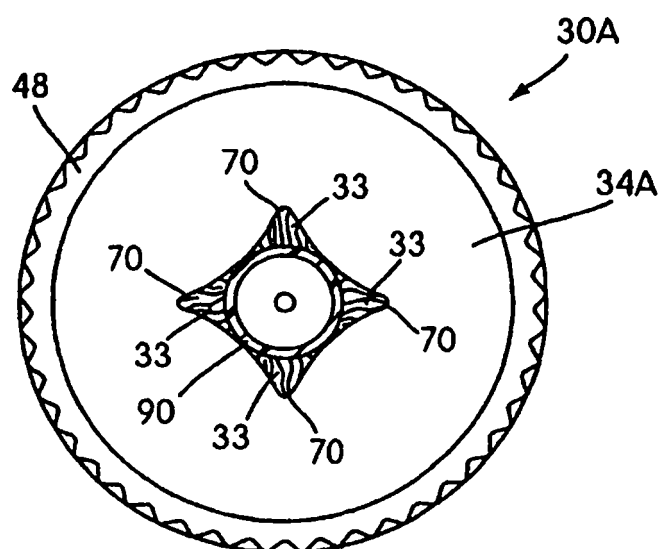


FIG. 18