



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 739**

51 Int. Cl.:

B01L 3/14 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06848603 .4**

96 Fecha de presentación : **29.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1963017**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Método y aparato para obtener una alícuota de una muestra citológica con base de líquido.**

30 Prioridad: **12.12.2005 US 299394**
08.09.2006 US 530300

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2011

73 Titular/es: **CYTYC CORPORATION**
250 Campus Drive
Marlborough, Massachusetts 01752, US

72 Inventor/es: **Watts, Hal;**
Sakal, Robert y
Scampini, Steven, A.

74 Agente: **Morales Durán, Carmen**

ES 2 366 739 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para obtener una alícuota de una muestra citológica con base de líquido

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de muestra citológicas, y más específicamente, a un método y un aparato para obtener alícuotas de muestras citológicas, tal como extensiones de Papanicolaou con base de fluido ("Pap").

10

Antecedentes

15 Cuando se lleva a cabo una extensión basada en Pap, la muestra se clasifica bien como normal o anormal, en base al análisis microscópico de la extensión. Una muestra anormal se puede clasificar en una de las categorías principales definidas por el The Bethesda System for Reporting Cervicouterino/Vaginal Cytologic Diagnosis, cuyas categorías incluyen Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Baja Intensidad (LSIL), Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alta Intensidad (HSIL), Carcinoma Escamoso, Adenocarcinoma, Células Glandulares Atípicas de Importancia no Determinada (AGUS), Adenocarcinoma in situ (AIS) y Célula Escamosa Atípica (ASC), que se pueden dividir posteriormente en Célula Escamosa Atípica, no se puede excluir HSIL (ASC-H) y Célula Escamosa Atípica de Importancia no Determinada (ASC-US).

20

Desde 2000, se ha usado el ensayo de ácido desoxirribonucleico (ADN) de Virus de Papiloma Humano (VPH), denominado como ensayo de ADN VPH II de Captura Híbrida, fabricado por Digene Corporation, para determinar si los pacientes, cuyas extensiones de Pap han sido clasificadas como ASC-US, presentan VPH. En base a la estrecha correlación entre VPH y el cáncer cervicouterino, se ha recomendado el uso del ensayo de ADN de VPH como ensayo de selección para pacientes cuyos resultados de extensión de Pap son clasificados como ASC-US.

25

En los casos en los que se hayan llevado a cabo extensiones de Pap con base de líquido, se puede usar de manera conveniente la muestra usada para llevar a cabo el análisis de extensión de Pap en el ensayo de ADN VPH "reflexivo", obviando de este modo la necesidad de repetir la visita clínica y de la extensión de Pap. En este caso, si la extensión es positiva para ASC-US, se retira una alícuota (por ejemplo, de 4 ml) de la muestra fluida del frasquito de reserva y se envía a un laboratorio de diagnóstico molecular para el análisis de ADN de VPH.

30

De manera considerable, los laboratorios que realizan ensayos de ADN de VPH están cansados del problema bien conocido de la contaminación molecular en los laboratorios de diagnóstico molecular. De este modo, debido al riesgo de contaminación cruzada, los laboratorios de diagnóstico pueden no aceptar alícuotas que hayan sido tomadas de una extensión de Pap con base de líquido ya procesada por miedo a generar de manera innecesaria falsos positivos de VPH.

35

La solicitud de patente internacional WO 03/034035 divulga un sistema basado en frasquito y un método para manipular y procesar muestras de materia particulada. El frasquito incluye un agitador y una cámara de separación de la materia particulada. Se admite que no existe divulgación sobre frasquito de muestra que presente un mecanismo de válvula y un puerto de acceso sellado como se ha definido en el presente documento.

40

La solicitud de patente internacional WO 05/014173 divulga un dispositivo de recogida y un método para recoger una muestra biológica. El dispositivo incluye una cámara de separación. Se admite que el dispositivo no incluye un mecanismo de válvula y un puerto de acceso sellado como se define en el presente documento.

45

50 Sumario de la invención

De acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para procesar un frasquito que tiene una cámara de recogida que contiene una muestra con base de fluido, un mecanismo de válvula, una cámara de alícuota, un puerto de acceso sellado que proporciona acceso entre la cámara de alícuota y el exterior del frasquito, y una tapa de frasquito configurada para unirse al frasquito con el fin de encerrar la cámara de recogida, en el que el mecanismo comprende o se acopla a la pared de la cámara de alícuota, y en el que el mecanismo de la válvula está ajustado para sellar la cámara de alícuota de la cámara de recogida a menos que se actúe de forma activa, comprendiendo el método manipular externamente el mecanismo de válvula para separar la cámara de alícuota de la cámara de recogida, fluyendo una alícuota de la muestra desde la cámara de recogida hacia el interior de la cámara de alícuota, mientras se aísla la cámara de recogida del entorno exterior al frasquito, terminando la actuación activa del mecanismo de válvula, en el que el mecanismo de válvula ajustado sella de forma automática la cámara de alícuota de la cámara de recogida para aislar la muestra de alícuota de la parte restante de la muestra de la cámara de recogida, y retirando al menos parte de la muestra restante de la cámara de recogida mientras que se sella la cámara de alícuota de la cámara de recogida.

55

60

El método además comprende reservar la extensión para la identificación citológica de precursores de cáncer cervicouterino en la muestra, y reservar la muestra de alícuota para el ensayo de ácido desoxirribonucleico (ADN) con el fin de determinar la presencia de Virus de Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo en la muestra. De manera opcional, el método puede comprender la evaluación de la extensión para la identificación citológica de precursores de cáncer cervicouterino en la muestra, y el ensayo de ADN de la muestra de alícuota con el fin de determinar la presencia de Virus de Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo en la muestra. En un método, el ensayo de ADN únicamente se lleva a cabo como respuesta a un resultado anormal de la identificación citológica, por ejemplo, un resultado de Célula Escamosa Atípica de Importancia no Determinada (ASC-US).

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona un frasquito de muestra. El frasquito de muestra comprende un frasquito de muestra, que incluye una cámara de recogida para el almacenamiento de muestra citológica con base de líquido, un mecanismo de válvula, una cámara de alícuota, un puerto de acceso sellado que proporciona acceso entre la cámara de alícuota y el exterior del frasquito, y una tapa de frasquito configurada para unirse al frasquito que encierra la cámara de recogida, en el que el mecanismo de válvula comprende o se acopla a una pared de la cámara de alícuota y se aplica para sellar la cámara de alícuota de la cámara de recogida, a menos que se actúe activamente para separar la cámara de alícuota de la cámara de recogida y, de este modo permitir que una alícuota de la muestra de la cámara de recogida fluya hacia el interior de la cámara de alícuota mientras que la cámara de recogida se aísla del ambiente exterior al frasquito, y, si no es accionada de forma activa, el mecanismo de válvula aplicado sella automáticamente la cámara de alícuota de la cámara de recogida para aislar la muestra de alícuota de la parte restante de la muestra en la cámara de recogida, en el que el mecanismo de válvula se puede manipular externamente para sellar y separar de forma selectiva la cámara de alícuota de la cámara de recogida.

El mecanismo de válvula puede incluir un accionador que se puede manipular externamente para sellar y separar de forma selectiva la cámara de alícuota de la cámara de recogida con la válvula. Como ejemplos, el accionador puede estar configurado para ser modificado rotacionalmente con el fin de mover de manera operativa la válvula con respecto a la cámara de alícuota (por ejemplo, el accionador se puede rotar hacia un lado para sellar la cámara de alícuota de la cámara de recogida, y se puede rotar hacia el otro lado para separar la cámara de alícuota de la cámara de recogida) o se puede modificar axialmente con el fin de mover de manera operativa la válvula con respecto a la cámara de alícuota (por ejemplo, se puede tirar del accionador hacia arriba para sellar la cámara de alícuota de la cámara de recogida y se puede empujar hacia abajo para separar la cámara de alícuota de la cámara de recogida). En el último caso, se puede acoplar un muelle al accionador para forzar que la válvula selle la cámara de alícuota de la cámara de recogida, con el fin de obviar la necesidad de tirar del accionador hacia arriba.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos ilustran el diseño y utilidad de las realizaciones de la invención, en los que elementos similares son denominados con números de referencia comunes, y en los que:

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de una realización del frasquito de muestra construido de acuerdo con la invención;

La Fig. 2 es una vista despiezada del corte transversal del frasquito de muestra de la Fig. 1, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición abierta;

La Fig. 3 es una vista despiezada del corte transversal del frasquito de muestra de la Fig. 1, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición cerrada;

La Fig. 4, es una vista de corte transversal detallada de una tapa de frasquito del frasquito de muestra de la Fig. 2;

La Fig. 5 es una vista de corte transversal detallada de una tapa de frasquito alternativa que se puede usar con el frasquito de muestra de la Fig. 1, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición abierta;

La Fig. 6 es una vista de corte transversal detallada de la tapa de frasquito de la Fig. 5, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición cerrada;

La Fig. 7 es una vista de corte transversal detallada de otra tapa de frasquito alternativa que se puede usar con el frasquito de muestra de la Fig. 1, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición abierta;

La Fig. 8 es una vista de corte transversal detallada de la tapa de frasquito de la Fig. 7, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición cerrada;

La Fig. 9 es una vista despiezada de corte transversal de otra realización de un frasquito de muestra construido de acuerdo con una realización de la invención, que muestra en particular un mecanismo de válvula en posición abierta;

La Fig. 10 es una vista despiezada de corte transversal del frasquito de muestra de la Fig. 9, que muestra en particular el mecanismo de válvula en posición cerrada;

La Fig. 11 es una vista de corte transversal detallada de una tapa de frasquito del frasquito de muestra de la Fig. 10;

y

La Fig. 12 es un diagrama de flujo de un método para procesar los frascos de muestra anteriores.

Descripción detallada de las realizaciones ilustradas

Haciendo referencia a la Fig. 1, se describe un frasquito de muestra 10 construido de acuerdo con una realización de la invención. El frasquito 10 se puede usar para contener una muestra con base de líquido, tal como una muestra

vaginal-cervicouterina recogida de un paciente en un centro médico. Típicamente, la muestra con base de líquido comprende material citológico suspendido en un fluido conservante acuoso.

5 Con esta finalidad, el frasco 10 comprende un recipiente 12 de frasco hueco y una tapa de frasco 14 que se puede colocar sobre el recipiente de frasco 12 para encerrar la muestra contenida en el interior del recipiente de frasco 12. Como se muestra, generalmente, el recipiente de frasco 12 y la tapa de frasco 14 son de forma cilíndrica. El tamaño escogido para el recipiente de frasco 12 y para la tapa de frasco 14 puede variar, pero preferentemente es lo suficientemente grande como para contener la mínima cantidad de muestra necesaria para llevar a cabo el ensayo de diagnóstico deseado. En la realización ilustrada, el recipiente de frasco 12 es capaz de
10 contener al menos 20 ml de fluido, que es la cantidad mínima de muestra que se requiere según la Food and Drug Administration (FDA) para la transferencia automática sobre extensiones de microscopio usando sistemas de preparación de extensiones ThinPrep® 2000 o ThinPrep® 3000 de Cytoc. Por ejemplo, el recipiente de frasco 12 puede tener un diámetro externo de aproximadamente 1 y 5/16 pulgadas y una longitud axial de aproximadamente 2 y 3/4 pulgadas, y la tapa de frasco 14 puede tener un diámetro externo de aproximadamente 1 y 9/16 pulgadas y una
15 longitud axial de aproximadamente 7/16 pulgadas.

El recipiente de frasco 12 está formado por un material translúcido o transparente que permite al usuario determinar el nivel de fluido en el interior del frasco 10. Un material apropiado es plástico, tal como homopolímero de polipropileno, disponible con el nombre comercial de AMOCO 4018. La tapa de frasco 14 se puede unir, de forma que se pueda quitar, con el recipiente de frasco 12 usando un ajuste roscado estándar (no mostrado) y puede estar formado por un material plástico, tal como un copolímero aleatorio de polipropileno, disponible con la designación de AMOCO 8949. Los materiales que componen el recipiente de frasco 12 y la tapa de frasco 14 pueden ser moldeados por inyección de forma rápida y barata sobre el recipiente de frasco 12 y la tapa 14, aunque se pueden utilizar otros procesos de fabricación apropiados dependiendo de los materiales particulares escogidos.
20
25

Se puede disponer un sellado (no mostrado) entre el recipiente de frasco 12 y la tapa 14 para formar un sellado hermético cuando se aplica el momento suficiente a la tapa 14 con respecto al recipiente 14. El sellado es importante para evitar tanto la fuga como la evaporación de la solución de conservación del recipiente de frasco 12, así como para evitar que la muestra quede expuesta a contaminantes externos. El sellado puede estar formado por cualquier material capaz de soportar el ataque por parte de la solución de conservación del recipiente de frasco 12, que típicamente incluye una solución de alcohol, tal como metanol en un tampón. Debido a la baja viscosidad y la elevada presión de vapor de la solución de conservación, así como también el valor muy bajo de densidad y la elevada permeabilidad de su fase de vapor, se desea una composición de sellado de elevada integridad y fiable.
30
35 Además, debido a que el frasco 10 se puede almacenar durante un año o más antes de ser usado, y puede estar sometido a temperaturas extremas durante el transporte y el almacenamiento, el sellado debe ser capaz de retener sus características sellantes y su integridad estructural durante largos períodos de tiempo sin pérdida excesiva de fluido debido a la evaporación. El material de sellado tampoco debe degradarse y contaminar la muestra. En una realización que satisface estos requisitos, el sellado está formado por un material multi-compuesto, que incluye una
40 capa suficientemente gruesa, densa y resiliente sobre la barrera de vapor. La capa resiliente puede estar orientada hacia la muestra con el fin de proporcionar un sellado eficaz. El sellado puede incluir un caucho de olefina sintético o una aleación elastomérica sometida a co-extrusión sobre la barrera de vapor fina, tal como la disponible en Tri-Seal, Inc., ubicado en Blauvelt, Nueva York, y comercializada con el nombre de TRI SEAL SOR-117.

45 El recipiente de frasco 12 incluye un indicador 16 de nivel de fluido por medio del cual el usuario puede determinar la cantidad apropiada de fluido de conservación para llenar el frasco 10 o que el frasco 10 se llene de manera apropiada antes de la adición del material citológico. El indicador 16 de nivel de fluido puede ser una banda anular congelada de una longitud axial pre-determinada dispuesta alrededor de una circunferencia del recipiente de frasco 12 en una posición axial pre-determinada para indicar el nivel de llenado aceptable del frasco 10, de
50 manera que se pueda preparar una muestra de extensión apropiada a partir de la muestra por medio de un sistema de preparación de muestra automatizado, tal como sistemas de preparación de extensiones de ThinPrep® 2000 o ThinPrep® 3000 de Cytoc. De manera alternativa, el indicador 16 de nivel de fluido puede ser una línea de llenado sencilla o una línea de llenado superior y una línea de llenado inferior, en cuyo caso, la línea de llenado superior indica el nivel máximo al cual se debe llenar el recipiente de frasco 12 y el nivel de llenado inferior indica la
55 cantidad mínima de fluido necesaria para preparar una muestra a partir de la muestra.

El recipiente de frasco 12 también incluye un indicador de muestra 18 que puede ser para identificar al paciente al que corresponde la muestra, así como la extensión preparada a partir de la muestra presente en el frasco de muestra 10. El indicador de muestra 18 puede ser tal que sea susceptible de ser leído por una máquina, tal como un
60 código de barras, que puede ser leído por un sistema de preparación de muestra automatizado, tal como sistemas de preparación de extensiones de ThinPrep® 2000 o ThinPrep® 3000 de Cytoc.

En una realización opcional, el recipiente de frasco 12 y la tapa de frasco 14 se pueden configurar especialmente para la manipulación automatizada. Por ejemplo, el recipiente de frasco 12 puede presentar asas anti-rotación que sobresalen lateralmente (no mostradas) y la tapa de frasco 14 puede presentar un patrón de momento de resalte (no mostrado), permitiendo que la tapa 14 se pueda enroscar y desenroscar del recipiente de
65

frasquito 12 usando maquinaria automatizada. La solicitud de patente de nº. de publicación 2003-0059347 divulga detalles adicionales con respecto a estas características.

5 En referencia a las Figs. 2 y 3, el frasquito 10 incluye una característica que permite tomar una muestra de alícuota y aislarla a partir de la muestra presente en el interior del recipiente de frasquito 12. En particular, el frasquito 10 comprende una cámara de recogida 20 formada en el interior del recipiente de frasquito 12 para la recogida de muestra, una cámara de alícuota 22 para contener la muestra de alícuota y un mecanismo de válvula 24 para sellar y separar de forma selectiva la cámara de alícuota 22 de la cámara de recogida 20, de forma que la muestra de alícuota se pueda transferir de la cámara de recogida 20 al interior de la cámara de alícuota 22 donde pueda ser aislada de la parte restante de la muestra en el interior de la cámara de recogida 20. En la realización que se ilustra, la cámara de alícuota 22 se encuentra en posición contigua a la cámara de recogida 20, aunque de manera alternativa, la cámara de alícuota 22 puede comunicar con la cámara de recogida 22 por medio, por ejemplo, de un conducto.

15 En la realización que se muestra en las Figs. 2 y 3, la cámara de alícuota 22 y el mecanismo de válvula 24 son transportados por la tapa de frasquito 14. En particular, la tapa de frasquito 14 incluye una pestaña 26 anular externa, una pestaña 28 anular interna y un espacio anular 30 entre las pestañas 26, 28. El recipiente de frasquito 12 incluye un reborde 32 que tiene un tamaño para que ajuste en el interior del espacio anular 30 de la tapa de frasquito 14 de forma ajustada, con el fin de que la superficie interna 34 de la pestaña 26 anular externa se apoye contra la superficie externa 36 del recipiente del frasquito 12, y la superficie externa 38 de la pestaña 28 anular interna se apoye contra la superficie interna 40 del recipiente de frasquito 12, como se muestra mejor en la Fig. 4. En la realización que se ilustra, la superficie interna 34 de la pestaña 26 anular externa y la superficie externa 36 del recipiente de frasquito 12 incluyen hebras (no mostradas), de forma que la tapa de frasquito 14 se pueda enroscar firmemente en el recipiente de frasquito 12. Como se puede apreciar, la pestaña 28 anular interna de la tapa de frasquito 14 define la cámara de alícuota 22 en su interior, que se encuentra ausente en el mecanismo de válvula 24, se encuentra normalmente en comunicación fluido con la cámara de recogida 20 en la que la tapa de frasquito 14 se une con el recipiente de frasquito 12.

30 El mecanismo de válvula 24 incluye una válvula 42 que se encuentra configurada para servir directamente de superficie de contacto con la cámara de alícuota 22 con el fin de permitir o evitar la comunicación fluida con la cámara de recogida 20. En la realización que se ilustra en las Figs. 2 y 3, la válvula 42 se encuentra configurada para ser desplazada de forma selectiva desde la cámara de alícuota para permitir la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 (Fig. 2), y se encuentra ubicada dentro de la cámara de alícuota 22 con el fin de evitar la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 (Fig. 3).

35 Como se muestra del mejor modo en la Fig. 4, cuando se evita la comunicación fluida entre las respectivas cámaras 20, 22, la válvula 42 se apoya haciendo de sellado contra la superficie interna 44 de la pestaña 28 anular interna. A tal fin, la válvula 42 incluye una pestaña anular 46 que presenta un diámetro ligeramente más pequeño que el diámetro de la cámara de alícuota 22 y un sellado 48 con forma O ubicado en el interior de un rebaje anular 50 formado alrededor de el borde circunferencial de la pestaña 46 anular, de manera tal que el diámetro total de la válvula 42 sea ligeramente mayor que el diámetro de la cámara de alícuota 22 con el fin de facilitar la configuración de sellado.

45 El mecanismo de válvula 24 incluye además un accionador 52, que incluye un eje 54 acoplado a la válvula 42 y una protuberancia 56 acoplada al final del eje 54 y que se extienden hacia arriba a través del diámetro 58 interno superior formado en la tapa de frasquito 14. Como tal, la protuberancia 56 se puede manipular externamente para desplazar de forma selectiva la válvula 42 desde la cámara de alícuota 22 moviendo axialmente el eje del accionador 54 hacia abajo, y localizar la válvula 42 en el interior de la cámara de alícuota 22 moviendo axialmente el eje del accionador 54 hacia arriba. La pestaña anular 46 de la válvula 42, el eje 54 y la protuberancia 56 pueden estar formados de manera conveniente del mismo material como diseño de cuerpo único, por ejemplo, en un proceso de moldeo por inyección que usa un material plástico, tal como polipropileno o Acrilonitrilo Butadieno Estireno (ABS).

50 Como se muestra del mejor modo en la Figura 24, con el fin de evitar la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y el ambiente exterior que, de lo contrario, puede ocurrir a través del diámetro 58 interno superior, el mecanismo de válvula 24 incluye un sellado 60 con forma de anillo-O ubicado en el interior de un rebaje anular 62 formado alrededor de la circunferencia del eje 54. El sellado 60 con forma de anillo-O se mueve axialmente en el interior de un diámetro interno 64 inferior ampliado entre el diámetro 58 interno superior y la cámara de alícuota 22. En la realización ilustrada, el diámetro 64 interno inferior queda definido por una pestaña 66 anular más interna formada en el interior de la tapa de frasquito 14, de manera que el sellado 60 con forma de anillo-O se apoye contra la superficie interna 68 de la pestaña 66 anular más interna. De este modo, el sellado 60 con forma de anillo-O se mueve axialmente en el interior del diámetro 64 interno inferior, en una configuración de sellado, para permitir que el eje del accionador 54 y, con ello, la válvula 42 se mueva hacia arriba y hacia abajo con respecto a la cámara de alícuota 22, al tiempo que se evita la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y el ambiente exterior a través del diámetro 58 interno superior.

65 En la realización que se ilustra en las Figs. 2 y 3, el movimiento axial del eje del accionador 54 se consigue

- moviendo en sentido rotatorio la protuberancia 56 (mostrada por medio de una flecha) y, de este modo, el eje 54, para mover de forma operativa la válvula 42 con respecto a la cámara de alícuota 22. A tal fin, como se muestra del mejora modo en la Fig. 4, se proporciona una configuración roscada 70 entre el eje del accionador 54 y el diámetro 58 interno superior. De este modo, la rotación en sentido de las agujas del reloj de la protuberancia 56 provoca que el eje 54, y con ello la válvula 42, se mueva axialmente hacia abajo, y la rotación en sentido contrario a las agujas del reloj de la protuberancia 56 provoca que el eje 54, y por tanto al válvula 42, se mueva axialmente hacia arriba. Como se puede apreciar, el protuberancia 56, que es mayor que el eje 54, permite al usuario rotar de manera más sencilla y ergonómica el eje 54 contra cualquier resistencia friccional provocada por la interacción de la válvula 42 y la cámara de alícuota 22. La protuberancia 56 puede estar además provista de una superficie moleteada (no mostrada) para facilitar el agarre por parte del usuario. De manera alternativa, mejor que el uso de una protuberancia o cualquier otro elemento que sobresalga desde la parte superior de la tapa del frasquito 14, se puede formar una ranura u otro patrón apropiado en el extremo del eje 54 para permitir el ajuste de una herramienta, tal como un destornillador, en el eje 54 para su posterior rotación.
- Con el fin de permitir que el usuario tenga acceso a la muestra de alícuota, la tapa de frasquito 14 incluye un puerto de acceso 72 adyacente a la cámara de alícuota 22 y un mecanismo de sellado en forma de septo 74 ubicado en el interior del puerto de acceso 72 con fines de sellado, evitando de este modo la comunicación fluida desde la cámara de alícuota 22 a través del puerto de acceso 72 hasta el momento en el que el usuario se dispone a retirar la muestra de alícuota de la cámara de alícuota 22 para su examen. Se puede conseguir el acceso del usuario a la muestra de alícuota, por ejemplo, pinchando el septo 74 con una jeringa (no mostrada) y extrayendo la muestra de alícuota de la cámara 22 al interior de la jeringa. De manera alternativa, se sellado se puede unir sobre la parte superior de la tapa de frasquito 14, por encima del puerto de acceso 72 o se puede usar un tapón o tapa de rosca para sellar el puerto de acceso 72.
- En referencia ahora a las Figs. 5 y 6, se describe una realización alternativa de la tapa de frasquito 84. La tapa de frasquito 84 es idéntica a la tapa de frasquito 14 que se ilustra en la Figs. 2 y 3, con la excepción de que comprende un mecanismo de válvula 86, en el que el eje del accionador 54 se encuentra configurado para únicamente mover axialmente, es decir, sin movimiento rotacional. En este caso, no existe configuración roscada entre el eje 54 y el diámetro 58 interno superior. Además, el eje de accionador 54 se encuentra encajado de manera deslizante con el diámetro interno 58 en la dirección axial, de manera tal que el usuario puede simplemente tirar o empujar el eje 54 para mover axialmente la válvula 42 con respecto a la cámara de alícuota 22. El mecanismo de válvula 86 comprende un muelle 88 ubicado entre la pestaña anular 90 que se extiende internamente desde la pestaña 66 anular más interna en la parte inferior del diámetro 64 interno inferior ampliado y una pestaña anular 92 que se extiende externamente desde el eje del accionador 54 justo por debajo del sellado 60 con forma de anillo-O. De esta manera, el muelle 88 empuja el eje de accionador 54 axialmente hacia arriba, y de este modo, a la válvula 42 hacia el interior de la cámara de alícuota 22. Como tal, en ausencia de fuerza externa, se evita la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 (mostrada en las Figs. 2 y 3). No obstante, cuando el usuario presiona axialmente hacia abajo sobre la protuberancia 56, y de este modo el eje de accionador 54, contra la fuerza que empuja del muelle 88, la válvula 42 es desplazada desde la cámara de alícuota 22, permitiendo de este modo la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 (Fig. 5). Cuando el usuario libera la protuberancia 56, y de este modo el eje del accionador 54, la fuerza que empuja del muelle 88 provoca que el eje de accionador 54 se mueva axialmente hacia arriba, moviendo de esta modo la válvula 42 hacia atrás al interior de la cámara de alícuota 22, con el fin de evitar la comunicación fluida con la cámara de recogida 20 (Fig. 6). En una realización alternativa, se elimina la protuberancia 56, y el usuario únicamente necesita presionar hacia abajo o liberar la parte superior del eje de accionador 54. El extremo del eje de accionador 54 puede presentar un rebaje en el interior de la tapa de frasquito 84, en cuyo caso, el usuario puede presionar hacia abajo sobre el eje de accionador 54 usando una herramienta sencilla.
- En las realizaciones previamente ilustradas los mecanismos de válvula evitan de forma selectiva la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 colocando la válvula en el interior de la cámara de alícuota 22. En otras realizaciones, el mecanismo de válvula puede presentar una válvula que actúa de superficie de contacto directa con la cámara de alícuota 22 de otro modo para evitar dicha comunicación fluida.
- Por ejemplo, haciendo referencia a las Figs. 7 y 8, se describe otra realización alternativa de la tapa de frasquito 94. La tapa de frasquito 94 es idéntica a la tapa de frasquito 14 que se ilustra en las Figs 2 y 3, con la excepción de que comprende un mecanismo de válvula 96 que sella la cámara de alícuota 22 en la superficie de contacto con la cámara de recogida 20. En particular, el mecanismo de válvula 96 comprende una válvula 98 configurada para desplazarse de forma selectiva desde un borde más inferior 100 de la pestaña 28 anular interna con el fin de permitir la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 (Fig. 7), y ubicada contra el borde más inferior 100 de la pestaña 28 anular interna para evitar la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 22 y la cámara de recogida 20 (Fig. 8).
- Cuando se evita la comunicación fluida entre las respectivas cámaras, la válvula 98 se apoya haciendo de sellado contra el borde más inferior 100 de la pestaña 28 anular interna. A tal fin, el válvula 98 incluye una pestaña anular 102 que presenta un diámetro mayor que el diámetro de la cámara de alícuota 22 y un sellado 104 con forma de anillo-O ubicado en el interior de un rebaje anular 106 en el interior de la superficie superior de la pestaña 102, de

manera que el sellado 104 de anillo-O pueda estar en contacto con el borde más inferior 100 de la pestaña 28 anular interna con el fin de facilitar la configuración de sellado.

De la misma manera que se ha descrito anteriormente con respecto a las Figs. 2 y 3, el movimiento axial del eje del accionador 54 se consigue moviendo en sentido rotacional la protuberancia 56 (indicada con una flecha), y de este modo, el eje 54, para mover de forma operativa la válvula 98 con respecto a la cámara de alicuota 22. Es decir, la rotación en el sentido de las agujas del reloj de la protuberancia 56 provoca que el eje 54, y por tanto la válvula 98, se mueva axialmente hacia abajo, y la rotación en sentido contrario al de las agujas del reloj de la protuberancia 56 provoca que el eje 54, y por tanto la válvula 98, se mueva axialmente hacia arriba. De manera alternativa, igual que se ha descrito anteriormente con respecto a las Figs. 5 y 6, el mecanismo de válvula se puede configurar de manera que el eje 54 únicamente requiera el movimiento axial, es decir, sin movimiento rotacional.

Debe apreciarse que la incorporación de la cámara de alicuota y del ensamblaje de válvula en la tapa del frasquito, como se ilustra en las Figs. 1-8, permite que el frasquito 10 se almacene en sentido vertical, de forma estándar, sin impedimento de que ninguna parte del mecanismo de válvula sobresalga del frasquito y sin riesgo alguno de que la parte restante de la muestra presente en la cámara de recogida 20 pueda fugar hacia el interior de la cámara de alicuota 22 cuando se almacena el frasquito 10 en sentido vertical. Además, la incorporación de la cámara de alicuota al interior de la tapa de frasquito proporciona la opción de separar la tapa de frasquito que contiene la muestra de alicuota del cuerpo del frasquito, transferir la tapa de frasquito separada con la alicuota de muestra en el interior a un lugar diferente para el ensayo molecular y volver a tapar y dejar el cuerpo de frasquito en el laboratorio citológico para producir una muestra de extensión o por cualquier otro motivo. No obstante, en este caso en el que se incorpora la cámara de alicuota al interior de la tapa del frasquito, no es necesario voltear el frasquito 10 hacia arriba y abajo para hacer fluir la alicuota de muestra desde la cámara de recogida 20 al interior de la cámara de alicuota 22. En el caso de que se use un proceso de preparación de muestra automatizado para transferir la muestra de alicuota al interior de la cámara de alicuota 22, se requiere una etapa adicional de agitación del frasquito hacia arriba y abajo. También, debido a que la muestra de alicuota se someterá a ensayo posterior, resulta prudente colocar marcas de separación de muestra (no mostradas) en la tapa de frasquito 14 además del recipiente de frasquito 12 con el fin de eliminar o minimizar la posibilidad de que las tapas de los frasquitos y los recipientes de los frasquitos encajen unos con otros de manera incorrecta.

Como se ilustra en las Figs. 9 y 10, ahora se describe una realización del frasquito de muestra 110, en la que la cámara de alicuota y el mecanismo de válvula se encuentran integrados en el recipiente del frasquito. En este caso, no es necesario voltear arriba y abajo el frasquito 110 para hacer fluir la alicuota de muestra desde la cámara de recogida hacia el interior de la cámara de alicuota, y debido a que la cámara de alicuota no se encuentra incorporada en el interior de la tapa de frasquito, no se requieren marcas de separación de muestra en la tapa de frasquito. En particular, el frasquito 110 comprende un recipiente 112 de frasquito hueco y una tapa de frasquito 114 que se puede colocar sobre el recipiente de frasquito 112 para cerrar la muestra que se encuentra presente en el interior del recipiente de frasquito 112. El recipiente de frasquito 112 y la tapa de frasquito 114 son idénticos al recipiente de frasquito 12 y a la tapa de frasquito 14 que se muestran en las Figs. 1-3 en todos los aspectos, con las siguientes excepciones.

Debido a que la tapa de frasquito 114 no transporta cámara de alicuota ni mecanismo de válvula, la tapa de frasquito 114 puede ser un frasquito estándar que incluya una pestaña 126 anular sencilla para unirse con la parte superior del recipiente de frasquito 112. Igual que el frasquito 110 que se muestra en las Figs. 2 y 3, el frasquito 110 comprende una cámara de recogida 120 formada en el interior del recipiente 112 para la recogida de la muestra, una cámara de alicuota 122 para poner en contacto la muestra de alicuota, y un mecanismo de válvula 124 para sellar de forma selectiva separar la cámara de alicuota 122 de la cámara de recogida 120, de manera que la muestra de alicuota se pueda transferir desde la cámara de recogida 120 al interior de la cámara de alicuota 122 donde se pueda aislar de la parte restante de la muestra que se encuentra en el interior de la cámara de recogida 120. No obstante, a diferencia del frasquito que se muestra en las Figs. 2 y 3, la cámara de alicuota 122 y el mecanismo de válvula 124 son transportados por el recipiente de frasquito 112.

En particular, se forma una pestaña anular 128 en la parte inferior del recipiente de frasquito 112 para definir la cámara de alicuota 122, que cuando se encuentra ausente en el mecanismo 124, se encuentra normalmente en comunicación fluida con la cámara de recogida 120. El mecanismo de válvula 124 incluye una válvula 142 que está configurada para actuar de superficie de contacto directa con la cámara de alicuota 122, para permitir o evitar la comunicación fluida con la cámara de recogida 120. En la realización que se muestra en las Figs. 9 y 10, la válvula 142 está configurada para desplazarse de forma selectiva desde la cámara de alicuota con el fin de permitir la comunicación fluida entre la cámara de alicuota 122 y la cámara de recogida 120 (Fig. 9), y ubicada en el interior de la cámara de alicuota 122 para evitar la comunicación fluida entre la cámara de alicuota 122 y la cámara de recogida 120 (Fig. 10).

La válvula 142 actúa como superficie de contacto con la pestaña anular 128 de la misma forma que la válvula 42 actúa como superficie de contacto con la pestaña 28 anular interna de la tapa de frasquito 14 que se muestra en las Figs. 2 y 3. Es decir, como se muestra de la mejor manera en la Fig. 11, cuando se evita la comunicación fluida entre las respectivas cámaras, el válvula 142 se apoya formando un sellado contra la superficie interna 144 de la pestaña

anular 128. La válvula 142 incluye una pestaña anular 146 que presenta un diámetro ligeramente más pequeño que el diámetro de la cámara de alícuota 122 y un anillo 148 con forma de anillo-O ubicado en el interior del rebaje anular 150 formado alrededor del borde circunferencial de la pestaña 146, de manera que el diámetro total de la válvula 142 sea ligeramente mayor que el diámetro de la cámara de alícuota 122 con el fin de facilitar la configuración de sellado.

De manera notable, debido a que la pestaña anular 128 se encuentra dispuesta fuera de la pared externa del recipiente de frasquito 112, el riesgo de interferencia con la relación de sellado entre la válvula 142 y la superficie interna 144 de la pestaña anular 128 queda minimizado. Es decir, si no se usa una pestaña anular interna, y en su lugar, la válvula 142 actúa como superficie de contacto de sellado con la superficie interna de la pared externa del recipiente del frasquito, la acción de simplemente de levantar el recipiente de frasquito puede torcer la pared externa, rompiendo de este modo la relación de sellado entre la válvula 142 y la pared externa. De manera alternativa, si la pared externa del recipiente de frasquito 112 es suficientemente robusta, la válvula 142 puede estar fabricada de modo que sirva de superficie de contacto con la superficie interna de la pared externa sin que exista riesgo de interferencia con la relación de sellado.

El mecanismo de válvula 124 además incluye un accionador 152, que incluye un eje 154 acoplado a la válvula 142 y que se extiende a través de un diámetro 158 interno inferior formado en la parte inferior del recipiente de frasquito 112. A diferencia del accionador 52 que se muestra en las Figs. 2 y 3, el accionador 152 no incluye protuberancia o parte alguna que sobresalga del recipiente del frasquito, de manera que la superficie inferior del frasquito 110 se iguale o se rebaje para facilitar el almacenamiento del frasquito 110 en posición vertical. En lugar de ello, el eje 154 se encuentra configurado de manera tal que se pueda usar una herramienta para manipular externamente el mecanismo de válvula 124 con el fin de ubicar selectivamente la válvula 142 en el interior de la cámara de alícuota 122 y desplazar la válvula 142 de la cámara de alícuota 122, como se ha descrito con detalle anteriormente. La pestaña anular 146 de la válvula 142 y el eje 154 pueden estar formados de forma conveniente del mismo material como diseño de cuerpo único, es decir, en un proceso de moldeo por inyección usando un material plástico, tal como polipropileno.

Como se muestra de la mejor manera en la Fig. 11, con el fin de evitar la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 122 y el ambiente externo que puede, de otro modo, tener lugar a través del diámetro 158 interno inferior, el mecanismo de válvula 124 incluye un sellado 160 con forma de anillo-O ubicado en el interior del rebaje angular 162 formado alrededor de la circunferencia del eje 154. El sellado 160 con forma de anillo-O se mueve axialmente en el interior del diámetro 164 interno superior ampliado entre el diámetro 158 interno inferior y la cámara de alícuota 122. En la realización que se ilustra, el diámetro 164 interno superior está definido por una pestaña 166 anular interna formada en el interior del recipiente de frasquito 112, de manera que el sellado 160 con forma de anillo-O se apoya contra la superficie interna 168 de la pestaña 166 anular interna. De este modo, el sellado 160 anular interno se mueve axialmente hacia el interior del diámetro 164 interno superior en una configuración de sellado para permitir que el eje de accionador 154, y de ese modo, la válvula 142, se mueva hacia arriba y abajo con respecto a la cámara 122, al tiempo que se evita la comunicación fluida entre la cámara de alícuota 122 y el ambiente externo a través del diámetro 158 interno inferior.

En la realización que se ilustra en las Figs. 9 y 10, se consigue el movimiento axial del eje de accionador 154 de la misma forma que en el eje de accionador 54 que se describe con respecto a las Figs. 2 y 3. Es decir, el eje de accionador 154 puede moverse rotacionalmente para mover de operativa la válvula 142 con respecto a la cámara de alícuota 122. A tal fin, se proporciona una configuración roscada 170 entre el eje de accionador 154 y el diámetro 158 interno superior. De este modo, la rotación en el sentido de las agujas del reloj del eje 154 provoca que la válvula 142 se mueva axialmente hacia arriba, y la rotación en el sentido contrario al de las agujas del reloj del eje 154 provoca que la válvula 142 se mueva axialmente hacia abajo. Se forma una ranura u otro patrón apropiado en el extremo del eje 154 para permitir el ajuste de una herramienta, tal como un destornillador, en el eje 154 para su posterior rotación.

De manera alternativa, de la misma forma que se ha descrito anteriormente con respecto a las Figs. 5 y 6, se puede configurar el mecanismo de válvula de manera tal que únicamente sea necesario el movimiento axial del eje 154, es decir, sin movimiento de rotación. O, de la misma manera que se ha descrito anteriormente con respecto a las Figs. 7 y 8, se puede configurar el mecanismo de válvula, de manera tal que la válvula selle la cámara de alícuota 122 en la superficie de contacto con la cámara de recogida 120, por ejemplo, creando un sellado entre el borde más superior de la pestaña 128 anular interna y la válvula.

Para permitir el acceso del usuario a la muestra de alícuota, el recipiente de frasquito 112 incluye un puerto de acceso 172 adyacente a la cámara de alícuota 122 y un mecanismo de sellado en forma de septo 174 ubicado en el interior del puerto de acceso 172 con fines de sellado, evitando de este modo la comunicación fluida de la cámara de alícuota 122 a través del puerto de acceso 172 hasta que el usuario se encuentre listo para retirar la muestra de alícuota de la cámara de alícuota 122 para su examen. Se puede conseguir el acceso del usuario a la muestra de alícuota, por ejemplo, pinchando el septo 74 con un jeringa y extrayendo la muestra de alícuota de la cámara 122 al interior de la jeringa. De manera alternativa, se sellado se puede unir sobre la parte superior de la tapa de frasquito 114, por encima del puerto de acceso 172 o se puede usar un tapón o tapa de rosca para sellar el puerto de acceso

172.

Habiendo descrito la estructura y función de varias realizaciones de frascitos, a continuación se describe un método de procesado del frascito con referencia a la Fig. 12. El método que se ilustra se describe en el contexto del tratamiento de pacientes en cuanto a precursores de cáncer cervicouterino.

En primer lugar, se retira la tapa del frascito del recipiente de frascito y se introduce la muestra vaginal-cervicouterina con base de líquido en el interior de la cámara de recogida del recipiente del frascito (etapa 200). Típicamente, esta etapa se puede llevar a cabo en el consultorio médico. En el método ilustrado, se toma la muestra vaginal-cervicouterina como parte de la extensión de Pap rutinaria. En particular, se raspan células de cuello uterino del paciente y se mezclan con la solución de conservación, tal como un medio de transporte de PreservCyt®, presente en el interior de la cámara de recogida del recipiente de frascito. A continuación, se coloca de nuevo la tapa de frascito sobre el recipiente y se transfiere el frascito con la muestra recogida de base de fluido al laboratorio citológico (etapa 202).

En el laboratorio citológico, la muestra con base de fluido se agita para desagregar las células (etapa 204) y se separa la cámara de alícuota del frascito de la cámara de recogida al tiempo que se une la tapa de frascito con el recipiente de frascito (etapa 206). En las realizaciones que se ilustran en las Figs. 2 y 3, esto se consigue rotando el diámetro interno 56 de la tapa de frascito 14 en el sentido de las agujas del reloj para desplazar la válvula 42 fuera de la cámara de alícuota 22. En la realización que se muestra en las Figs. 5 y 6, esto se consigue presionando sobre la protuberancia 56 sobre la tapa de frascito 84 hacia abajo contra la fuerza que empuja del muelle 88 con el fin de desplazar la válvula 42 fuera de la cámara de alícuota 22. En la realización que se ilustra en las Figs. 7 y 8, esto se consigue rotando la protuberancia 56 sobre la tapa de frascito 94 en el sentido de las agujas del reloj con el fin de desplazar la válvula 98 fuera del borde 100 más inferior de la pestaña 28 anular interna. En la realización que se muestra en las Figs. 9 y 10, esto se consigue rotando el eje 154 en el sentido de las agujas del reloj con un herramienta especial para desplazar la válvula 142 fuera de la cámara de alícuota 122.

A continuación, se hace fluir una alícuota de la muestra desde la cámara de recogida hacia el interior de la cámara de alícuota no sellada al tiempo que la muestra se aísla del ambiente exterior del frascito (es decir, se une la tapa de frascito con el recipiente de frascito) (etapa 208). En los viales en los que la cámara de alícuota se encuentra integrada en el interior de la tapa de frascito, tal como en las realizaciones que se ilustran en las Figs. 2 y 3, Figs 5 y 6 y Figs. 7 y 8, y Figs. 9 y 10, esto se puede conseguir agitando los frascitos arriba y abajo. En los frascitos en los que la cámara de alícuota se encuentra integrada en el interior del recipiente de frascito, tal como en la realización que se muestra en las Figs. 9 y 10, al alícuota de la muestra fluye desde la cámara de recogida hacia el interior de la cámara de alícuota como respuesta a la separación de la cámara de alícuota de la cámara de recogida durante la etapa 204.

De manera alternativa, si se usan mecanismos de válvula de rosca, tal como los que se muestran en las Figs. 2 y 3, Figs. 7 y 8 y Figs. 9 y 10, las etapas de agitación, la separación y fluencia 204, 206 y 208 se puede llevar a cabo en el consultorio médico antes de transferir el respectivo frascito al laboratorio citológico.

Posteriormente, la cámara de alícuota se sella de la cámara de recogida con el fin de aislar la cámara de alícuota de la parte restante de la muestra presente en la cámara de recogida (etapa 210). En las realizaciones que se muestran en las Figs. 2 y 3, esto se consigue rotando la protuberancia 56 sobre la tapa de frascito 14 en sentido contrario al de las agujas del reloj para recolocar la válvula 42 en el interior de la cámara de alícuota 22. En la realización que se muestra en las Figs. 5 y 6, esto se consigue simplemente liberando presión hacia abajo desde la protuberancia 56 sobre la tapa frascito 84, y permitiendo que la fuerza que empuja del muelle 88 mueva la válvula 42 de nuevo hacia el interior de la cámara de alícuota 22. En la realización que se muestra en las Figs. 7 y 8, esto se consigue rotando la protuberancia 56 sobre la tapa de frascito 94, en sentido contrario al de las agujas del reloj para poner en contacto la válvula 98 con el borde 100 más inferior de la pestaña 28 anular interna. En la realización que se muestra en las Figs. 9 y 10, esto se consigue rotando el eje 154 en sentido contrario al de las agujas del reloj con una herramienta especial para recolocar la válvula 142 en el interior de la cámara de alícuota 122.

A continuación, se separa la tapa de frascito del recipiente de frascito para exponer, y por tanto proporcionar acceso, a la parte restante de la muestra de la cámara de recogida (etapa 212), y se transfiere al menos parte de la parte restante de muestra de la cámara de recogida a una extensión de microscopio al tiempo que se sella la cámara de alícuota de la cámara de recogida (etapa 214). Típicamente, la exposición de la cámara de recogida al ambiente externo puede exponer la parte restante de muestra a contaminantes (por ejemplo VPH) a nivel molecular. Esto puede ser especialmente cierto si la preparación de extensión se lleva a cabo por un sistema automatizado de preparación de extensión en el que normalmente existen contaminantes presentes. Sin adoptar precauciones adicionales, dichos contaminantes moleculares pueden encontrarse en un aerosol o en el interior de una disolución celular filtrada en los conductos del sistema automatizado de preparación de extensiones donde se puede transferir de frascito a frascito. No obstante, debido a que la muestra de alícuota presente en la cámara de alícuota se encuentra aislada de la cámara de recogida, no queda expuesta a ningún contaminante que pueda introducirse en la cámara de recogida.

Posteriormente, se reserva la muestra de extensión para la identificación citológica de precursores de cáncer cervicouterino en la muestra (etapa 216), y se reserva la muestra para el ensayo de ADN, por ejemplo, para evaluar la presencia o riesgo elevado de VPH en la muestra (etapa 218). A continuación, se somete la muestra a identificación citológica, por ejemplo, en cuanto a precursores de cáncer cervicouterino (etapa 220). Esto se puede conseguir en el mismo laboratorio en que se lleva a cabo la preparación de la extensión, o de manera alternativa, se puede transferir a otro laboratorio. En el caso de no encontrar células anormales, se devuelve al paciente a un esquema de extensión Pap rutinario (etapa 222). En caso de obtener un resultado ASC-US+, se programa una colposcopia/biopsia del paciente en el consultorio médico (etapa 224). En caso de obtener un resultado ASC-US, se retira la muestra de alícuota de la cámara de alícuota por medio del puerto de acceso al interior de la tapa de frasquito o del recipiente de frasquito (etapa 226) y se lleva a cabo un ensayo de ADN reflejo sobre la muestra de alícuota reservada en la etapa 218 para evaluar la presencia de VPH de alto riesgo (etapa 228). Esto se puede conseguir por medio de un ensayo de Captura II de HPV Híbrido de Digene. Si se detecta la presencia de VPH de alto riesgo en la muestra, se programa una colposcopia/biopsia del paciente en el consultorio médico (etapa 230), o de manera alternativa se coloca en un programa con intervalos ampliados de extensión de Pap. Si no se detecta la presencia de VPH de alto riesgo en la muestra, el paciente puede volver de nuevo a un programa rutinario de extensión de Pap (etapa 232). De manera opcional, se pueden llevar a cabo otros ensayos de ADN, por ejemplo, para detectar la presencia de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Estos otros ensayos de ADN, o incluso ensayo de ADN VPH se puede llevar a cabo alternativamente en paralelo con la identificación citológica de la extensión.

REIVINDICACIONES

1. Un frasquito de muestra (10) que comprende:
- 5 una cámara de recogida (20) para almacenar una muestra citológica con base de fluido;
 un mecanismo de válvula (24);
 una cámara de alícuota (22);
 un puerto de acceso sellado (72) que proporciona acceso entre la cámara de alícuota y el exterior del frasquito; y
 una tapa de frasquito (14) configura para unirse con el frasquito para encerrar la cámara de recogida, en la que el
 10 mecanismo de válvula comprende o se acopla a una pared de la cámara de alícuota y se aplica para sellar la
 cámara de alícuota de la cámara de recogida a menos que se actúe activamente para separar la cámara de alícuota
 de la cámara de recogida y de este modo permitir que una alícuota de la muestra de la cámara de recogida fluya al
 interior de la cámara de alícuota mientras que la cámara de recogida queda aislada del ambiente exterior del
 15 frasquito, y, si no es accionada activamente, el mecanismo de válvula aplicado sella de forma automática la cámara
 de alícuota de la cámara de recogida con el fin de asilar la muestra de alícuota de la parte restante de la muestra de
 la cámara de recogida, y en el que el mecanismo de válvula se puede manipular externamente para sellar y separar
 de forma selectiva la cámara de alícuota de la cámara de recogida.
2. El frasquito de muestra (10) de la reivindicación 1, en el que el frasquito presenta un recipiente de frasquito (12)
 20 que transporta la cámara de recogida (20) y la tapa de frasquito (14) se une con el recipiente de frasquito, de manera
 tal que la separación de la tapa de frasquito del recipiente de frasquito expone la parte restante de la muestra que se
 encuentra en el interior de la cámara de recogida.
3. El frasquito de muestra (10) de la reivindicación 1, en el que la cámara de alícuota (22) es transportada por la
 25 tapa de frasquito (14).
4. Un método para procesar el frasquito (10) que tiene una cámara de recogida (20) que contiene una muestra
 con base de fluido, un mecanismo de válvula (24), un cámara de alícuota (22), un puerto de acceso sellado (72) que
 30 proporciona acceso entre la cámara de alícuota y el exterior del frasquito y una tapa de frasquito (14) configurada
 para unirse con el frasquito con el fin de encerrar la cámara de recogida, en el que el mecanismo de válvula
 comprende o se acopla a la pared de la cámara de alícuota, y en el que el mecanismo de válvula se aplica para
 sellar la cámara de alícuota de la cámara de recogida a menos que sea accionado activamente, comprendiendo
 dicho método:
- 35 manipular externamente el mecanismo de válvula para separar la cámara de alícuota de la cámara de recogida;
 hacer fluir una alícuota de la muestra de la cámara de recogida al interior de la cámara de alícuota al tiempo que se
 aísla la cámara de recogida del ambiente exterior al frasquito;
 terminar el accionamiento activo del mecanismo de válvula, en el que el mecanismo de válvula aplicado sella de
 40 forma automática la cámara de alícuota de la cámara de recogida para aislar la muestra de alícuota de la parte
 restante de la muestra de la cámara de recogida; y
 retirar al menos parte de la parte restante de la muestra de la cámara de recogida mientras que se sella la cámara
 de alícuota de la cámara de recogida.
5. El método de la reivindicación 4, en el que la muestra con base de fluido es una muestra vaginal-cervicouterina.
 45
6. El método de la reivindicación 4 ó 5, en el que al menos parte de la parte de muestra restante es transferida a
 una extensión de microscopio.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que además comprende llevar a cabo el examen
 50 citológico sobre la parte de muestra restante retirada.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, que además comprende llevar a cabo un ensayo de ácido
 desoxirribonucleico (ADN) sobre la muestra de alícuota.

FIG. 1

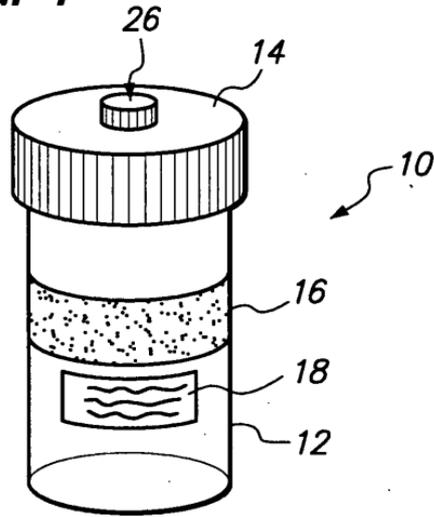


FIG. 2

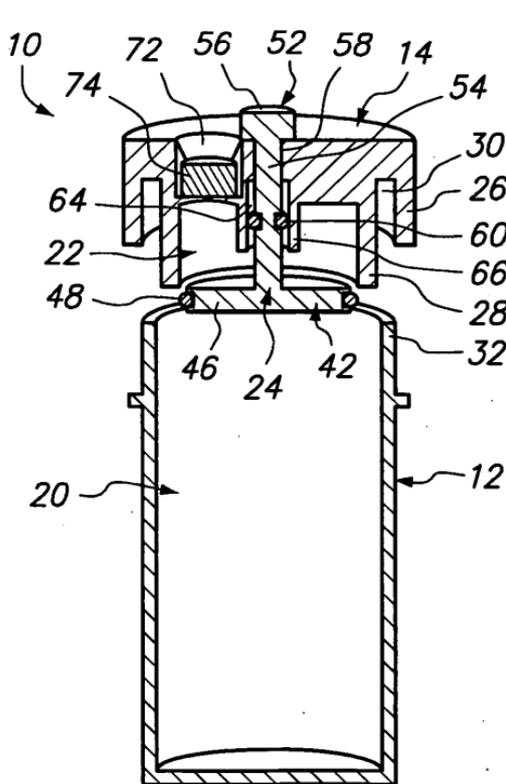


FIG. 3

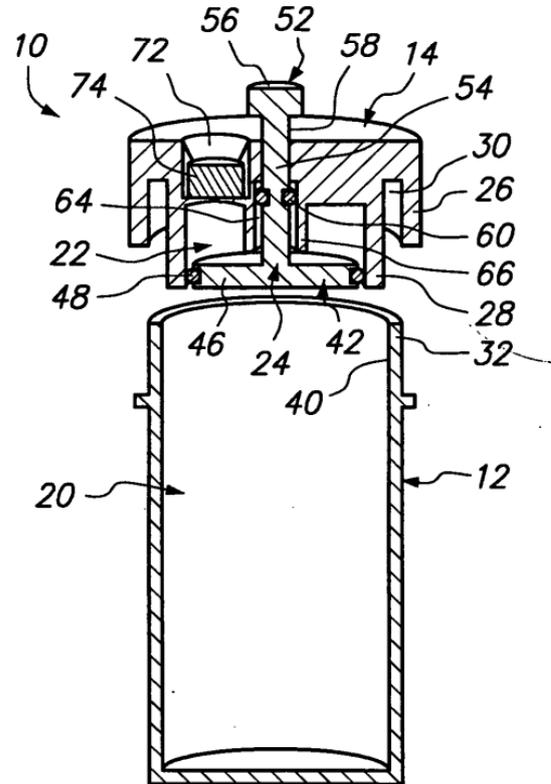


FIG. 4

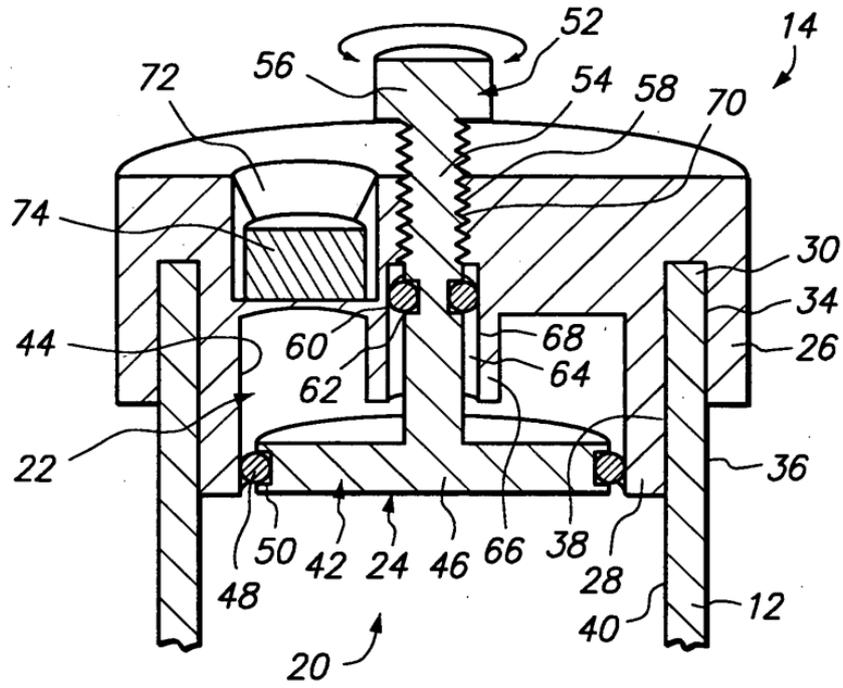


FIG. 5

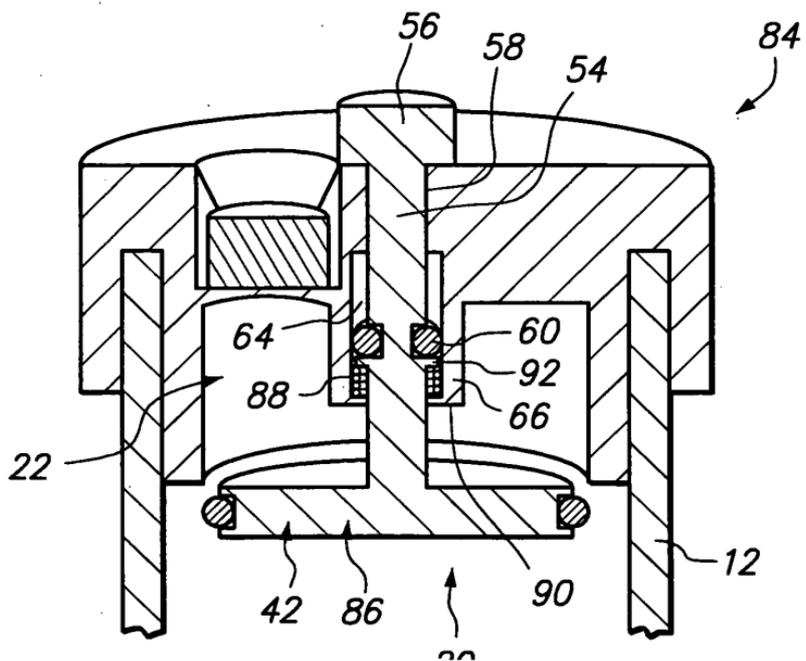


FIG. 6

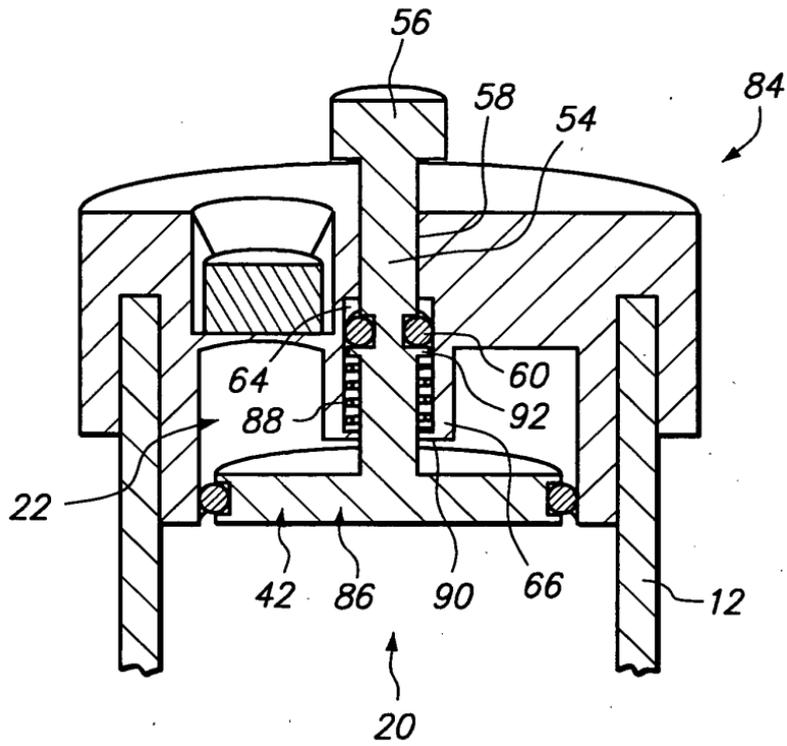


FIG. 7

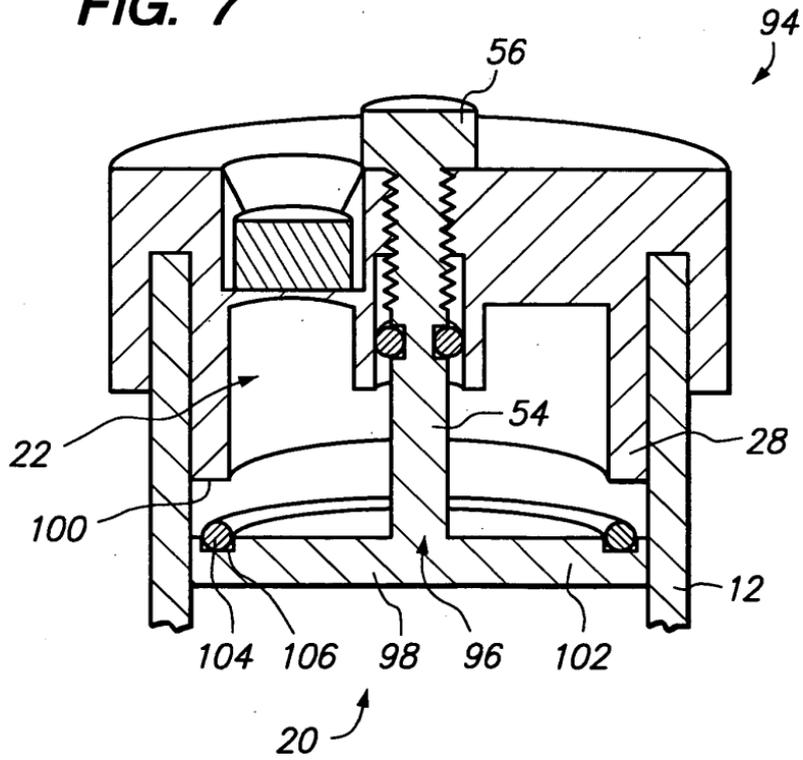


FIG. 8

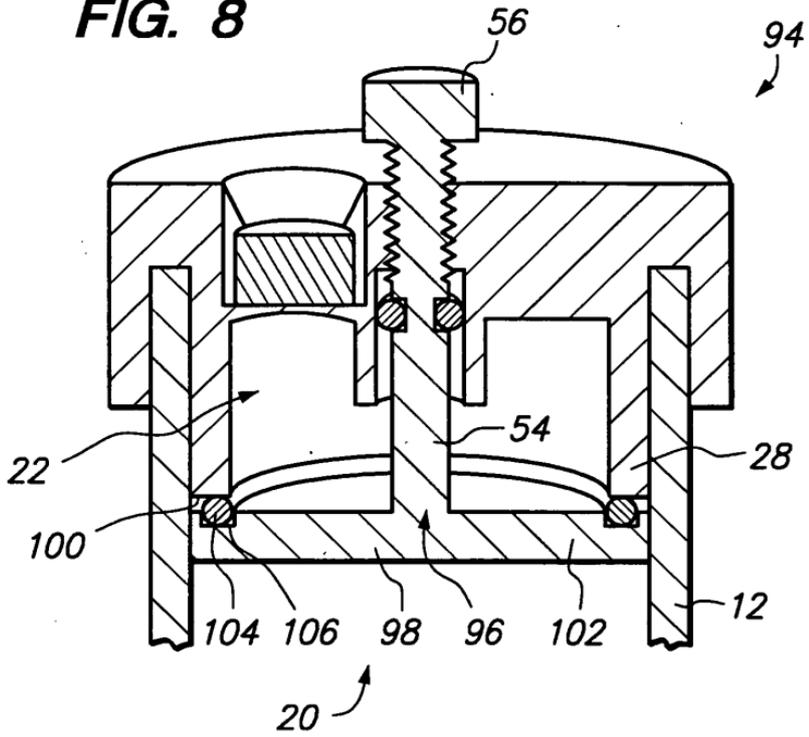


FIG. 9

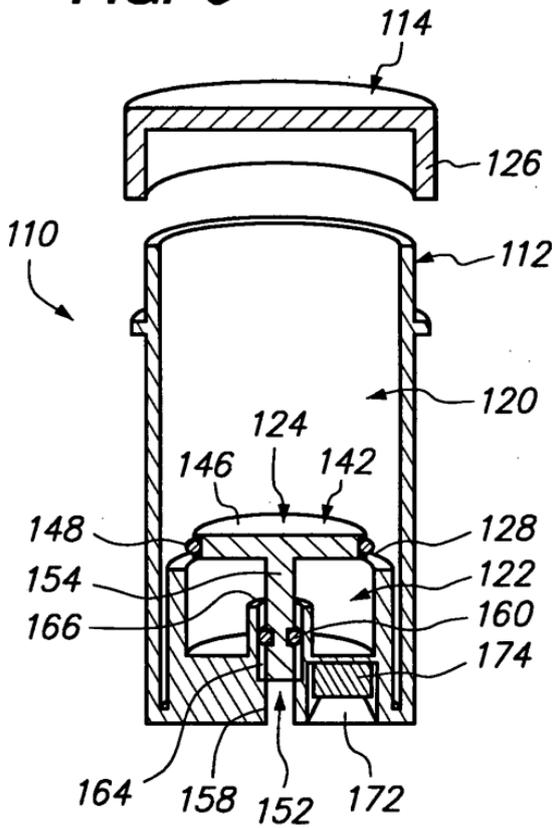


FIG. 10

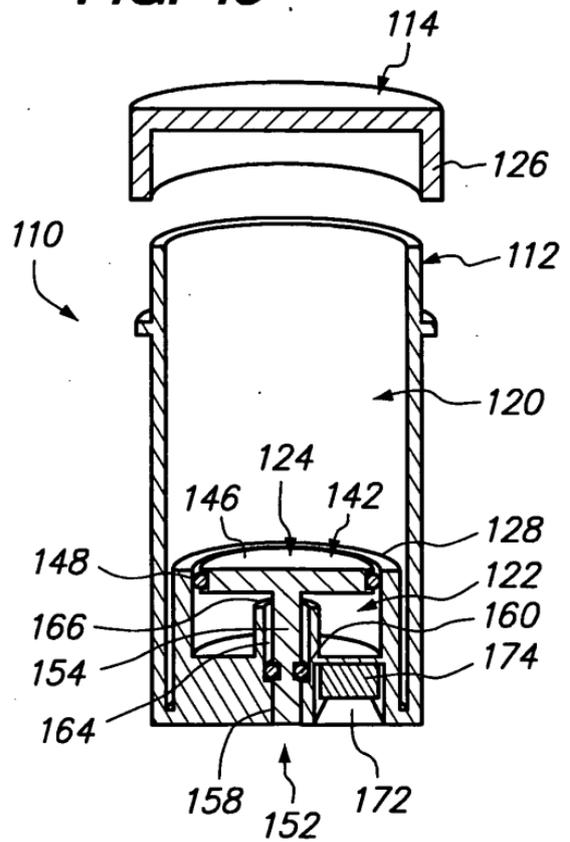


FIG. 11

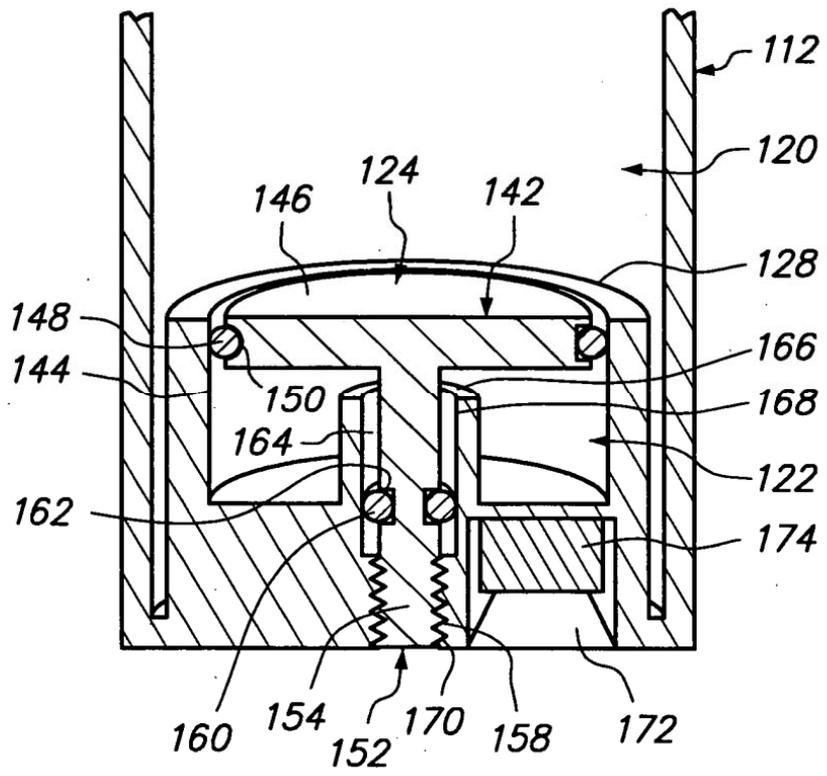


FIG. 12

