

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 974**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01)

**B01F 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2002 PCT/US2002/32430**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2003 WO03031065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2002 E 02776208 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 1450951**

54 Título: **Aparato de tipo cesta para el transporte de muestras biológicas**

30 Prioridad:

**12.10.2001 US 328397 P**

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

**10.10.2017**

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)  
1 Becton Drive  
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**HAYWOOD, BRUCE, C.;  
CRAWFORD, JAMIESON, W.M. y  
WILKINSON, BRADLEY, M.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 636 974 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**

Aparato de tipo cesta para el transporte de muestras biológicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un aparato para recoger, transportar, procesar y almacenar muestras biológicas, tales como muestras de tejido, en un reactivo. La invención se refiere también a un aparato de cesta para recoger, transportar y almacenar pequeñas muestras biológicas en un soporte de muestras que está acoplado a la tapa de cierre de un recipiente para sumergir completamente la muestra en un reactivo.

**Antecedentes de la invención**

10 Las muestras biológicas a menudo son obtenidas por investigadores y clínicos en el campo de la histopatología. Las muestras se recogen para la evaluación diagnóstica para determinar la presencia de una determinada enfermedad y para determinar un tratamiento apropiado para la enfermedad. Los procesos diagnósticos comunes para enfermedades incluyen el diagnóstico histológico y citológico. Por ejemplo, los tumores se examinan típicamente para anomalías histológicas y citológicas.

15 También se obtienen muestras biológicas para la evaluación de diagnóstico molecular. En los últimos años, el análisis y estudios de ácidos nucleicos se han convertido en lugar común en la investigación para el tratamiento de numerosas enfermedades. Un requisito esencial para el análisis cualitativo y cuantitativo de ácido nucleico con precisión es la presencia de ácidos nucleicos de alta calidad e intactos. Por ejemplo, el ácido nucleico intacto es necesario para la RT-PCR, la hibridación de transferencia de Northern y los análisis de ensayos de protección de nucleasa de las expresiones de ácido nucleico.

20 Las muestras biológicas se pueden obtener de diversas fuentes y por diversos procesos. Existen numerosos dispositivos que están diseñados para extraer una pequeña cantidad de muestra de un órgano u otra muestra. Por ejemplo, se pueden obtener muestras pequeñas mediante procedimientos quirúrgicos tales como el uso de un bisturí o un dispositivo similar a un punzón para extraer fragmentos de núcleo de tejido. Otro dispositivo para realizar una biopsia utiliza un dispositivo de aguja que puede extraer células individuales, grupos de células pequeñas y fragmentos de tejido.

25 Generalmente, es preferible preparar una muestra biológica para análisis posterior inmediatamente después de ser extraída del paciente o fuente para obtener los resultados más precisos posibles. Numerosos cambios moleculares, celulares y morfológicos pueden ocurrir en la muestra durante la recogida y el transporte, lo que puede afectar los resultados finales. Por ejemplo, el ácido nucleico en una muestra biológica puede sufrir numerosos cambios, tales como una regulación por incremento, una regulación por disminución y una degradación. La velocidad de estos cambios puede verse afectada por la temperatura.

30 El análisis de una muestra biológica en el momento de la extracción es a menudo imposible o práctico. Por lo tanto, es necesario almacenar la muestra bajo condiciones controladas para prevenir o inhibir la degradación de la muestra y conservar la integridad de los resultados del análisis. Las muestras biológicas se almacenan típicamente en un recipiente con un reactivo fijador adecuado. Un reactivo fijador típico es formalina al 10%. Otros fijadores incluyen alcoholes miscibles con agua, mezclas de etanol / acetona y mezclas de etanol / ácido acético. También se han utilizado soluciones de sulfato de amonio como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6.204.375 concedida a Lader. Los recipientes con la muestra biológica en el reactivo fijador pueden enviarse a un laboratorio de patología u otro destino para su análisis.

35 El manejo adecuado de la muestra biológica es esencial para un análisis preciso, y particularmente para la evaluación cuantitativa y cualitativa de ácido nucleico. Las muestras biológicas requieren una cantidad eficaz del reactivo fijador para conservar la muestra. Además, se requieren algunos reactivos para cubrir completamente la muestra con el reactivo para asegurar una preservación eficaz. Típicamente, las muestras biológicas se colocan simplemente en un recipiente pequeño para su almacenamiento. Las muestras biológicas que pueden ser muy pequeñas pueden ser difíciles de localizar y recuperar del recipiente.

40 Para obtener resultados de prueba de alta calidad, puede ser necesaria la estabilización temprana de los especímenes. Por ejemplo, las muestras biológicas pueden congelarse rápidamente mediante diversos métodos, tales como con nitrógeno líquido o hielo seco, como se conoce en la técnica. Las muestras se conservan generalmente en soluciones con base de formaldehído y alcohol y sal caotrópica.

45 La congelación rápida de muestras biológicas puede ser eficaz para estabilizar las características celulares y moleculares. La congelación rápida no siempre es conveniente o está disponible. Típicamente, la ubicación de la extracción y el laboratorio de procesamiento están separados en la ubicación y el tiempo, lo que crea un impedimento para la estabilización.

50 La primera parte de la reivindicación 1 se refiere al documento U.S. 6.145.688 A que describe un conjunto moldeado por inyección que forma un dispositivo de sellado para un recipiente roscado que usa un concepto de

doble tapón. La tapa que está roscada en el extremo superior de un recipiente, está provista de un soporte de muestra adaptado para contener una muestra de tejido. El soporte de muestra tiene al menos una pared que contiene una membrana de filtro. La tapa comprende un cierre que está articulado a la tapa para cerrar la abertura en la tapa desde el exterior.

- 5 El documento US-A-2.837.055 describe un recipiente que comprende una pluralidad de soportes de material que están sumergidos en un líquido. Se proporciona una tapa 90 para cerrar el recipiente. El receptáculo de soporte de tejido tiene forma de copa y está cubierto por cubiertas separadas. Los soportes de tejido son llevados por un husillo que se extiende a través de la tapa del recipiente.

- 10 El documento WO 92/10110 describe un aparato para almacenar y limpiar un elemento, por ejemplo, una lente de contacto. El aparato comprende un recipiente que contiene fluido que está cerrado por una tapa. Una carcasa de retención de elemento está montada en el lado inferior de la tapa. La carcasa tiene al menos una abertura a través de la misma, que comunica fluidamente el interior de la carcasa con su exterior.

El documento EP 0 497 726 A1 describe una tetera que comprende una unidad de filtro cilíndrico que está supeditada a una parte de tapa en el alojamiento de la tetera.

- 15 El documento US-A-2.302.698 describe un portador de muestras múltiples adaptado para su uso con un receptáculo para sustancias de tratamiento de muestras. Un portador de muestra está montado en una varilla de suspensión fijada a una tapa y que se extiende hacia el interior de un recipiente lleno de un líquido.

- 20 Los métodos anteriores para recoger, almacenar, transportar y estabilizar muestras biológicas tienen limitaciones conocidas. Por consiguiente, existe una necesidad continua en la industria de un recipiente mejorado para recoger, transportar, almacenar y procesar muestras biológicas.

### Sumario de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un conjunto de recipiente para recoger, transportar, procesar y almacenar muestras biológicas en un reactivo líquido, donde la muestra puede recuperarse fácilmente del reactivo.

El conjunto de recipiente de la invención está definido por la reivindicación 1.

- 25 La presente invención se refiere a un aparato de soporte de muestra para recoger, transportar, procesar y almacenar muestras biológicas en un reactivo líquido. La invención se refiere también a un aparato de soporte de muestras para mantener una muestra biológica completamente sumergida en un reactivo.

- 30 Por consiguiente, un aspecto principal es proporcionar un aparato de recipiente para recoger, transportar, almacenar y procesar una muestra biológica en un reactivo. El aparato es particularmente adecuado para tratar muestras de tejido entero y células.

Otro aspecto es proporcionar un aparato para recoger, transportar y almacenar una muestra biológica en un reactivo en el que la muestra pueda recuperarse fácilmente del reactivo.

- 35 Todavía otro aspecto es proporcionar un aparato para recoger, almacenar, estabilizar, procesar y / o transportar una muestra biológica en un reactivo y regular la cantidad relativa de la muestra biológica respecto de la cantidad del reactivo circundante en base al peso, volumen y densidad de la muestra biológica.

Otro aspecto es proporcionar un conjunto que tenga un recipiente para un reactivo de tratamiento y un soporte de muestra extraíble para recibir y retener una muestra biológica completamente sumergida en el reactivo independientemente de la orientación del recipiente.

- 40 Un aspecto adicional es proporcionar un método y un aparato para definir un área de contención para una muestra biológica en la que el área de contención está orientada en un recipiente para permanecer inmersa en un reactivo dentro del recipiente.

Otro aspecto es proporcionar un recipiente y soporte de muestra que sea capaz de alojar muestras biológicas de diferentes tamaños y de contener una cantidad controlada de un reactivo para el tamaño de muestra para tratar la muestra de manera eficaz.

- 45 Otro aspecto es proporcionar un kit o conjunto envasado de componentes para recoger, transportar, almacenar y tratar una muestra biológica. El kit incluye un soporte de muestras que tiene una cavidad para recibir la muestra biológica y un recipiente con el reactivo de tratamiento y que tiene una dimensión para recibir el soporte de muestra. El kit también incluye herramientas para obtener la muestra de tejido, tal como un bisturí, un fórceps, un calibre de medida y similares. Preferiblemente, el kit se envasa en un ambiente limpio y estéril.

- 50 Otro aspecto es proporcionar un conjunto de recipiente para estabilizar una muestra biológica en un agente estabilizante de ácido nucleico durante periodos de tiempo prolongados y para obtener ácido nucleico intacto de la muestra para el aislamiento de ácido nucleico y la evaluación de diagnóstico molecular.

Todavía otro aspecto es proporcionar un conjunto de recipiente para almacenar una muestra biológica y sumergir la muestra biológica en un reactivo, en el que el conjunto de recipiente está precargado con el reactivo.

5 Un aspecto adicional es proporcionar un conjunto de recipiente para tratar una muestra biológica con un reactivo, donde el conjunto incluye un soporte de muestra biológica acoplado a una tapa de un recipiente y que tiene una cámara para recibir la muestra de un tamaño predeterminado para limitar el tamaño de la muestra biológica en relación con el volumen del reactivo en el recipiente.

Todavía otro aspecto es proporcionar un conjunto de recipiente de muestra biológica para poner en contacto una muestra biológica con un reactivo donde el conjunto tiene un soporte de muestra acoplado a una tapa de cierre del recipiente para limitar el derrame del reactivo cuando el soporte de muestra se retira de un recipiente.

10 Un aspecto de la invención es proporcionar un conjunto de recipiente para recibir una muestra biológica en la que el conjunto incluye un recipiente y un soporte de muestra extraíble acoplado a una tapa del recipiente, donde el soporte de muestra tiene un extremo abierto que está cerrado por un elemento de cierre.

15 Otro aspecto de la invención es proporcionar un conjunto de recipiente de muestra biológica que incluye un recipiente de reactivo y un soporte de muestra acoplado a una tapa de cierre del recipiente, donde el soporte de muestra tiene una dimensión para desplazar una cantidad de aire y un reactivo en el recipiente para sumergir completamente el soporte de muestras en el reactivo del recipiente.

20 Un aspecto adicional es proporcionar un conjunto de recipiente de muestra biológico que incluye un recipiente, una tapa y un soporte de muestra acoplado a la tapa, donde el soporte de muestra tiene al menos un miembro de conexión para separar el soporte de muestra de la tapa para colocar el soporte de muestra en una ubicación seleccionada dentro del recipiente.

Otro aspecto es proporcionar un conjunto de recipiente para una muestra biológica que incluye un recipiente y un soporte de muestras que tiene una cavidad encerrada por superficies permeables para permitir el libre flujo de un reactivo alrededor de la muestra biológica dentro de la cavidad. Las superficies permeables están hechas de medios permeables a los líquidos, tales como un material de malla, papel de filtro o pantalla de membrana porosa.

25 Otro aspecto más es proporcionar un conjunto de recipiente de muestra biológica que incluya un recipiente, una tapa de cierre y un soporte de muestra acoplado a la tapa, donde el soporte de muestra incluye una base que se acopla con un rebaje en la tapa.

30 En una realización, el conjunto de recipiente incluye un recipiente, una tapa de cierre y un soporte de muestra acoplado a la tapa y dimensionado para encajar dentro del recipiente. El soporte de muestra es un dispositivo similar a una cesta que tiene una pared exterior y un extremo abierto. El soporte de muestra incluye una zona rebajada para soportar una muestra biológica. El área rebajada está formada por una sección porosa de la pared exterior para permitir el libre flujo de un reactivo líquido a través del área rebajada y alrededor de la muestra biológica. El miembro de cierre está acoplado al soporte de muestra para cerrar el extremo abierto. El miembro de cierre puede estar conectado de forma pivotante al soporte de muestra.

35 En otra realización, el soporte de muestra tiene una forma sustancialmente esférica con un primer miembro de forma semiesférica y un segundo miembro de forma semiesférica. El primer miembro incluye un poste acoplado a una tapa de un recipiente. El segundo miembro de forma semiesférica está conectado de forma pivotante al primer miembro e incluye un mango para accionar el segundo miembro.

40 Estos y otros aspectos se consiguen básicamente proporcionando un conjunto de recipiente para almacenar una muestra biológica. El recipiente tiene un fondo, un lado y un extremo superior abierto. El recipiente también tiene una dimensión para contener un volumen de un reactivo suficiente para tratar una muestra biológica. Se proporciona una tapa para el acoplamiento al extremo superior abierto del recipiente. Un soporte de muestras está acoplado a la tapa y se ha de colocar en un lugar seleccionado en el recipiente. El soporte de muestra tiene una cavidad interna con una dimensión para recibir una muestra biológica y tiene una pluralidad de aberturas de fluido dentro de la cavidad para permitir el flujo libre del reactivo a la muestra biológica contenida en el mismo. El soporte de muestra también tiene una dimensión para ajustar entre el fondo y el lado del recipiente y la tapa y sumergir la cavidad en el reactivo.

45 Otros aspectos se consiguen adicionalmente proporcionando un conjunto de recipiente que comprende un recipiente que tiene un fondo, un lado y un extremo superior abierto, y que está dimensionado para contener un líquido de tratamiento. Una tapa que tiene una cara exterior y una cara interior está acoplada de forma desmontable al recipiente y cierra el extremo superior abierto del recipiente. Un soporte de muestra está acoplado a la cara interna de la tapa y tiene una cavidad interna para recibir una muestra biológica. El soporte de muestras tiene al menos una abertura de fluido en la cavidad y tiene una dimensión para ajustarse dentro del recipiente para sumergir completamente la cavidad en el líquido de tratamiento de tejido. El soporte de muestra está situado en la cara interna de la tapa para impedir sustancialmente el movimiento lineal del soporte de muestra en el recipiente. Un cuerpo se extiende desde la cara interna de la tapa para desplazar una porción de aire y el líquido de tratamiento en el recipiente para elevar el nivel del reactivo líquido para mantener la cavidad del soporte de muestra sumergida en el reactivo líquido.

Otros aspectos se logran aún más proporcionando un método para estabilizar ácidos nucleicos en células y muestras biológicas que comprende las etapas de proporcionar un recipiente que tiene un fondo, un lado y un extremo superior abierto. El recipiente contiene un líquido de tratamiento de tejidos que incluye un agente estabilizante de ácido nucleico. Se coloca una muestra biológica en un soporte de muestra que tiene una cavidad interna para recibir la muestra biológica y un fluido que se abre en la cavidad. El soporte de muestra está acoplado a una cara interior de la tapa del recipiente para sumergir completamente la cavidad en el líquido de tratamiento.

Los diversos aspectos, ventajas y otras características destacadas de la invención se pondrán de manifiesto a partir de los dibujos adjuntos y de la siguiente descripción detallada de la invención.

### Breve descripción de los dibujos

- 10 Lo que sigue es una breve descripción de los dibujos, en los que:
- La figura 1 es una vista en perspectiva del conjunto de recipiente en una primera realización;
- La figura 2 es una vista lateral en despiece ordenado del conjunto de recipiente que muestra la tapa, el soporte de muestra y el recipiente;
- La Figura 3 es una vista en perspectiva despiezada del soporte de muestra de la Figura 2;
- 15 La Figura 4 es una vista lateral en sección transversal desplazada del soporte de muestras y de la tapa;
- La Figura 5 es una vista en sección transversal del soporte de muestra ensamblado y de la tapa;
- La Figura 6 es una vista desde arriba del soporte de muestras;
- La Figura 7 es una vista lateral del soporte de muestra de la figura 6 que muestra el cierre en una posición cerrada;
- La Figura 8 es una vista lateral del soporte de muestras de la Figura 6 que muestra el cierre en una posición abierta;
- 20 La Figura 9 es una vista desde arriba del soporte de muestras de la Figura 8;
- La Figura 10 es una vista lateral en sección transversal del soporte de muestra y tapa del recipiente;
- La Figura 11 es una vista lateral en sección transversal del soporte de muestra orientado a aproximadamente 45° y que muestra la cavidad del soporte de muestra sumergido en el reactivo;
- 25 La Figura 12 es una vista lateral en sección transversal del soporte de muestra orientado en su lado y que muestra la cavidad del soporte de muestra sumergido en el reactivo;
- La Figura 13 es una vista en perspectiva del soporte de muestra y de la tapa en una segunda realización;
- La Figura 14 es una vista desde arriba del soporte de muestra de la Figura 11;
- La Figura 15 es una vista lateral del soporte de muestras de la Figura 13 y del recipiente;
- 30 La Figura 16 es una vista lateral en sección transversal del conjunto de recipiente que incluye el soporte de muestra de la figura 13;
- La Figura 17 es una vista lateral en despiece ordenado del conjunto de recipiente en otra realización que no forma parte de la invención;
- La Figura 18 es una vista lateral del soporte de muestras de la realización de la Figura 17 con el cierre en la posición cerrada;
- 35 La Figura 19 es una vista lateral del soporte de muestra de la realización de la Figura 18 en la posición abierta;
- La Figura 20 es una vista lateral en sección transversal del soporte de muestras y de la tapa sobre el recipiente;
- La Figura 21 es una vista lateral en despiece ordenado del soporte de muestras en otra realización que no forma parte de la invención;
- La Figura 22 es una vista lateral del soporte de muestra que muestra el cierre en la posición abierta;
- 40 La Figura 23 es una vista lateral del conjunto de recipiente en sección transversal;
- La Figura 24 es una vista lateral en despiece ordenado del kit que muestra el envase, el recipiente y las herramientas quirúrgicas; y
- La Figura 25 es una vista lateral en sección transversal parcial del kit de la figura 24.

**Descripción detallada de la invención**

Sólo las realizaciones mostradas en las Figuras 1-16 son parte de la invención.

La presente invención se refiere a un aparato para recoger, almacenar, estabilizar, procesar y transportar muestras biológicas. La invención se refiere a un aparato para transportar muestras biológicas en un reactivo, tal como un agente estabilizante líquido.

El aparato de la invención es particularmente adecuado para el transporte de muestras biológicas para diversos procesos, tales como para procesos de diagnóstico molecular. Las muestras biológicas se almacenan en un conjunto de recipiente que contiene un reactivo líquido, de modo que la muestra biológica se sumerge completamente en el reactivo durante el almacenamiento y el transporte. El reactivo puede ser, por ejemplo, un agente que sea capaz de conservar ácidos nucleicos en las células de tejidos durante largos períodos de tiempo. La muestra puede entonces ser transportada a un laboratorio adecuado y procesada para extraer ácidos nucleicos intactos, tales como ARN para análisis cuantitativo y cualitativo.

La descripción se refiere particularmente a un método para almacenar una muestra biológica en un recipiente y tratar la muestra biológica con una cantidad eficaz de un reactivo de tratamiento. El método asegura que la muestra contacte con una cantidad del reactivo que sea eficaz para tratar la muestra y mantener la muestra sumergida en el reactivo para evitar o minimizar el contacto de la muestra con el aire. En una realización, el recipiente se llena hasta un nivel predeterminado con un reactivo líquido, de modo que cuando la muestra y el soporte de muestra se colocan en el recipiente, el nivel del reactivo líquido aumenta para asegurar que la muestra está sumergida en el reactivo líquido. Preferiblemente, el soporte de muestras retiene la muestra en un área de contención predeterminada del recipiente para retener la muestra sumergida en el reactivo independientemente de la orientación del recipiente. En otras realizaciones, el reactivo puede ser un sólido o un semisólido. Típicamente, los reactivos sólidos o semisólidos están en forma de perlas o partículas.

El conjunto de recipiente de la invención proporciona el control y la regulación de las cantidades relativas de la muestra biológica y el reactivo para asegurar un tratamiento completo y eficaz de la muestra. El conjunto de recipiente permite al operador controlar el tamaño de la muestra biológica en relación con el volumen del líquido estabilizante disponible en el recipiente para mantener un tratamiento eficaz de la muestra. En realizaciones preferidas, la muestra biológica se mantiene completamente sumergida en el reactivo dentro del recipiente independientemente de la orientación del recipiente. Al retener la muestra biológica en una zona de contención seleccionada de un recipiente de almacenamiento, la muestra se sumerge en el reactivo de tratamiento durante el almacenamiento y el transporte.

Haciendo referencia a las figuras 1-10, se muestra una primera realización de la invención dirigida a un conjunto de recipiente 10. El conjunto de recipiente 10 incluye un recipiente 12, una tapa o tapa de cierre 14 y un soporte de muestra 16.

En la realización ilustrada, el recipiente 12 tiene una forma sustancialmente cilíndrica formada por una pared lateral 18 y una pared inferior 20. La pared lateral 18 se extiende entre un extremo superior abierto 22 del recipiente 12 y un borde inferior 24. Una pluralidad de áreas rebajadas 26 está formada en la pared lateral 18 adyacente al borde inferior 24. Los rebajes 26 tienen una dimensión para ayudar al operador a agarrar el recipiente 12 al abrir y cerrar el conjunto de recipiente 10.

La pared lateral 18 incluye roscas externas 28 adyacentes al extremo superior abierto 22 para acoplarse con roscas complementarias en la tapa de cierre 14. Una nervadura 30 se extiende radialmente hacia fuera desde la pared lateral 18 y está separada axialmente del extremo superior abierto 22. La nervadura 30 preferiblemente está separada del extremo superior abierto 22 una distancia que complementa las dimensiones de la tapa de cierre 14 y rodea el recipiente 12.

Haciendo referencia a la figura 10, el recipiente 12 tiene una cavidad interna 32 con una dimensión suficiente para contener una cantidad eficaz de un reactivo líquido suficiente para tratar una muestra biológica. En la realización ilustrada, la pared inferior 20 tiene una forma de bóveda que se extiende desde el borde inferior 24 de la pared lateral 18 para formar un rebaje cóncavo 34 en el fondo del recipiente 12. En realizaciones alternativas, el fondo del recipiente 12 puede ser sustancialmente plano.

La tapa de cierre 14 tiene una pared lateral de dimensión complementaria 18 del recipiente 12 para acoplarse con el recipiente 12. Como se muestra en las figuras 2, 4 y 10, la tapa de cierre 14 incluye una pared lateral 36 que tiene una forma sustancialmente cilíndrica con una superficie externa 38 y una superficie interior 40. Como se muestra en la Figura 2, la superficie exterior 38 incluye una pluralidad de hoyuelos 42 para ayudar al operador a manejar la tapa de cierre 14. La superficie interior 40 incluye roscas 44 para acoplarse con las roscas 28 del recipiente 12.

Como se muestra en la Figura 4, la tapa de cierre 14 del cierre tiene una pared superior 46 acoplada a un extremo superior 48 de la pared lateral 36. La pared superior 46 tiene una superficie superior 50 y una superficie inferior 52. Una porción de cuerpo 54 se extiende desde la pared superior 46 en una dirección sustancialmente axial desde la superficie inferior 52 hacia un extremo inferior de la pared lateral 36. La porción de cuerpo 54 tiene una pared lateral

anular 56 de forma sustancialmente cilíndrica que se extiende en una dirección axial desde la pared superior 46. La pared lateral 56 tiene un extremo exterior 58 que tiene un saliente 60 que se extiende radialmente hacia dentro con respecto a la tapa 14 de cierre. El hombro 60 está acoplado a una pared anular 62 que se extiende en una dirección axial desde el hombro 60 y es concéntrica con la pared lateral 56. La pared anular 62 tiene un extremo exterior 64 que está acoplado a una pared extrema 66. La pared anular 62 en la realización ilustrada tiene un rebaje 68 que se extiende alrededor de la circunferencia de la pared 62 para el acoplamiento con el soporte de muestra 16. En realizaciones preferidas, un nervio anular 70 se extiende en una dirección axial desde el extremo superior 48 de la pared lateral 36. El nervio anular 70 se extiende desde la superficie superior 50 de la tapa de cierre 14 para formar un saliente con la pared superior 46 que tiene una dimensión interna para complementar el borde inferior 24 de la pared lateral 18 del recipiente 10. Los conjuntos de recipiente 10 pueden apilarse verticalmente con el borde inferior 24 de un recipiente respectivo 12 recibido en el área definida por la nervadura anular 70.

El soporte de muestras 16 incluye una pared lateral 72 que tiene una pluralidad de aberturas 74. Las aberturas 74 están cubiertas por un material permeable a los líquidos 76 tal como una malla de nailon. Alternativamente, el material permeable puede ser papel de filtro o una pantalla de membrana porosa. Generalmente, el material permeable 76 se aplica a la superficie interna o externa de la pared lateral 72 mediante un adhesivo adecuado. En otras realizaciones, la pared lateral 72 puede estar formada con superficies porosas que permitan que el líquido de tratamiento fluya a través de la cavidad mientras se retiene una muestra biológica en el recipiente. La pared lateral 72 tiene una forma sustancialmente cilíndrica con un extremo inferior abierto 78 y un extremo superior 80. Una pared inferior 82 está acoplada a la pared lateral 72 en el extremo superior 80 para definir una cavidad interna 84 que tiene un fondo cerrado. Como se muestra en la figura 4, la pared inferior 82 tiene una forma sustancialmente troncocónica que forma una parte central elevada 86.

El soporte de muestra 16 incluye un miembro de base 88 acoplado al extremo superior 80 de la pared lateral 72. El miembro de base 88 tiene una pared inferior 90 y una pared lateral 92 que se extiende en una dirección sustancialmente axial con respecto al soporte 16 de muestras. La pared lateral 92 tiene una forma sustancialmente cilíndrica que complementa la dimensión de la pared anular 62 de la tapa de cierre 14. La pared lateral 92 incluye una nervadura 94 que se extiende radialmente hacia dentro desde una superficie interior 96 de la pared lateral 92 adyacente a un extremo exterior 98. La nervadura 94 tiene una cavidad de dimensiones complementarias 68 para acoplar el soporte de muestras 16 a la tapa de cierre 14. En la realización ilustrada, el soporte de muestras 16 está acoplado a la tapa de cierre 14 por un ajuste de interferencia. En realizaciones alternativas, el soporte de muestras 16 puede acoplarse a la tapa de cierre 14 de cierre mediante un ajuste por fricción, adhesivo u otro sujetador adecuado. El soporte de muestras 16 también puede estar moldeado integralmente con la tapa de cierre 14.

Una bisagra 100 está dispuesta en la pared inferior 90 del miembro base 88 y la pared lateral 72 como se muestra en la figura 4. La bisagra 100 incluye un rebaje en forma de arco 102 con un extremo abierto 104 para recibir un pasador de bisagra 106 como se muestra en la figura 3. Un miembro de cierre 108 incluye una pared lateral 110 que tiene una forma circular con una dimensión interna que complementa la dimensión exterior de la pared lateral 72 del soporte de muestra 16. Una bisagra 112 que tiene una abertura 114 está acoplada a una superficie externa de la pared lateral 110. La abertura 114 tiene una dimensión para recibir el pasador de bisagra 106 para acoplar el elemento de cierre 108 a la bisagra 100. En esta realización, el miembro de cierre 108 pivota alrededor de un eje sustancialmente perpendicular a un eje de la pared lateral 110.

El miembro de cierre 108 incluye una pared de fondo 116 acoplada a la pared lateral 110. En la realización ilustrada, la pared inferior 116 incluye dos aberturas semicirculares 118 que forman una nervadura central 120. Un labio 122 se extiende radialmente hacia fuera desde la pared lateral 110 opuesta a la bisagra 112. Un mango 124 está acoplado al labio 122 y al nervio central 120 para ayudar a abrir y cerrar el miembro de cierre 108. El mango 124 en la realización ilustrada incluye una abertura 126 para ayudar a agarrar el mango 124. La pared lateral 110 del elemento de cierre 108 incluye un retén 126 para acoplarse con un retén 130 en la pared lateral 72 para retener el miembro de cierre 108 en una posición cerrada. Como se muestra en las Figuras 5-9, el miembro de cierre 108 está acoplado de forma pivotante a la pared lateral 72 y puede pivotar entre una posición abierta mostrada en la Figura 8 y una posición cerrada mostrada en las Figuras 5 y 7. En otras realizaciones, el miembro de cierre 108 está acoplado al soporte de muestras 16 mediante una bisagra flexible o puede ser un miembro separado que puede estar completamente separado del soporte de muestra 16.

La cavidad 84 del soporte de muestras 16 tiene una dimensión suficiente para contener un tamaño adecuado de una muestra biológica para el análisis. La cavidad 84 está definida por la pared lateral 72 y el elemento de cierre 108 y tiene suficientes aberturas para permitir el libre flujo del reactivo a través de la cavidad 84. Las aberturas 118 en la pared inferior 116 del elemento de cierre 108 incluyen un material permeable 132 tal como un material de malla. El material de malla permeable tiene preferiblemente un tamaño de poro suficiente para permitir que el líquido pase a través de la cavidad 84 mientras se retiene una muestra biológica dentro de la cavidad 84.

El conjunto de recipiente 10 está hecho preferiblemente de un material plástico moldeado que es no reactivo con los reactivos y no interfiere con el análisis de la muestra biológica que se transporta en el mismo. La tapa de cierre 14 del cierre está preferiblemente moldeada como un miembro formado de una sola pieza integralmente. El soporte de muestras 16 también está moldeado preferiblemente como una unidad de una sola pieza. En la realización ilustrada, el soporte de muestra 16 es un componente separado de la tapa de cierre 14 del cierre que se encaja a

presión con la misma. En realizaciones alternativas, el soporte de muestras 16 puede estar formado integralmente con la tapa de cierre 14 del cierre o acoplado a la tapa de cierre 14 del cierre mediante un adhesivo u otro sujetador.

5 En una realización preferida, el conjunto de recipiente 10 se fabrica y vende como una unidad ensamblada y se llena previamente con un reactivo líquido. El conjunto de recipiente 10 se sella, se empaqueta y se envía al médico para almacenar una muestra biológica para análisis en un momento posterior. El conjunto de recipiente 10 puede incluir un indicador de sellado o de manipulación adecuado como se conoce en la técnica. En realizaciones alternativas, el conjunto de recipiente 10 puede envasarse sin reactivo y enviarse al médico vacío. La tapa de cierre 14 se puede retirar del recipiente 12 y se llena con un reactivo adecuado en el momento del uso por el médico.

10 En uso, la tapa de cierre 14 se retira del recipiente 12, que preferiblemente está precargado con un reactivo líquido. El material permeable que cubre las aberturas del soporte de muestras 16 permite que el agente estabilizante líquido drene directamente en el recipiente 12. La tapa de cierre 14 se invierte entonces y se coloca sobre la superficie horizontal 134 como se muestra en la figura 7. Cuando se invierte a la posición mostrada en la figura 7, la pared inferior 82 del soporte de muestra 16 permite que cualquier reactivo líquido restante drene hacia fuera desde la cavidad 84 a través del material permeable 76 que cubre las aberturas 74 en la pared lateral 72 donde el reactivo se recoge en la tapa invertida. El elemento de cierre 108 se hace pivotar hasta la posición abierta mostrada en la figura 8 y se coloca una muestra biológica 136 en la cavidad 84 del soporte de muestras 16. El miembro de cierre 108 se hace pivotar entonces a la posición cerrada para contener la muestra biológica 136 en la cavidad 84.

20 En realizaciones preferidas, la tapa de cierre 14 del cierre y el soporte de muestra 16 se acoplan al recipiente 12 de manera que se sumerge completamente la muestra biológica 136 y la cavidad 84 en un reactivo líquido 138. Como se muestra en la Figura 10, la cavidad 84 del soporte de muestras 16 está orientada para ser colocada en una zona central del recipiente 12 espaciada sustancialmente equidistante entre las paredes laterales 18 y entre la pared inferior 20 y la tapa 14 de cierre. La cavidad 84 está separada de la pared inferior 20 y la pared lateral 18 del recipiente 12 y situada por debajo del nivel del reactivo líquido 138. Preferiblemente, el conjunto de recipiente 10 se llena previamente con el reactivo líquido 138 con un volumen suficiente para tratar la muestra biológica 136.

25 Como se muestra en la Figura 10, el miembro de base 88 del soporte de muestras 16 tiene una dimensión exterior para definir un volumen suficiente para desplazar una porción del aire y el líquido en el recipiente 12 y para reducir el espacio de cabeza 140 por encima del reactivo líquido 130 cuando la tapa de cierre 14 está acoplada al recipiente 12. De manera similar, la porción de cuerpo 54 de la tapa de cierre 14 tiene un volumen para desplazar una cantidad de aire y reactivo líquido en el recipiente 12 y para reducir el espacio de cabecera 140. Preferiblemente, el nivel de líquido se eleva de manera que el espacio de cabecera 140 se reduce a un volumen lo suficientemente pequeño para que la cavidad 84 y la muestra biológica 136 se sumerjan completamente en el reactivo líquido 138 independientemente de la orientación del conjunto de recipiente 10. La muestra biológica 136 se retira del conjunto de recipiente retirando la tapa de cierre 14 y permitiendo que el reactivo líquido 138 se drene en el recipiente 12. La tapa de cierre 14 se coloca entonces sobre una superficie horizontal con el soporte de muestras 16 orientado hacia arriba. Cualquier reactivo líquido restante puede drenarse desde la cavidad 84 hacia la tapa de cierre 14. El miembro de cierre 108 se abre entonces, de manera que la muestra biológica 136 puede ser retirada y procesada como se desee.

40 El conjunto de recipiente 10 es particularmente adecuado para contener un agente estabilizante para preservar el ácido nucleico en una muestra biológica. Para asegurar un contacto adecuado de la muestra biológica 136 con el reactivo, la porción de cuerpo 54 del soporte de muestras 16 incluye preferiblemente material permeable 76 y 132 para permitir la circulación continua del reactivo 138 a través de la cavidad 84. El volumen de reactivo 138 necesario para estabilizar eficazmente la muestra biológica 136 puede depender de la naturaleza y concentración del reactivo. En realizaciones preferidas, la relación del volumen del recipiente 12 respecto al volumen de la cavidad 84 puede variar de aproximadamente 5: 1 a aproximadamente 12: 1. Preferiblemente, la relación del volumen del reactivo 138 en el recipiente 12 respecto al volumen de la cavidad 84 que contiene la muestra biológica 136 es al menos aproximadamente 5: 1 y típicamente aproximadamente 10: 1. Esto asegura una relación adecuada de al menos 10: 1 del volumen del reactivo y el volumen de la muestra biológica.

50 La cavidad 84 de soporte de muestra 16 tiene una dimensión para contener un tamaño y dimensión apropiados de una muestra biológica en relación con el volumen del reactivo en el recipiente. En una realización, la cavidad 84 tiene aproximadamente 2 cm de diámetro y aproximadamente 0,75 cm de profundidad. Preferiblemente, la cavidad 84 tiene una dimensión para recibir una muestra que varía de 1 mm a aproximadamente 5 cm en al menos una dimensión. Por ejemplo, la cavidad 84 puede tener una dimensión para recibir una muestra biológica de aguja de extracción que tiene una longitud de aproximadamente 3 cm y un diámetro de aproximadamente 1-2 mm. La cavidad 84 también puede dimensionarse para recibir muestras más grandes que van desde aproximadamente 3,5 cm hasta aproximadamente 5 mm. En realizaciones preferidas, el material poroso 76 y 132 tiene un tamaño de poro lo suficientemente pequeño para ser capaz de filtrar pequeñas partículas de la muestra biológica del reactivo y el recipiente.

60 En una realización, el reactivo es un medio acuoso que contiene uno o más agentes para estabilizar células y muestras biológicas. En una realización, el agente conservante y estabilizador es capaz de conservar el ácido nucleico en la muestra biológica durante períodos de tiempo prolongados antes del análisis o aislamiento de ácidos



nucleicos de las células. El agente estabilizante incluido en el recipiente es una cantidad eficaz para penetrar las células y la muestra biológica para prevenir o impedir que las nucleasas descompongan el ácido nucleico.

5 El método de la descripción pone en contacto una muestra biológica con un reactivo de tratamiento en una proporción mínima predeterminada para asegurar el contacto de la muestra de tejido con una cantidad efectiva o crítica del reactivo suficiente para tratar la muestra para el propósito previsto. El volumen de la muestra biológica se controla en relación con la cantidad del reactivo para regular la relación de la cantidad relativa de la muestra biológica respecto a la cantidad del reactivo. En realizaciones preferidas de la invención, la relación del volumen relativo del reactivo respecto a la muestra biológica es de al menos 5: 1. Típicamente, la relación entre el volumen de reactivo y el volumen de la muestra biológica es de al menos aproximadamente 10: 1. La cantidad crítica del reactivo para tratar eficazmente una muestra biológica puede variar dependiendo de la muestra particular y del reactivo particular. La cantidad de reactivo necesaria para tratar eficazmente una muestra se ve afectada por el peso, volumen y densidad de la muestra. Por ejemplo, algunas muestras de tejido son densas en comparación con otros tejidos y pueden requerir más o menos de un reactivo particular que el requerido por un tejido menos denso o poroso.

15 Las muestras biológicas que se tratan mediante los métodos de la descripción son típicamente muestras de tejido. Ejemplos de muestras biológicas que se pueden tratar incluyen especímenes de órganos, especímenes de tumores, muestras de hueso y muestras de tejido conectivo, tales como tendones y membranas.

20 El reactivo para tratar la muestra biológica es preferiblemente un líquido pero puede ser un gel o un material viscoso. El reactivo de tratamiento es típicamente una solución acuosa o alcohol que contiene un reactivo adecuado, tal como un agente estabilizante o un reactivo fijador. Ejemplos de reactivos adecuados incluyen agentes estabilizantes, agentes lisantes, agentes secantes, reactivos de conservación y detergentes catiónicos. Los reactivos pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos. En una realización, el reactivo es una solución acuosa de formalina al 10% en volumen.

25 El aparato de la invención es particularmente adecuado para su uso en el transporte de una muestra biológica a otro lugar, tal como a un laboratorio remoto, mientras se estabiliza y conserva la muestra. El método de la descripción en una realización recoge una muestra biológica, tal como una muestra de tejido, e inmediatamente coloca la muestra en el conjunto de recipiente para sumergir la muestra en el reactivo contenido dentro del conjunto de recipiente. El conjunto de recipiente es capaz de retener la muestra biológica sumergida en el reactivo mientras se transporta y proporcionar una cantidad del reactivo suficiente para tratar la muestra. En una realización, el reactivo es un reactivo estabilizador de ácido nucleico que es capaz de conservar los ácidos nucleicos en las células de la muestra durante largos periodos de tiempo. Preferiblemente, la muestra se recoge y se sumerge inmediatamente en el reactivo estabilizador para permitir un análisis cuantitativo y cualitativo de alta calidad de los ácidos nucleicos.

30 El reactivo es típicamente un medio acuoso o alcohol que contiene uno o más componentes para tratar la muestra biológica. En una realización, el reactivo es para estabilizar células y muestras biológicas. En una realización preferida, el reactivo de conservación y estabilización es capaz de conservar ácidos nucleicos durante largos periodos de tiempo antes del aislamiento de las células. El reactivo estabilizante incluido en el recipiente es una cantidad eficaz para penetrar las células y la muestra biológica para prevenir o impedir que las nucleasas descompongan los ácidos nucleicos.

35 En otra realización, el agente estabilizante es capaz de precipitar ácido nucleico y la proteína celular en la muestra para inhibir o inactivar la acción de la nucleasa. En esta realización, el agente estabilizante es un medio acuoso que contiene una sal que es capaz de precipitar el ácido nucleico y las proteínas celulares. Ejemplos de sales adecuadas son sulfatos, tales como sulfato de amonio, bisulfato de amonio, sulfato de cesio, sulfato de cadmio, sulfato de hierro (II) de cesio, sulfato de cromo (III), sulfato de cobalto (II), sulfato de cobre (II), sulfato de litio, sulfato de magnesio, sulfato de manganeso, sulfato de potasio, sulfato de sodio y sulfato de zinc. La concentración de sal puede variar de aproximadamente 0,10 a 1,50 g / ml, y preferiblemente de aproximadamente 0,7 g / ml. En otras realizaciones, el agente estabilizante puede incluir formalina o una sal caotrópica tal como compuestos de guanidinio. El agente estabilizante también puede incluir cantidades de etanol, metanol, acetona, ácido tricloroacético, propanol, polietilenglicol, ácido acético y un agente quelante tal como EDTA. También se pueden añadir agentes tamponantes tales como acetato de sodio. Generalmente, el agente estabilizante tiene un pH de aproximadamente 4-8.

40 Los reactivos son generalmente líquidos que pueden pasar a través de la malla porosa del soporte de muestras para contactar con la muestra biológica. En otras realizaciones, el reactivo puede ser un gel, sólido o semisólido en forma de perlas o partículas. El gel y las perlas pueden ser permeables o impermeables a la malla porosa del soporte de muestras. Típicamente, las perlas o partículas del reactivo tienen un tamaño de partícula que es mayor que el tamaño de abertura de la malla del soporte de muestra y no son permeables a la malla. En realizaciones en las que el gel o las perlas son impermeables a la malla del soporte de muestra, la cavidad del soporte de muestra puede contener una cantidad del gel, perlas o partículas para contactar con la muestra biológica. Las dimensiones de la cavidad se seleccionan para proporcionar la relación en volumen necesaria de la muestra biológica respecto al reactivo. El gel puede ser permeable a la malla permeable del soporte de muestra para pasar a través de las paredes de la muestra para contactar y sumergir la muestra biológica en el reactivo. El reactivo sólido o semisólido, tal como perlas o partículas, puede usarse solo aunque se usa típicamente en combinación con un reactivo líquido o

gel para complementar el reactivo sólido o semisólido de modo que la muestra biológica se mantenga sumergida en los reactivos. En esta realización, la cavidad del soporte de muestra puede contener el reactivo sólido o semisólido y el recipiente puede contener el reactivo líquido o gel que es permeable a la pared del recipiente de muestra. De esta manera, la muestra biológica se coloca en el soporte de muestra en contacto con el reactivo sólido o semisólido. El soporte de muestras se coloca entonces en el recipiente con el líquido o reactivo de gel para permitir que el reactivo fluya a través de las paredes del soporte de muestra para contactar y llenar los espacios entre las perlas o partículas y rodear completamente la muestra biológica con un reactivo.

El conjunto de recipiente 10 está construido para definir un área de contención interna dentro del recipiente 12 para retener la muestra biológica 136 en un área predeterminada del recipiente 12. Preferiblemente, un área de contención está definida por la cavidad 84 del soporte de muestras 16. Como se muestra en las Figuras 10-12, el área de contención definida por la cavidad 84 está orientada sustancialmente en el centro del recipiente 12 entre los lados del recipiente 12, la tapa de cierre 14 y la pared inferior 20. Como se muestra, el reactivo 138 se llena hasta un nivel para sumergir completamente la cavidad 84. La cavidad 84 y el reactivo 138 se seleccionan y controlan para mantener la cavidad 84 completamente sumergida en el reactivo 138 independientemente de la orientación del recipiente 12 como se muestra en las figuras 11 y 12. De esta manera, la muestra biológica permanecerá completamente sumergida en el reactivo durante la manipulación y el transporte del recipiente. Contener la muestra biológica en un área que está consistentemente por debajo del nivel del reactivo de tratamiento independientemente de la orientación del recipiente evita sustancialmente que la muestra biológica entre en contacto con el aire en el recipiente. La retención de la muestra biológica completamente sumergida en el reactivo de tratamiento mejora el tratamiento completo de la muestra con el reactivo y minimiza las inexactitudes en los resultados de ensayo que pueden ocurrir cuando la muestra se expone al aire incluso durante cortos períodos de tiempo. Ciertos reactivos, tales como reactivos estabilizantes de ácidos nucleicos, son más eficaces cuando la muestra se sumerge inmediatamente en el reactivo. La exposición de la muestra biológica al aire puede disminuir la precisión del análisis de ácidos nucleicos.

En la realización de las figuras 1-10, un soporte de muestra que tiene una cavidad para recibir una muestra biológica se acopla a la tapa de cierre 14 y se ajusta dentro de un recipiente 12 que contiene un reactivo líquido. La tapa de cierre cierra el extremo inferior abierto de la cavidad del soporte de muestra y cierra el recipiente de una manera que retenga la muestra biológica completamente sumergida en el reactivo. En realizaciones preferidas, el cuerpo 108 del soporte de muestra 16 y la tapa de cierre 14 desplazan una cantidad suficiente de aire del espacio de cabeza y desplazan una parte del reactivo en el recipiente para elevar el nivel del reactivo por encima de la cavidad del soporte de muestra. Además, el desplazamiento del aire en el espacio de cabeza por encima del reactivo asegura que la muestra biológica está sumergida completamente en el reactivo en todo momento. Preferiblemente, el recipiente contiene una cantidad suficiente del reactivo, de modo que la muestra biológica permanece sumergida independientemente de la orientación del conjunto del recipiente. La cavidad del soporte de muestra define un área de contención dentro del recipiente para retener la muestra biológica por debajo de la superficie del reactivo.

El conjunto de recipiente 10 está hecho preferiblemente de un material plástico adecuado que es no reactivo con los agentes estabilizadores y no interfiere con la muestra biológica. Los componentes del conjunto de recipiente 10 se fabrican generalmente por un proceso de moldeo por inyección adecuado como se conoce en la técnica.

En una realización de la invención, el conjunto de recipiente 10 se llena previamente con un reactivo líquido 104, tal como un reactivo estabilizador de ácido nucleico. El conjunto de recipiente 10 se sella, envasa y envía al técnico o al médico para recibir y almacenar una muestra biológica. El conjunto de recipiente 10 puede incluir un indicador de sellado o de manipulación adecuado. En otras realizaciones, el conjunto de recipiente 10 puede envasarse sin un reactivo y enviarse al consumidor vacío. La tapa de cierre 14 se retira y el recipiente 12 se llena con un reactivo adecuado en el momento del uso.

El conjunto de recipiente 10 está destinado principalmente para su uso con reactivos líquidos que pueden permear a través del material poroso del soporte de muestras. Típicamente, es deseable proporcionar una cantidad del reactivo en una relación adecuada en volumen del reactivo respecto a la muestra biológica y donde el reactivo líquido fluye a través del material poroso para reponer el reactivo en la cavidad del soporte de muestra. En realizaciones alternativas, el reactivo puede ser un gel o material similar al gel que puede permear a través del material poroso del soporte de muestra. En otras realizaciones, el material poroso no es permeable al gel o al reactivo tipo gel. Cuando el material poroso del soporte de muestras no es permeable al gel o al reactivo similar al gel, la cavidad del soporte de muestra puede contener una cantidad eficaz del reactivo para tratar la muestra biológica. En aún otras realizaciones, el reactivo puede tener forma de partículas o perlas que sean capaces de tratar eficazmente la muestra biológica.

Realización de las figuras 13-16

Haciendo referencia a las Figuras 13-16, se ilustra una segunda realización de la invención. En esta realización, una tapa de cierre 150 del cierre y un soporte de muestra 152 cooperan con un recipiente 153 para contener un reactivo para tratar la muestra biológica. En otras realizaciones, el recipiente 153 puede ser similar al recipiente 12 de la realización de las figuras 1-10.

Haciendo referencia a la figura 13, la tapa de cierre 150 incluye una pared lateral 154 que tiene un extremo superior 156 conectado a una pared superior 158. La pared superior 158 está formada con una nervadura anular 160. La nervadura 160 está definida por una pared anular exterior 162, una pared anular interna 164 y una pared de conexión 166. La nervadura 160 define un rebaje sustancialmente circular 168. Como en la realización anterior, la pared lateral 154 incluye roscas 170 sobre una cara interna para acoplamiento con un recipiente.

El soporte 152 de muestras tiene una estructura generalmente similar a una cesta con una pared lateral anular 174 que tiene una pluralidad de aberturas 176. Un material permeable a los líquidos 178 se aplica a la pared lateral 174 para cubrir las aberturas 176 para permitir que el líquido pase a través mientras se retiene una muestra biológica dentro del soporte de muestra 152. La pared lateral 174 tiene una superficie interior 180 con una nervadura 182 que se extiende radialmente hacia dentro. La nervadura 182 se extiende hacia el interior para definir una abertura 184. La abertura 184 está cubierta por un material poroso 186. La nervadura 182 y el material poroso 186 definen una cavidad interna 194 del soporte de muestras 152 con un extremo inferior abierto 196.

El soporte 152 de muestras incluye una base 188 que tiene una forma anular que complementa las dimensiones del rebaje 168 en la tapa 14 de cierre. La base 188 está conectada a la pared lateral 174 del soporte de muestras 152 mediante una pluralidad de patas 190. Las patas 190 están separadas entre sí para definir las aberturas 192 entre las patas adyacentes 190 para permitir el flujo del reactivo alrededor del soporte de muestras 152. En una realización preferida, la base 188 está acoplada a la tapa de cierre 150 mediante la base de ajuste a presión 188 en el rebaje 168.

Un miembro de cierre 198 está acoplado a un extremo superior de la pared lateral 174 mediante una bisagra 200 de manera que el elemento de cierre 198 puede pivotar entre una posición abierta mostrada en las figuras 14 y 15 y una posición cerrada mostrada en la figura 13. El miembro de cierre 198 tiene una pared lateral 202 con un collar 204 que se extiende hacia fuera en un extremo superior y un collar 206 que se extiende hacia dentro en un extremo inferior. El collar 206 que se extiende hacia dentro define una abertura 208. Preferiblemente, la abertura 208 está cubierta por un material permeable 210 para permitir que el líquido fluya libremente dentro de la cavidad 194. Un mango 212 se extiende hacia arriba desde la pared lateral 202 para manipular el elemento de cierre 198. En la realización ilustrada, el mango 212 incluye una abertura 214 para ayudar a abrir y cerrar el miembro de cierre 198.

La pared lateral 202 del elemento de cierre 198 tiene una dimensión interna que complementa la dimensión exterior de la pared lateral 174 del soporte de muestra 152. Preferiblemente, la pared lateral 202 del miembro de cierre 198 y la pared lateral 174 del soporte de muestra 152 incluyen retenes cooperantes para retener el miembro de cierre 198 en una posición cerrada.

En uso, la tapa de cierre 150 del cierre se separa del recipiente respectivo y se eleva hacia arriba permitiendo que el reactivo líquido drene nuevamente dentro del recipiente 153. La tapa de cierre 150 se coloca luego sobre una superficie horizontal con el soporte de muestras 152 orientado hacia arriba. Cualquier resto de reactivo líquido retenido en la cavidad 194 drena hacia abajo y se recoge en la tapa de cierre 150. El miembro de cierre 198 se abre y se coloca una muestra biológica 216 en la cavidad 194. El elemento de cierre 198 se hace pivotar entonces a la posición cerrada y la tapa de cierre 150 se acopla al recipiente 153 de manera que la cavidad 194 y la muestra biológica 216 se sumergen completamente en el reactivo líquido como se muestra en la figura 16. En realizaciones preferidas, las patas 190 que conectan la base 188 a la pared lateral 174 tienen una longitud para espaciar la cavidad 194 a una distancia suficiente de la tapa de cierre 150 para asegurar que la muestra biológica 216 permanece inmersa en el reactivo líquido independientemente de la orientación del conjunto de recipiente.

#### Realización de las figuras 17-20

Haciendo referencia a las figuras 17-20, se ilustra otra realización que no forma parte de la invención para almacenar una muestra biológica en un reactivo. Haciendo referencia a la figura 17, un conjunto de recipiente 218 incluye una tapa de cierre 220, un recipiente 222 y un soporte de muestra 224.

La tapa de cierre 220 incluye una pared lateral 226 que tiene una superficie interior 228 con roscas 230 para acoplarse con el recipiente 222. La pared lateral 226 tiene una superficie exterior 232 con nervaduras 234 para sujetar la tapa 220.

Como se muestra en la Figura 20, la tapa 220 tiene una pared superior 236 y una porción de cuerpo 238 que se extienden axialmente hacia dentro desde la pared superior 236. La porción de cuerpo 238 tiene una pared lateral anular 240 espaciada hacia dentro desde la pared lateral 226 y una pared extrema 242 separada de la pared superior 236. Un collar anular 244 se extiende axialmente desde una superficie interior de la pared extrema 242 para acoplamiento con el soporte de muestra 224.

El recipiente 222 tiene una pared lateral cilíndrica 246. La pared lateral 246 tiene un extremo superior 248 con roscas externas 250 para acoplarse con roscas 230 de la tapa 220. El recipiente 222 está formado con una parte inferior 252 con nervaduras 254 que se extienden hacia fuera para manipular el recipiente 222. La porción inferior 252 tiene una pared lateral generalmente convexa 256 y una pared inferior 258.

El soporte de muestra 224 en la realización ilustrada tiene una estructura similar a una cesta y tiene una forma sustancialmente esférica. El soporte de muestra 224 tiene una sección superior 260 que tiene una pared lateral 262 de forma generalmente semiesférica con un extremo inferior abierto 264. Una pestaña 266 se extiende radialmente hacia fuera desde el extremo inferior abierto 264 de la pared lateral 262.

5 El soporte de muestra 224 también incluye una sección inferior 268 que está conectada de forma pivotante a la sección superior 260 mediante una bisagra 270. La sección inferior 268 tiene una forma semiesférica que complementa la sección superior 260 para definir una cavidad interna 272 cuando la sección inferior 268 está en la posición cerrada mostrada en la figura 20. La sección inferior 268 incluye un mango 274 que se extiende hacia arriba desde la pared lateral 276.

10 La pared lateral 262 y la pared lateral 276 están preferiblemente formadas con aberturas 278 y 280, respectivamente. Las aberturas 278 y 280 están cubiertas por un material poroso 282 y 284, respectivamente. La sección superior 260 incluye una base 286 que se extiende desde la pared lateral 262 opuesta al extremo inferior abierto 264. La base 286 en la realización ilustrada, es un poste cilíndrico que tiene un collar de dimensión complementaria 244 para acoplar el soporte de muestra 224 a la tapa 220 como se muestra en la Figura 20. 15 Preferiblemente, la base 286 tiene una longitud axial suficiente para posicionar el soporte de muestra 224 dentro del recipiente 222 de manera que la cavidad 272 se sumerge completamente en un reactivo 288 independientemente de la orientación del recipiente 222.

El conjunto de recipiente 218 se usa de una manera similar a las realizaciones anteriores. Básicamente, la tapa 220 se retira del recipiente 222 y el reactivo líquido 288 se deja escurrir en el recipiente 222. La tapa 220 se coloca sobre una superficie horizontal con el soporte de muestras 224 orientado hacia arriba como se muestra en la figura 18. 20 Cualquier líquido restante en la cavidad 272 se deja drenar hacia abajo y se recoge en la tapa 220. Una muestra biológica 290 se coloca en la cavidad 272 y la sección inferior 268 se hace pivotar hasta la posición cerrada para retener la muestra biológica 290 dentro de la cavidad 272. La tapa 220 y el soporte de muestra 224 se recolocan entonces en el recipiente 222 para sumergir el soporte de muestra 224 y la muestra biológica 290 en el reactivo 25 líquido 288. Como se muestra en la Figura 20, la porción de cuerpo 238 de la tapa 220 tiene una dimensión para desplazar una porción del aire en el recipiente 222 para minimizar el espacio de cabeza 292 por encima del reactivo líquido 288.

#### Realización de las figuras 21-23

30 Con referencia a las Figuras 21-23, se ilustra otra realización. El conjunto de recipiente 294 incluye una tapa de cierre 296, un soporte de muestra 298 y un recipiente 300. El recipiente 300 es sustancialmente el mismo que la realización de las figuras 17-20, de manera que los componentes idénticos se identifican con el mismo número de referencia con la adición de una comilla.

La tapa 296 incluye una pared lateral 302 que tiene roscas internas 304 y una pared superior 306. Una porción de cuerpo 308 se extiende axialmente desde la pared superior 306 hacia un extremo inferior de la pared lateral 302. 35 Como se muestra en la figura 23, el cuerpo 308 está formado por una pared lateral anular 310 y una pared extrema 312. La pared lateral 310 se extiende sustancialmente paralela a la pared lateral 302 en la realización ilustrada.

En la realización ilustrada, el soporte de muestra 298 está formado integralmente con la tapa 296. Típicamente, la tapa 296 y el soporte de muestra 298 están moldeados a partir de un material plástico como una sola unidad. El soporte de muestra 298 incluye una pared lateral anular 314 que tiene un extremo superior 316 acoplado al cuerpo 40 308 y un extremo exterior 318. Como se muestra en la Figura 21, la pared lateral 314 incluye una pluralidad de aberturas 320 cubiertas por un material poroso 322. Las aberturas 320 en la pared lateral 314 se extienden desde la pared superior 324 hacia el extremo exterior 318 de la pared lateral 314.

El soporte de muestras 298 también incluye una pared superior 324 acoplada a la pared lateral 314. Como se muestra en la figura 23, la pared superior 324 tiene una superficie sustancialmente convexa que mira hacia una 45 cavidad interna 326. La pared lateral 314 está provista de un poste 328 que se extiende axialmente desde el extremo exterior 318.

Un miembro de cierre 330 está acoplado de forma pivotante al poste 328 y es pivotable alrededor de un eje paralelo a la pared lateral 314. El cierre 330 en la realización ilustrada tiene un cuerpo plano 332 con una cara inferior 334 y una cara superior 336. El cuerpo 332 incluye una abertura 338 para cooperar con el poste 328 para permitir que el 50 cierre 330 pivote alrededor de un eje que es paralelo a un eje longitudinal de la cavidad 326. Un mango 340 está dispuesto en la cara inferior 334 del cuerpo 332 para manipular el cierre 330. La cara superior 336 del cuerpo 332 está provista de una nervadura anular 342 para acoplarse con la pared lateral 314 para asegurar el cierre 330 en una posición cerrada como se muestra en la figura 23.

En la realización ilustrada, el cuerpo 332 del cierre 330 es sustancialmente sólido. En realizaciones alternativas, el cuerpo 332 puede incluir aberturas cubiertas por un material poroso adecuado para permitir el flujo de un reactivo 55 líquido dentro de la cavidad 326.

El uso del conjunto de recipiente 294 es similar a las realizaciones anteriores. Preferiblemente, el conjunto de recipiente 294 es precargado con un reactivo líquido en el momento de la fabricación. La tapa 296 y el soporte de muestra 298 se retiran del recipiente 300 de manera que el reactivo líquido se drena en el recipiente 300. La tapa 296 se coloca sobre una superficie horizontal con el soporte de muestra 298 orientado hacia arriba. Cualquier reactivo líquido restante en la cavidad 326 es dirigido hacia la pared lateral 314 por la pared superior convexa 324 de manera que el líquido drena a través del material poroso 322 y se recoge en la tapa 296. El cierre 330 se abre y se coloca una muestra biológica en la cavidad 296. El cierre 330 se cierra entonces y la tapa 296 y el soporte de muestra 298 se aseguran al recipiente 300. En realizaciones preferidas, el cuerpo 308 de la tapa 296 tiene una dimensión para desplazar una porción del aire y reactivo líquido en el recipiente 300 para reducir el espacio de cabeza 344 por encima del reactivo líquido 346. Al reducir el espacio de cabeza 344 y el aire en el recipiente 300, la muestra biológica permanece completamente sumergida en el reactivo líquido independientemente de la orientación del conjunto de recipiente 294.

#### Realización de las figuras 24-25

Las figuras 24 y 25 muestran una realización en forma de un kit estéril preenvasado 350 para uso del médico o del clínico. El kit 350 incluye un paquete 352 que encierra un recipiente 354, un soporte de muestra 356 y una o más herramientas, tal como un par de pinzas 358 y un escalpelo 360. Preferiblemente, las herramientas están limpias y estériles listas para su uso. El envase 352 en la realización ilustrada es una bolsa de plástico formada por una lámina de película de plástico o material que puede sellarse térmicamente alrededor de uno o más de los bordes 362. Los bordes termosellados 362 pueden formarse como capas de pelado que pueden ser fácilmente separadas por el operador para extraer el contenido.

En una realización mostrada en la Figura 25, el recipiente 354 está precargado con un reactivo líquido 364 y el soporte de muestra 356 envasado dentro del recipiente 354. Alternativamente, el soporte de muestras 356 se envasa separado del recipiente 354. En la realización ilustrada, un par de fórceps 358 y un escalpelo 360 están incluidos en el envase 352, aunque se pueden incluir otras herramientas y herramientas quirúrgicas tales como un calibre de medida. Las herramientas también pueden encerrarse dentro de una bolsa separada dentro del envase 252.

Aunque se han elegido diversas realizaciones para ilustrar la invención, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversas modificaciones y adiciones sin salirse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Un conjunto de recipiente para almacenar una muestra biológica, comprendiendo dicho conjunto:
  - un recipiente (12) que tiene un fondo (20), un lado (18) y un extremo superior abierto (22), teniendo dicho recipiente una dimensión para contener un volumen de un reactivo (138) suficiente para tratar una muestra biológica (136);
  - 5 una tapa de cierre (14; 150) para acoplarse a dicho extremo superior abierto (22) de dicho recipiente; y
    - un soporte de muestras (16, 152) que incluye una pared lateral (72, 174) y acoplado a dicha tapa y que está situado para ser recibido en dicho recipiente (12), teniendo dicho soporte de muestra una cavidad interna (84; 194) con una dimensión para recibir una muestra biológica, teniendo dicho soporte una pluralidad de aberturas de fluido (74; 176) dentro de dicha cavidad para permitir el libre flujo de dicho reactivo dentro de dicha cavidad mientras que retiene
    - 10 dicha muestra biológica en dicha cavidad, teniendo dicho soporte de muestra una dimensión para ajustarse entre dicho fondo (20) y lado (18) de dicho recipiente y dicha tapa y para sumergir dicha cavidad en dicho reactivo, teniendo dicha cavidad de dicho soporte de muestras un volumen para limitar el tamaño de dicha muestra biológica para mantener una proporción predeterminada de una cantidad de dicha muestra biológica respecto a una cantidad de dicho reactivo para tratar dicha muestra biológica, **caracterizado porque** el soporte de muestra (16; 152) tiene
    - 15 un extremo inferior abierto (78; 196) y un extremo superior (80) en el que está acoplada una pared superior (82) a dicha pared lateral (72, 174),
      - dicha tapa de cierre cierra dicho extremo superior abierto de dicho recipiente; y
      - estando dotado dicho extremo inferior abierto de un miembro de cierre (108, 198) para cerrar dicho extremo inferior abierto, pudiendo pivotar dicho miembro de cierre desde dicho extremo inferior abierto,
      - 20 en el que dicho elemento de cierre está acoplado a dicho soporte de muestras y es pivotable alrededor de un eje orientado en un plano paralelo a un plano de dicha pared lateral (72).
  - 2. El conjunto de recipiente de la reivindicación 1, en el que dicho soporte de muestra incluye un miembro de base (88) que tiene una dimensión para desplazar una parte predeterminada de dicho reactivo en dicho recipiente (12) y para reducir un espacio de cabeza por encima de dicho reactivo en dicho recipiente y para mantener dicha cavidad (84) de dicho soporte de muestras (16) sumergida en dicho reactivo.
  - 25 3. El conjunto de recipiente de la reivindicación 1, en el que dicho miembro de cierre (108) incluye un material poroso (76) para permitir el flujo de dicho reactivo (138) dentro de dicho soporte de muestra.
  - 4. El conjunto de recipiente de la reivindicación 1, en el que dicho soporte de muestra (16) incluye un miembro de base (88), y en el que dicho miembro de base está acoplado a dicha tapa (14) para separar dicho soporte de muestra de dicha tapa y sumergir dicho soporte de muestra en dicho reactivo.
  - 30 5. El conjunto de recipiente de la reivindicación 1, en el que dicho elemento de cierre (108) de dicho soporte de muestra (16) incluye una cara inferior (116) y un miembro de mango (124) que se extiende desde dicha cara inferior.
  - 6. El conjunto de recipiente de la reivindicación 1, en el que dicha tapa de cierre está acoplada de forma desmontable a dicho recipiente, en el que dicha tapa de cierre tiene una cara exterior y una cara interior, estando acoplado dicho soporte de muestra a dicha cara interna (40) de dicha tapa de cierre para impedir sustancialmente el movimiento lineal de dicho soporte de muestras en dicho recipiente, teniendo dicho soporte de muestras una dimensión para ajustarse dentro de dicho recipiente para sumergir completamente dicha cavidad en dicho reactivo; y
  - 35 una porción de cuerpo (54) se extiende desde dicha cara interior de dicha tapa de cierre y que tiene una dimensión para desplazar una porción de dicho aire y reactivo en dicho recipiente para sumergir completamente dicho soporte de muestra en dicho reactivo.
  - 40



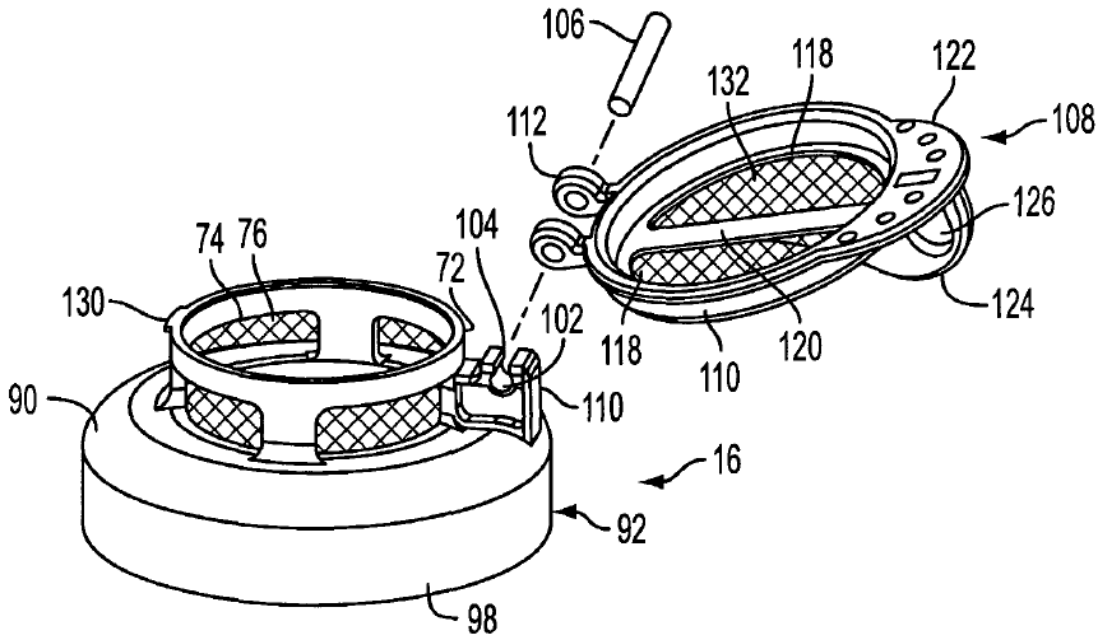


FIG. 3

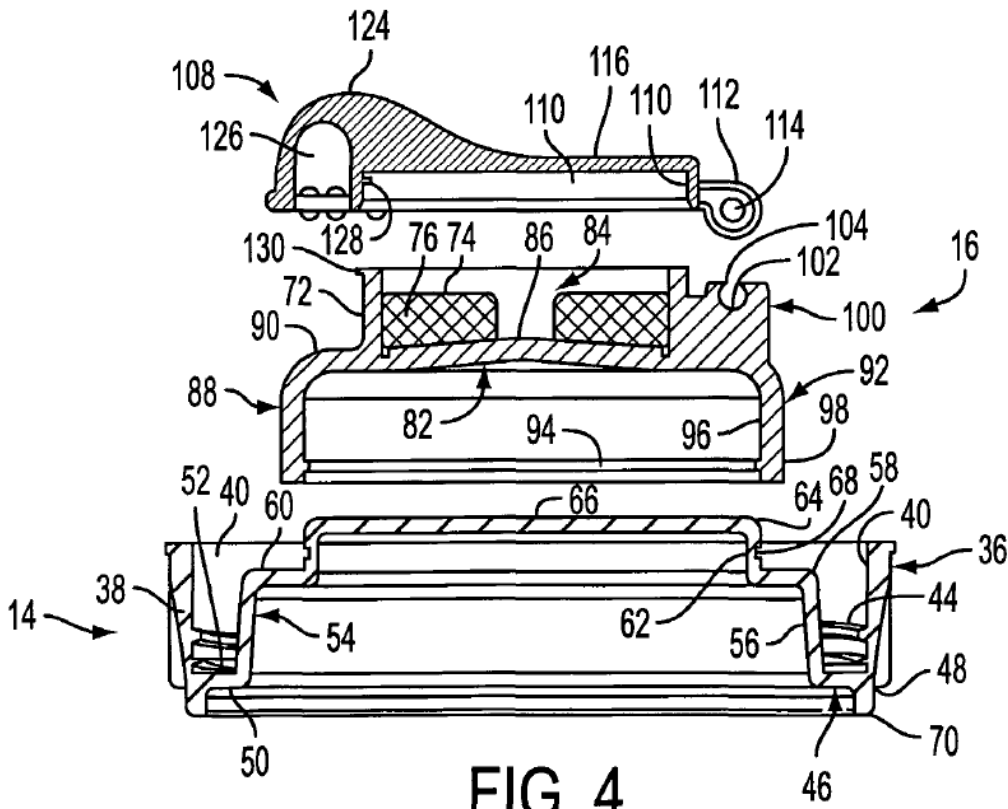
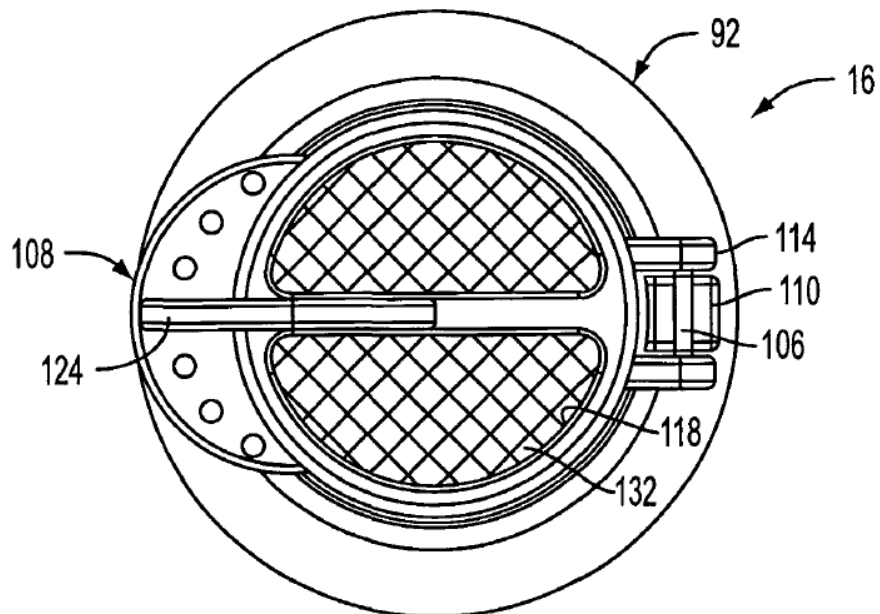
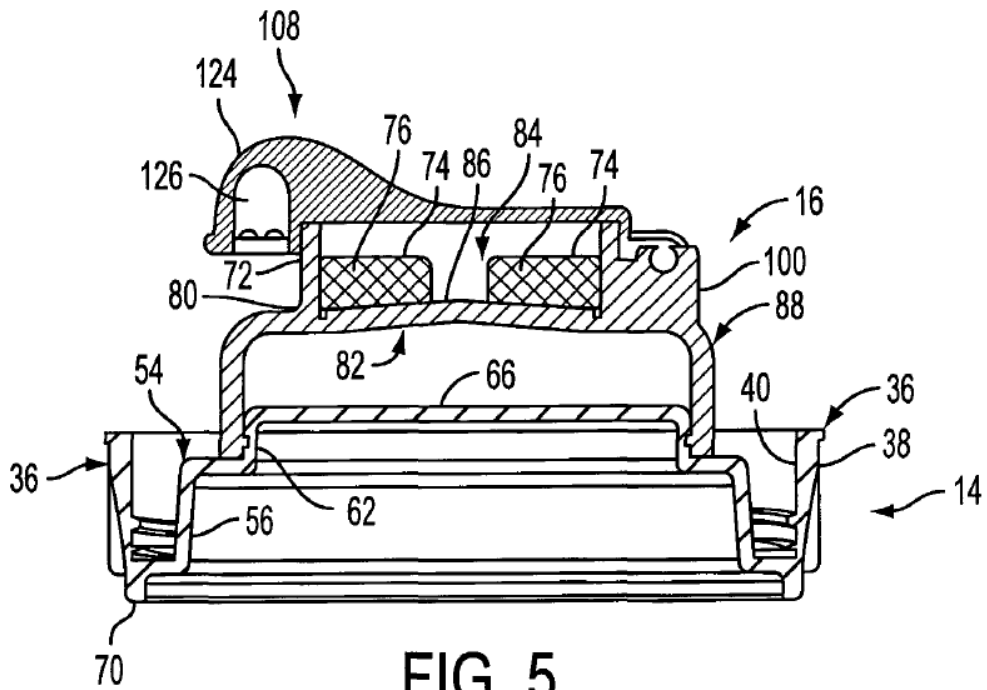


FIG. 4





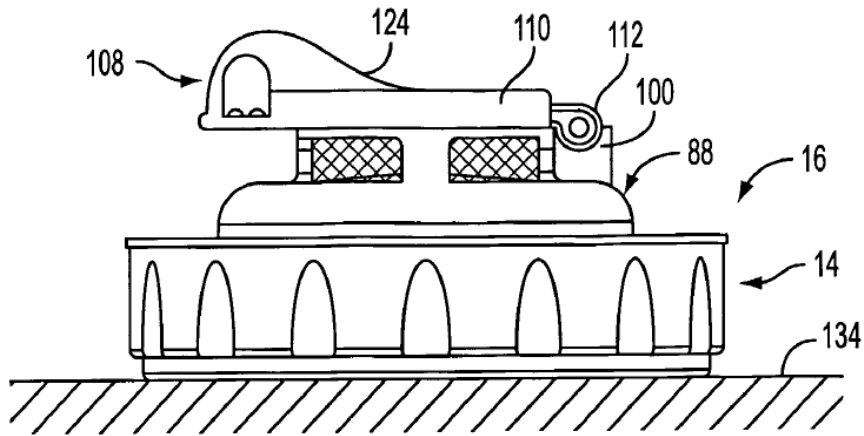


FIG. 7

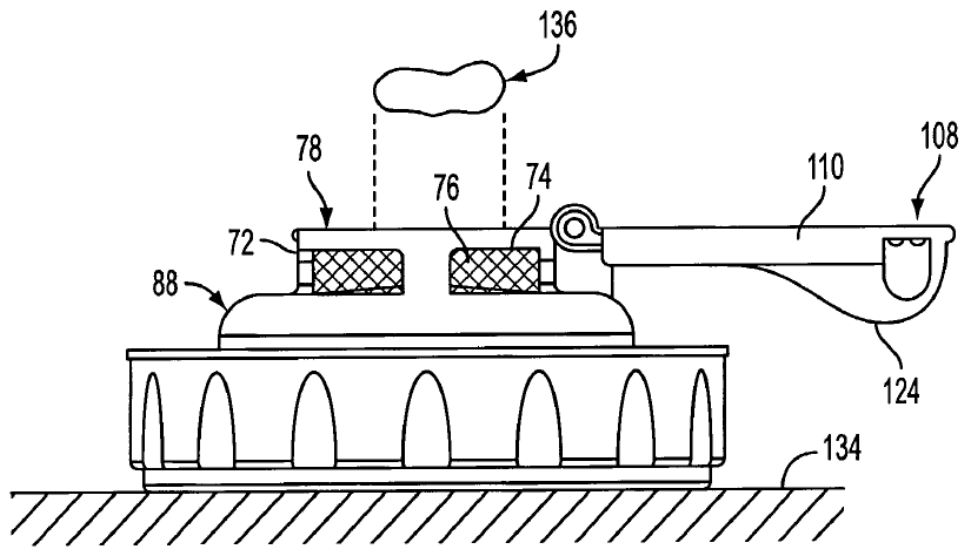


FIG. 8

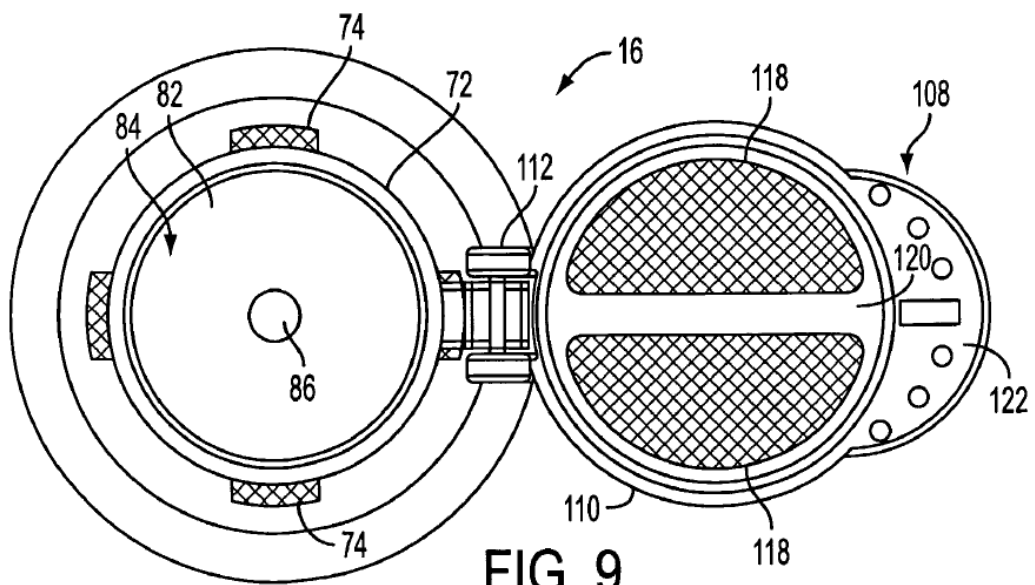


FIG. 9

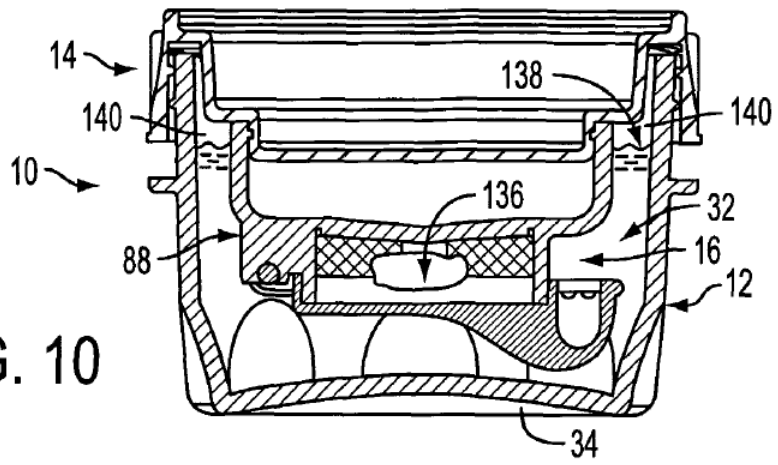


FIG. 10

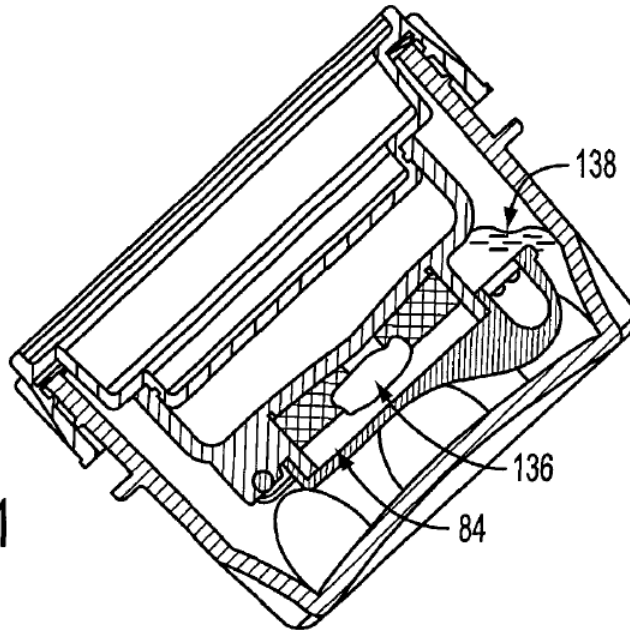


FIG. 11

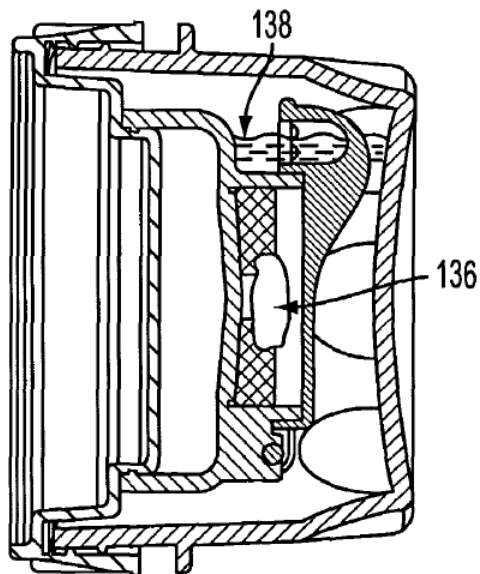


FIG. 12

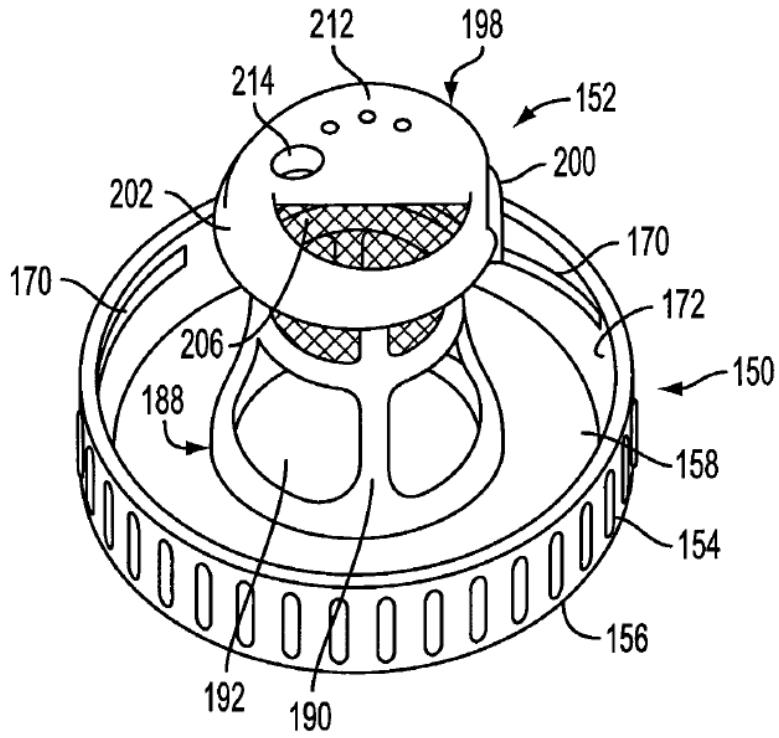


FIG. 13

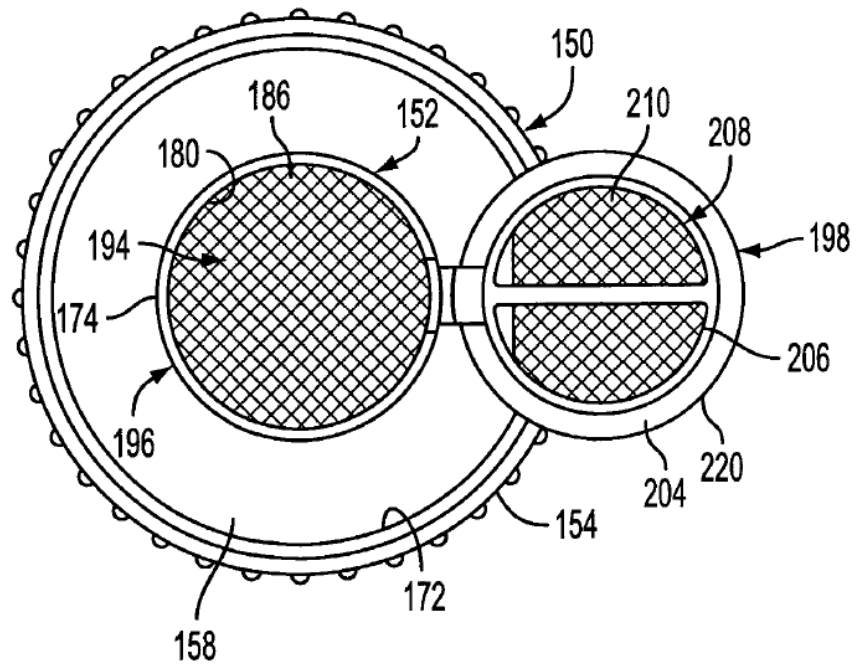


FIG. 14

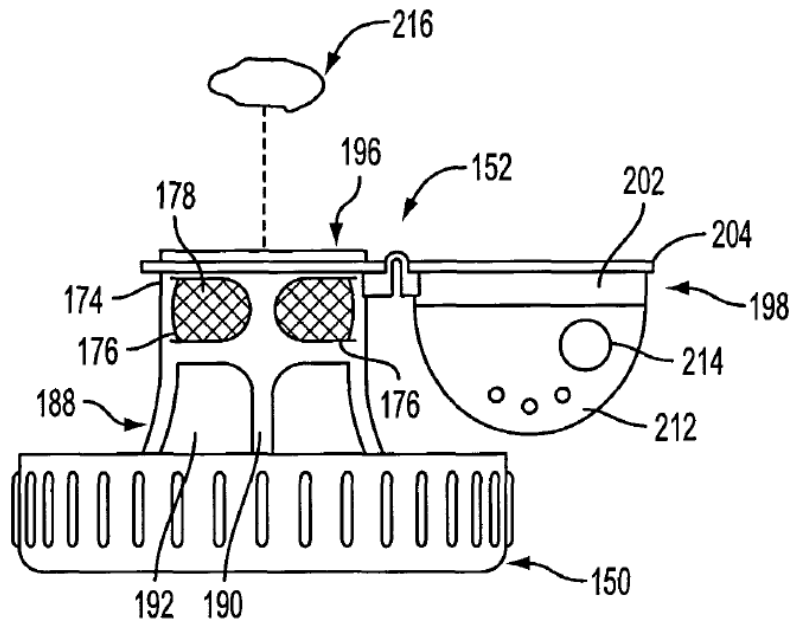


FIG. 15

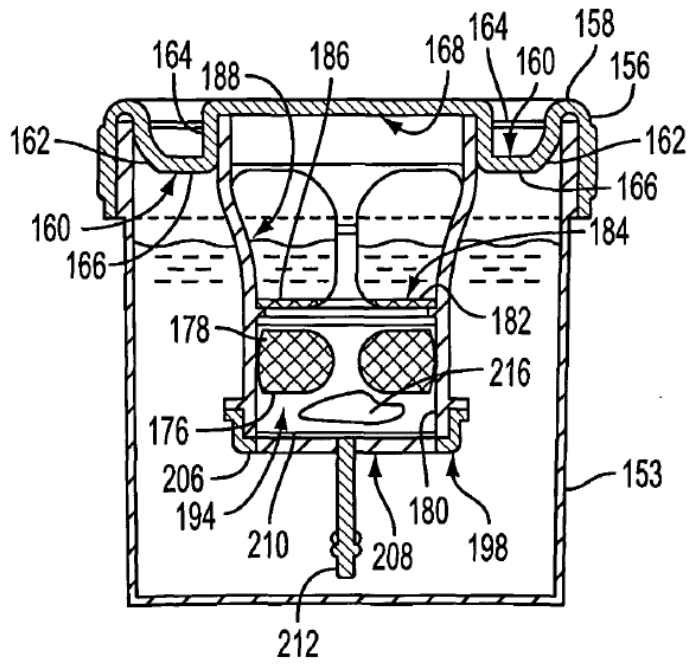


FIG. 16

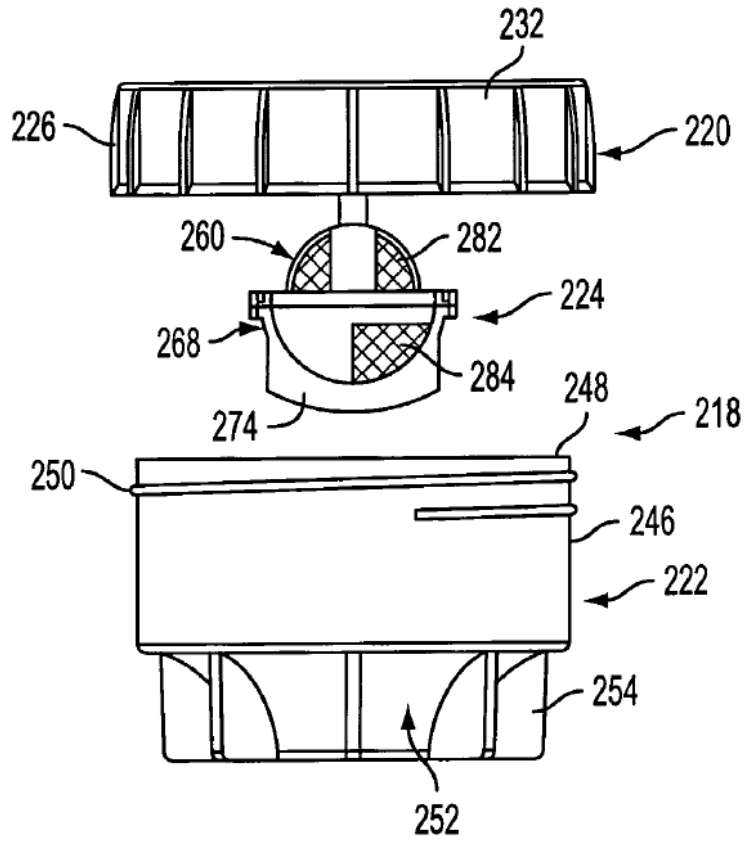


FIG. 17

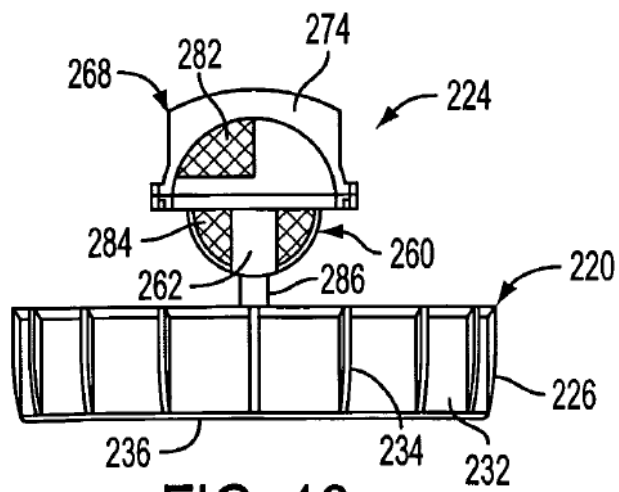


FIG. 18

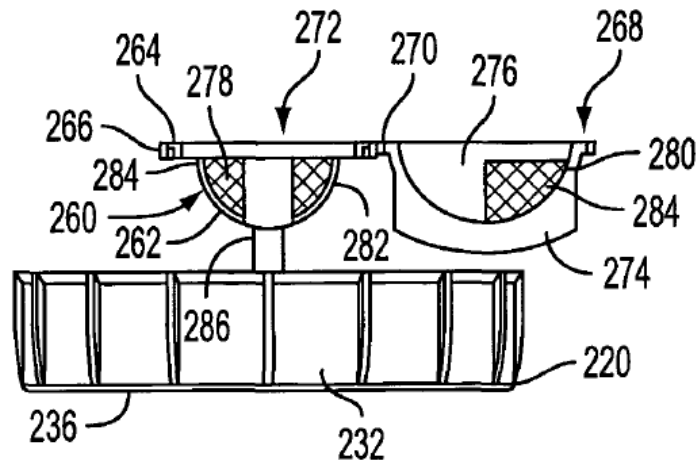


FIG. 19

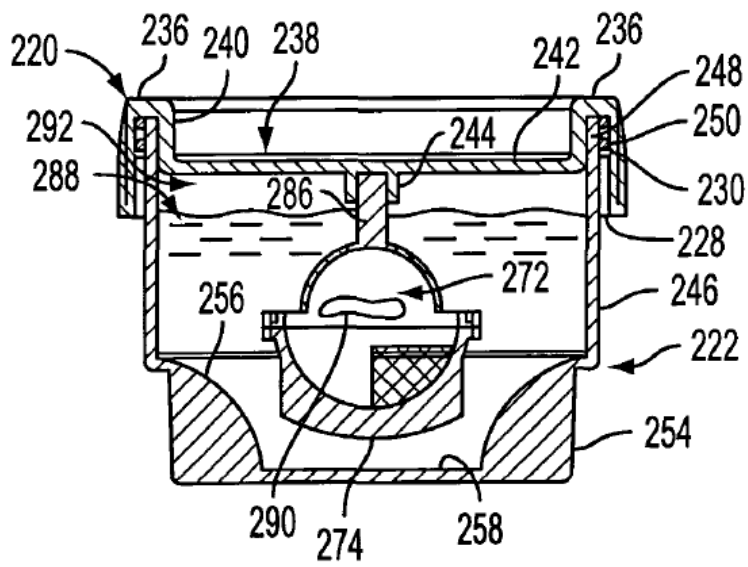


FIG. 20

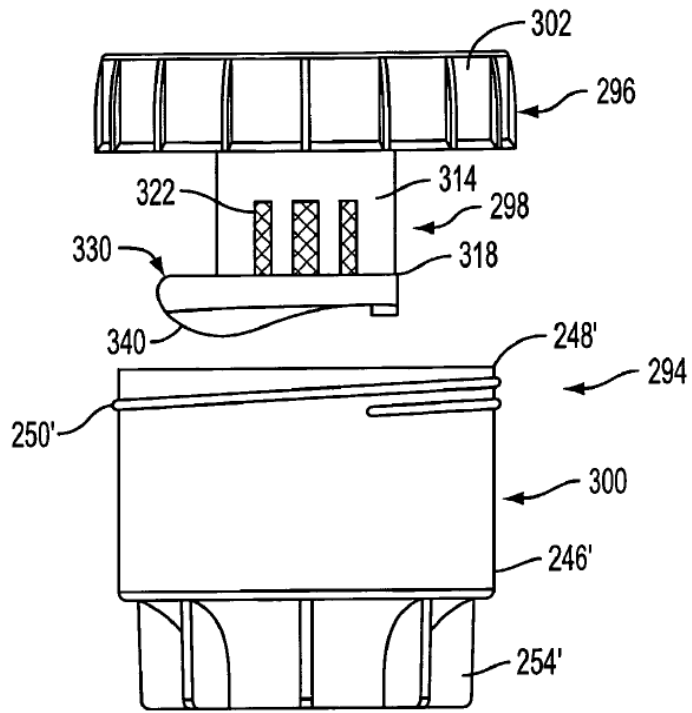


FIG. 21

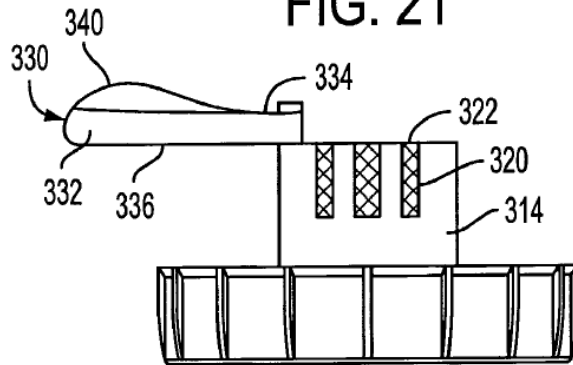


FIG. 22

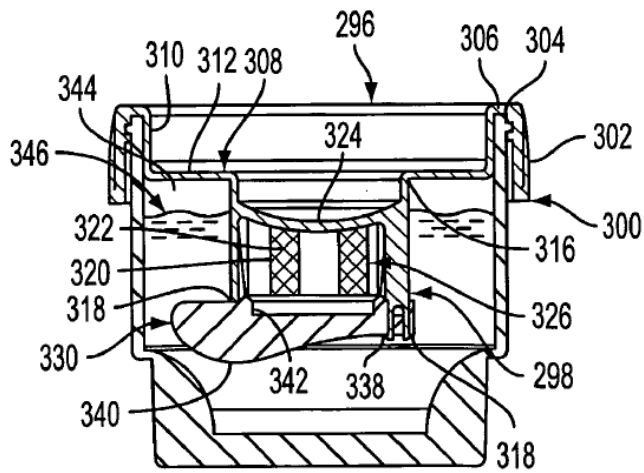


FIG. 23



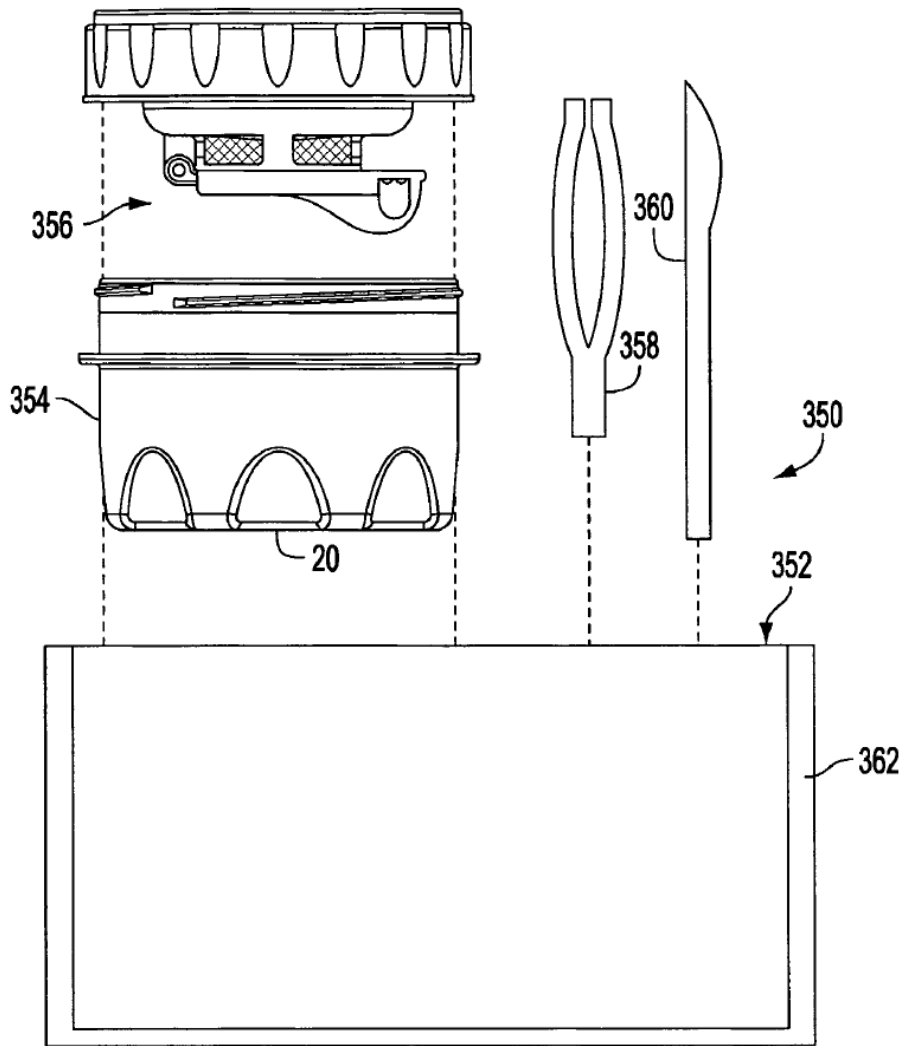


FIG. 24

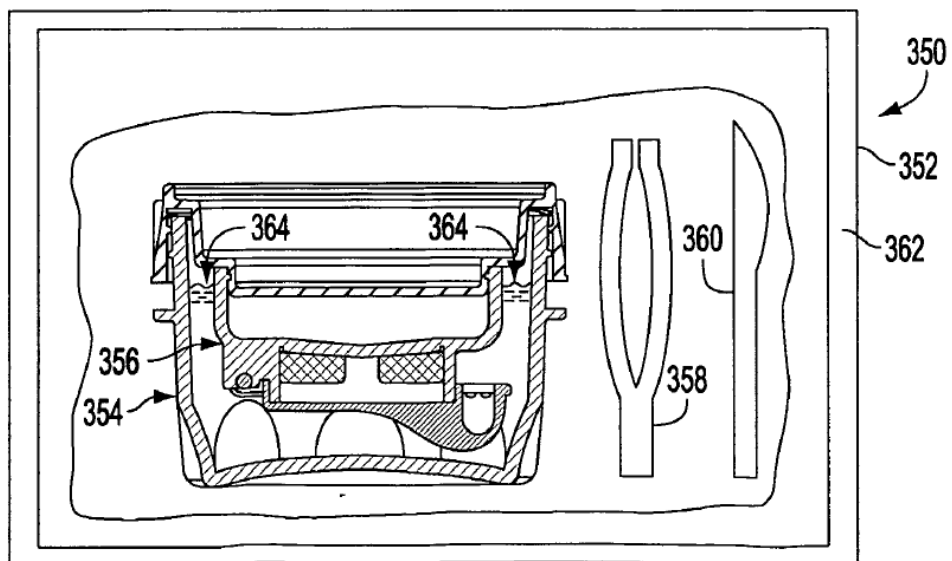


FIG. 25