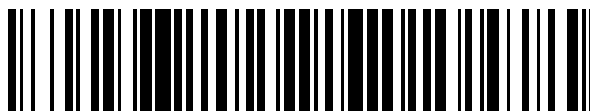


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 249**

51 Int. Cl.:

G01N 1/40 (2006.01)

C12M 1/26 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2009 PCT/FR2009/051497**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10012941**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09740383 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2310826**

54 Título: **Dispositivo para la captura de partículas biológicas, y su utilización**

30 Prioridad:

29.07.2008 FR 0855210

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

17.01.2018

73 Titular/es:

**KABCYT (100.0%)
54 avenue Fernand Fenzy
92160 Antony , FR**

72 Inventor/es:

KARKOUCHE, BASTIEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 650 249 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

Dispositivo para la captura de partículas biológicas, y su utilización

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo del análisis de preparaciones celulares con fines de diagnóstico médico.

10 Estado de la técnica

En el campo del diagnóstico médico, y más específicamente del diagnóstico de los cánceres, existen numerosas técnicas y numerosos dispositivos destinados a preparar unas muestras biológicas para la realización ulterior de análisis citológicos.

15 El número de actos de diagnóstico médico por análisis citológico se ha incrementado considerablemente con el interés creciente de los diagnósticos citológicos preventivos o precoces periódicos, cuya importancia se ha demostrado claramente para la organización de un tratamiento terapéutico precoz de los pacientes a fin de incrementar muy significativamente las probabilidades de supervivencia a largo plazo o las probabilidades de curación.

20 La realización de diagnósticos citológicos a intervalos regulares en el tiempo es aún más importante que estas técnicas permiten la detección de enfermedades asociadas a un pronóstico vital, lo más frecuentemente la detección de cánceres, incluyendo los cánceres de mama, los cánceres de la vía excreto-urinaria y los cánceres del útero.

25 A fin de obtener rápidamente los resultados de los ensayos histológicos o citológicos a realizar sobre numerosas muestras biológicas recibidas diariamente por los anatomopatólogos, se han elaborado diversos sistemas integrados que permiten el tratamiento automatizado de las muestras biológicas.

30 Se conocen en particular unos sistemas automatizados de análisis de imágenes que permiten, a partir de una preparación citológica fijada y coloreada sobre una lámina portaobjetos, ayudar al técnico a localizar las células o grupos de células más oportunas para establecer un diagnóstico médico.

35 Asimismo, antes de la etapa de lectura de las preparaciones citológicas, se han elaborado también diversos sistemas automatizados de tratamiento de las muestras biológicas que permite proporcionar, a partir de la muestra biológica inicial, una preparación citológica, lista para el análisis. Se pueden citar en particular los sistemas de este tipo comercializados por la compañía Cytac (Marlborough, MA, Estados Unidos).

40 Tales sistemas automatizados adecuados para el tratamiento de muestras de células a analizar, en suspensión en un medio líquido, se describen por ejemplo en la solicitud PCT nº WO 2008/076623, o también en la solicitud PCT nº WO 03/091704. Estos sistemas comprenden un filtro a través del cual se aspira todo o parte del medio líquido, lo que arrastra las células que se retienen después en el filtro. Las células retenidas en el filtro se recuperan después y se utilizan para ensayos citológicos, según unas técnicas apropiadas.

45 En un sistema del tipo del descrito en la solicitud PCT nº WO 2008/076623, la aspiración del medio líquido que contiene las células a analizar se realiza mediante la despresurización del compartimiento situado aguas abajo del filtro, con la ayuda de una cámara al vacío. Sin embargo, a fin de realizar ulteriormente un análisis citológico fiable, es necesario retener sobre el filtro un número de células suficiente a fin de obtener una muestra celular que sea estadísticamente representativa de la población celular anteriormente extraída. Asimismo, es importante evitar retener en el filtro un número de células demasiado elevado, lo que llevaría a la obtención de una muestra celular en la que las células forman unos grupos y/o unos apilamientos, es decir una muestra a partir de la cual el análisis citológico ulterior sería prácticamente imposible de realizar. En particular, cuando se retienen en el filtro unos grupos o unos apilamientos celulares, existe un riesgo significativo de que células de interés estén ocultas en una cepa celular inaccesible al análisis citológico.

55 Con el fin de superar los inconvenientes descritos anteriormente, el dispositivo descrito en la solicitud PCT nº WO 2008/076623 prevé un sistema de regulación de la fuerza de la depresión generada a fin de aspirar una cantidad apropiada de células sobre el filtro. En este sistema de regulación, la cantidad de células retenidas sobre el filtro se evalúa indirectamente en tiempo real, mediante un medio de medición de la velocidad del flujo de aire entre el filtro y la fuente de vida.

60 En la práctica, los sistemas automatizados de obtención de preparaciones celulares para análisis citológica funcionan de manera satisfactoria. Sin embargo, los diversos dispositivos de regulación electrónica contenidos en estos sistemas son muy complejos, lo que incrementa considerablemente los riesgos de disfunción o incluso de interrupción completa del sistema que falla. Además, estos sistemas automatizados muy complejos son muy onerosos, tanto en el momento de la compra como debido a la necesidad de proceder a ajustes y a mantenimientos regulares por técnicos especializados.

Por otro lado, se conocía un dispositivo que permite detectar unas bacterias en la sangre circulante, a través de un material particular absorbente contenido en un tubo provisto de un pistón (US 4,553,553).

5 Finalmente, se conocía un dispositivo adecuado para depositar unas células inicialmente contenida en una suspensión sobre un soporte sólido (WO 02/48681). Este dispositivo incluye una primera cámara que contiene la suspensión líquida, siendo la cámara dividida en dos o varias zonas contiguas. El dispositivo incluye también una
10 segunda cámara destinada a recibir el exceso de suspensión líquida y un canal a través del cual el exceso de suspensión líquido se puede desplazar desde la primera cámara hacia la segunda cámara. El dispositivo incluye también un dispositivo apto para desplazarse en la primera cámara, que comprende un cuerpo, un elemento poroso y un elemento capaz de absorber un líquido.

15 Existe por lo tanto una necesidad en el estado de la técnica para unos sistemas alternativos a los sistemas de análisis citológico existentes, que permiten la obtención de preparaciones citológicas de una calidad al menos equivalente a la proporcionada por los sistemas conocidos y que poseen una estructura más simple.

Resumen de la invención

20 En referencia a las figuras 1 y 4, la presente invención tiene por objeto un dispositivo adecuado para la captura de las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido y adecuado para la preparación de las muestras biológicas para análisis citológico, que comprende:

- un tubo (101) que comprende un primer y un segundo extremos,
25 - estando dicho primer extremo de dicho tubo cerrado por la superficie de una membrana filtrante (102) inmovilizada por encolado sobre la sección de las paredes de dicho tubo,

- un pistón (104) que comprende una varilla (107) unida a un medio de apoyo (108), deslizando dicha varilla según un eje paralelo a la pared del tubo (101), desplazándose dicho pistón libremente según el eje vertical del tubo (101),
30 y no estando los bordes del medio de apoyo (108) del pistón (104) en contacto permanente con la superficie de la pared interna del tubo (101), y

- un bloque (103) de material absorbente hidrófilo colocado en el interior del tubo (101), intercalado entre (i) la superficie interna de la membrana filtrante (102) y (ii) el medio de apoyo (108) del pistón (104), teniendo dicho
35 material absorbente hidrófilo la propiedad de hincharse cuando se pone en contacto con un medio líquido acuoso.

La invención se refiere también a un procedimiento adecuado para la captura de las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido, en el que se utiliza el dispositivo descrito anteriormente.

40 Esta invención se refiere también a un procedimiento adecuado para la realización de una preparación citológica a partir de un medio líquido que contiene unas partículas biológicas en suspensión, en el que se utiliza el dispositivo descrito anteriormente.

Descripción de las figuras

45 La figura 1 es un esquema que representa una sección transversal vertical según el eje de simetría de un modo de realización del dispositivo para capturar las partículas biológicas, antes de la utilización.

50 La figura 2 es un esquema que representa una sección transversal vertical según el eje de simetría de un modo de realización del dispositivo para capturar las partículas biológicas, cuando el dispositivo se ha sumergido, sin haber sido sumergido totalmente, en un recipiente que contiene la suspensión de partículas biológicas a tratar durante un tiempo suficiente para retener las partículas biológicas en la superficie de la membrana filtrante.

55 La figura 3 es un esquema que representa una sección transversal vertical según el eje de simetría de un modo de realización del dispositivo para capturar las partículas biológicas, después de la retención de las partículas biológicas sobre la membrana filtrante, cuando la varilla del pistón se acciona para proporcionar una presión sobre el bloque de agente absorbente, a fin de generar un flujo de líquido hacia el exterior del dispositivo con el objetivo de separar las partículas biológicas de la membrana filtrante. En la figura 3, las flechas representan el sentido de accionamiento del pistón.
60

65 La figura 4 representa unas fotografías de microscopía fotónica de una preparación citológica transferida sobre una lámina portaobjetos, obtenida a partir de una muestra biológica obtenida por extracción de citología cervical. La preparación citológica se ha fijado en medio líquido de tipo PRESERVICYT[®], después se ha sometido a una etapa de coloración según la técnica de PARANICOLAOU.

La figura 4A ilustra una preparación citológica preparada con el dispositivo de la invención.

La figura 4B ilustra una preparación citológica obtenida con un sistema automatizado de cámara de aspiración al vacío. Las muestras presentadas en las figuras 4A y 4B provienen de la misma extracción de citología cervical.

5 La figura 5 es un esquema que representa una sección transversal vertical según el eje de simetría de un modo de realización del dispositivo para capturar las partículas biológicas, inmediatamente después de la inmersión de dicho dispositivo en un recipiente que contiene el fluido biológico a analizar.

10 La figura 6 es un esquema que representa una sección transversal vertical según el eje de simetría de un modo de realización del dispositivo para capturar las partículas biológicas, cuando el dispositivo se ha sumergido, sin haberse sumergido totalmente, en un recipiente que contiene la suspensión de partículas biológicas a tratar, durante un tiempo suficiente para retener las partículas biológicas en la superficie de la membrana filtrante.

15 La figura 7 es un esquema que representa una sección transversal vertical según el eje de simetría de un modo de realización del dispositivo para capturar las partículas biológicas, después de la retención de las partículas biológicas sobre la membrana filtrante, cuando la varilla del pistón se acciona para proporcionar una presión sobre el bloque de agente absorbente, a fin de generar un flujo de líquido hacia el exterior del dispositivo con el objetivo de separar las partículas biológicas de la membrana filtrante. En el modo particular de realización representado en la figura 7, las partículas biológicas previamente adsorbidas sobre la superficie de la membrana filtrante son transferidas de la membrana filtrante hacia la superficie de un soporte de análisis citológico, por ejemplo hacia la superficie de una lámina portaobjetos. En la figura 7, las flechas representan el sentido de accionamiento del pistón.

La figura 8 es un esquema que representa un modo de realización particular de la varilla (107).

25 La figura 9 es un esquema que representa una vista de la parte superior de un modo de realización del tubo (101) cuya geometría está especialmente adecuada para recibir el modo de realización de la varilla (107) representada en la figura 8.

30 La figura 10 es un esquema que representa una vista parcial de una plataforma multi-ensayos según una sección transversal vertical según el eje de simetría, inmediatamente después de la inmersión de los dispositivos incluidos en dicha plataforma en una pluralidad de recipientes que contienen un fluido biológico a analizar.

Descripción detallada de la invención

35 El solicitante se ha centrado en desarrollar un nuevo dispositivo para capturar unas partículas biológicas en suspensión en un medio líquido, esencialmente con fines de obtención de muestras biológicas para análisis citológica.

40 En particular, el solicitante ha buscado la elaboración de un nuevo dispositivo del tipo anterior, que sea menos oneroso que los dispositivos conocidos y que permite simultáneamente la obtención de muestras biológicas de calidad al menos equivalente a la de las muestras biológicas preparadas con los dispositivos conocidos.

45 Durante sus investigaciones, el solicitante ha mostrado que era posible obtener unas muestras biológicas de muy alta calidad, en particular para un análisis citológico ulterior, con un dispositivo de membrana filtrante en el que un flujo de líquido que pasa a través del filtro se genera por la absorción de dicho líquido por un agente absorbente hidrófilo localizado inmediatamente aguas abajo de la membrana filtrante, en el sentido del flujo del líquido. En particular, el solicitante ha mostrado que, con un agente absorbente hidrófilo, del tipo que posee una capacidad de absorción adecuada, se genera un flujo de líquido que tiene una fuerza o caudal suficiente para arrastrar las partículas biológicas contenidas en una muestra a ensayar hacia la membrana filtrante del dispositivo en posición de inmovilidad, en consecuencia sin que sea necesario imprimir cualquier desplazamiento relativo del dispositivo inmóvil sumergido en la muestra a ensayar, con respecto a dicha muestra.

50 A partir de estos resultados sorprendentes, el solicitante ha elaborado un nuevo dispositivo cuyo primer modo de realización se ilustra en las figuras 1 a 4, y cuyo segundo modo de realización se ilustra en las figuras 5 a 7. Además, un modo específico del dispositivo está más especialmente ilustrado en las figuras 8 y 9.

El dispositivo de la invención para capturar unas partículas biológicas en suspensión en un medio líquido se describe en primer lugar a continuación en referencia a los esquemas de las figuras 1 a 5.

60 La presente descripción tiene por objeto un dispositivo para capturar unas partículas biológicas en suspensión en un medio líquido que comprende:

- un tubo (101) que comprende un primer y un segundo extremo,

65 - estando el primer extremo de dicho tubo cerrado por la superficie de una membrana filtrante (102) inmovilizada por encolado sobre la sección de las paredes de dicho tubo,

- un pistón (104) que comprende una varilla (107) unida a un medio de apoyo (108), deslizando dicha varilla según un eje paralelo a la pared del tubo (101), y

5 - un bloque (103) de material absorbente hidrófilo colocado en el interior del tubo (101), intercalado entre (i) la superficie interna de la membrana filtrante (102) y (ii) el medio de apoyo (108) del pistón (104).

La presente invención divulga un dispositivo adecuado para la captura de las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido y adecuado para la preparación de las muestras biológicas para análisis citológica, que comprende:

10 - un tubo (101) que comprende un primer y un segundo extremos,

- estando el primer extremo de dicho tubo cerrado por la superficie de una membrana filtrante (102) inmovilizada por encolado sobre la sección de las paredes de dicho tubo,

15 - un pistón (104) que comprende una varilla (107) unida a un medio de apoyo (108), deslizando dicha varilla según un eje paralelo a las paredes del tubo (101), desplazándose dicho pistón libremente según el eje vertical del tubo (101), y no estando los bordes del medio de apoyo (108) del pistón (104) en contacto permanente con la superficie de la pared interna del tubo (101),

20 - un bloque (103) de material absorbente hidrófilo colocado en el interior del tubo (101), intercalado entre (i) la superficie interna de la membrana filtrante (102) y (ii) el medio de apoyo (108) del pistón (104), teniendo dicho material absorbente hidrófilo la propiedad de hincharse cuando se pone en contacto con un medio líquido acuoso.

25 Por "partícula biológica" se entiende según la invención cualquier partícula sólida no soluble en un medio líquido acuoso que es susceptible de estar contenido en un material biológico extraído sobre el cuerpo de un organismo vivo multicelular animal o vegetal, ventajosamente un organismo vivo multicelular animal, preferentemente un mamífero, incluyendo el hombre. Las partículas biológicas abarcan los micro-fragmentos tisulares, los microorganismos eventuales, las células vivas, las células muertas, los cuerpos celulares anucleados tales como los eritrocitos y las plaquetas (trombocitos), los fragmentos, los restos celulares, así como los cristales eventuales y los cuerpos extraños sólidos ligeros. Las partículas biológicas abarcan por lo tanto cualquier sustancia no soluble en un medio líquido acuoso, incluyendo unas sustancias proteicas no solubles, tales como la pectina o unas sustancias proteicas derivadas de la fibronectina, por ejemplo unas sustancias proteicas derivadas de la fibronectina fetal que representa un parámetro clínico que indica un riesgo de parto prematuro.

35 El dispositivo de la invención se describe a continuación más en detalle, en particular mediante una descripción de una variedad de características estructurales específicas y, llegado el caso, unos efectos técnicos generados por estas características estructurales. Diferentes modos de realización del dispositivo de la invención son descritos a continuación, en relación particularmente con la ilustración de las diversas características estructurales representadas en las figuras. Es importante subrayar que un modo particular de realización del dispositivo de la invención puede comprender una sola de las características técnicas específicas detalladas a continuación, o bien varias de estas características específicas en combinación. Sin embargo, simplemente por razones de claridad y de concisión del informe, las figuras ilustran unos modos de realización del dispositivo de la invención en los que están combinadas varias de las características técnicas específicas detalladas a continuación, de las cuales cada una puede presentarse aisladamente o en combinación con una o varias otras características específicas, en el dispositivo de la invención.

40 Tal como se describirá en detalle más adelante en la descripción, la captura de partículas biológicas utilizando el dispositivo de la invención se realiza (i) sumergiendo al menos el extremo del dispositivo que comprende la membrana filtrante en el medio líquido que contiene unas partículas biológicas en suspensión, sin que el extremo superior del dispositivo sea el mismo sumergido, y (ii) manteniendo el dispositivo en dicho líquido, preferentemente en posición de completa inmovilidad dentro de dicho líquido, durante un tiempo suficiente para capturar las partículas sobre la membrana filtrante gracias a un flujo de líquido generado por la absorción de dicho líquido por el bloque de agente absorbente. Se precisa que el agente absorbente consiste en un agente absorbente hidrófilo que se hincha progresivamente con el aumento del volumen de líquido absorbido, como se representa por ejemplo en cada una de las figuras 2 y 6. En general, el solicitante ha observado que el hinchamiento del agente absorbente se prosigue, incluso después de que el dispositivo se haya retirado del líquido que contiene las partículas biológicas en suspensión. El solicitante piensa que después de que el dispositivo de la invención se haya retirado del líquido que contiene las partículas en suspensión, la persistencia del hinchamiento del agente absorbente permite la absorción del volumen reducido de líquido al contacto de la membrana filtrante, en particular al contacto con la superficie externa de la membrana filtrante, siendo dicho volumen reducido de líquido llevado con el dispositivo debido en particular a fuerzas de tensión superficial y de la fuerza del flujo de líquido generada por el bloque de material absorbente. El solicitante piensa que el hinchamiento del bloque de material absorbentes que se observa después de haber retirado el dispositivo de la invención del medio líquido que comprende las partículas biológicas tiene la naturaleza de generar una fuerza de aspiración residual hacia el orificio del tubo (101), que pasa a través de la membrana filtrante (102), y que contribuye a retener eficazmente las partículas biológicas sobre la superficie externa

de dicha membrana filtrante (102), sin alterar simultáneamente la integridad física de dichas partículas biológicas.

Así, el bloque (103) de agente absorbente está constituido de un material hidrófilo que se hincha cuando se pone en contacto con un medio líquido, en particular de un medio líquido acuoso.

5 Preferiblemente, el bloque de agente absorbente posee una capacidad de absorción de un medio líquido acuoso de al menos dos veces su propio peso al estado seco y mejor de al menos tres o cuatro veces su propio peso en estado seco.

10 Preferentemente, el bloque de agente absorbente posee la capacidad de hincharse aumentando de volumen en al menos dos veces por absorción de un medio líquido, y mejor en al menos tres o cuatro veces, con respecto a su volumen inicial en seco.

15 De manera general, las dimensiones del bloque (103) de material absorbente están adaptadas para permitir una introducción fácil del bloque (103) en el tubo (101).

Las dimensiones del bloque (103) están adaptadas de manera que el bloque (103) pueda desplazarse fácilmente a lo largo del tubo (101).

20 El bloque (103) de material absorbente se introduce al extremo del tubo (101) destinado a recibir el tapón (105) y se coloca en contacto con la membrana filtrante (102) simplemente por gravedad. Las propiedades de hinchamiento del bloque (103) de material absorbente conlleva que la pared externa del bloque (103) no entre rápidamente en contacto con la pared interna del tubo (101), sino que se hincha en el sentido de su eje vertical empujando el pistón hacia arriba del tubo (101), en general después de 15 a 20 segundos tras el momento de la inmersión del extremo inferior del dispositivo equipado de la membrana filtrante (102).

25 En otros modos de realización del dispositivo, las dimensiones del bloque (103) son tales que necesitan una introducción y un desplazamiento en fuerza del bloque (103) en el tubo (101) hasta que el bloque (103) esté posicionado al otro extremo del tubo (101) en contacto con la membrana filtrante (102). El tiempo necesario después de la inmersión del extremo inferior del dispositivo puede variar.

30 Para fabricar un bloque (103) absorbente, el experto en la materia puede utilizar cualquier tipo de agente absorbente hidrófilo que tiene las propiedades de hinchamiento descritas anteriormente, que se encuentra habitualmente en el mercado.

35 Ilustrativamente, el experto en la materia puede utilizar un agente absorbente constituido de viscosa, preferentemente de un material comprimido de viscosa. En algunos modos de realización particulares, se puede utilizar un material de viscosa en forma de una capa textil "no tejida" de viscosidad, que se ha replegado sobre sí misma un gran número de veces a fin de formar un bloque de viscosa laminado, de dimensión adecuada. De manera muy preferida, dicho bloque de viscosa laminado se somete a una etapa de compresión a fin de obtener un bloque de viscosa laminado comprimido que posea excelentes propiedades absorbentes debido (i) a la gran capacidad de la viscosa para absorber los medios líquidos acuosos y (ii) a la fuerza de aspiración de líquido generada por el aumento de volumen importante de la viscosa comprimida cuando está en contacto con un medio líquido acuoso.

45 Según otra ilustración, para la obtención de un bloque (103) de agente absorbente, se puede utilizar un agente super-absorbente, bien conocido por el experto en la materia.

50 El experto en la materia puede utilizar un agente super-absorbente de tipo hidrogel. Por ejemplo, el experto en la materia puede utilizar como agente absorbente hidrófilo un polímero de tipo poliacrilato de sodio reticulado, que se puede obtener mediante una reacción de polimerización de un ácido acrílico mezclado con hidróxido de sodio en presencia de un agente iniciador de polimerización. Los agentes super-absorbentes de poliacrilato de sodio reticulado son conocidos en sí mismo y pueden encontrarse fácilmente en el mercado.

55 Como agente absorbente de tipo agente super-absorbente, se puede utilizar también un copolímero de poliacrilamida, un copolímero de anhídrido maleico y de etileno, carboximetilcelulosa reticulada, copolímeros de alcohol polivinílico o también un óxido de polietileno reticulado.

60 La capacidad de hinchamiento de los agentes super-absorbentes anteriores es variable pero es de al menos 10 o al menos 20 veces su volumen inicial en seco. A título de ejemplo, la capacidad de hinchamiento de un agente super-absorbente de tipo poliacrilato de sodio reticulado puede ir hasta de 30 a 60 veces su propio volumen en estado seco.

65 De manera general, el tubo (101), el tapón (105), el pistón (104) y la membrana filtrante (102) son de tipo convencional.

Por ejemplo, el tubo (101) equipado con la membrana filtrante (102) puede ser del tipo de los habitualmente utilizados como filtros para la realización de sistemas automatizados de tratamiento de muestras biológicas para el análisis citológico. En general, la membrana filtrante se pega simplemente o se termosuelda sobre el grosor de la pared de uno de los extremos del tubo (101).

5 A título ilustrativo, el tubo (101), así como la varilla (107) y el medio de apoyo (108) del pistón (104) pueden realizarse en cualquier tipo de material plástico, incluso en cloruro de polivinilo (PVC), en poliestireno o también en polietileno.

10 Preferentemente, sea cual sea el modo de realización considerado, el tubo (101) se presenta en una forma monobloque, que puede fabricarse, por ejemplo, por moldeo.

También a título ilustrativo, el medio de apoyo (108) del pistón (104) puede realizarse de otra materia, por ejemplo de elastómero, de látex o de silicona.

15 Ventajosamente, la membrana filtrante consiste en un filtro para filtración celular del tipo conocido en el campo de la citología, por ejemplo un filtro de poliéster o de policarbonato. A título ilustrativo, se pueden utilizar las membranas filtrantes apropiadas comercializadas por la compañía Millipore (Billerica, MA, Estados Unidos). Se pueden citar también las membranas filtrantes apropiadas comercializadas por la compañía Whatman-GE Healthcare (Versailles, Francia).

De manera general, en un dispositivo para capturar las partículas biológicas según la invención, se utiliza una membrana filtrante que tiene un tamaño de poro dado, seleccionada en el intervalo que va de 1 μm a 25 μm .

25 En algunos modos de realización del dispositivo para capturar unas partículas biológicas según la invención, se utiliza una membrana filtrante que tiene un tamaño de poro dado, seleccionada en el intervalo que va de 1,5 μm a 2,5 μm , preferiblemente de 2 μm . Se puede utilizar por ejemplo la membrana filtrante referenciada 7060-2511 comercializada por la compañía Whatman-GE Healthcare. Con una membrana filtrante de este tipo, el dispositivo de la invención posee la capacidad para capturar la totalidad de las partículas biológicas de interés para un análisis citológico ulterior, sea cual sea la naturaleza o el origen tisular de la muestra biológica inicial que se ha extraído.

30 En algunos otros modos de realización del dispositivo para capturar unas partículas biológicas según la invención, se utiliza una membrana filtrante que tiene un tamaño de poro dado, seleccionado en el intervalo que va de 3 μm a 10 μm , preferiblemente de 5 μm o de 7 μm o de 8 μm . Se puede utilizar, por ejemplo, la membrana filtrante referenciada TMTP-02500 comercializada por la compañía Millipore. Se puede utilizar también la membrana filtrante referenciada TTT-P02500 comercializada por la compañía Millipore. Se pueden utilizar también unas membranas filtrantes Cyclopore[®] PC comercializadas por la compañía Whatman-GE Healthcare, tales como las membranas 5 μm (Ref. 7060-2513; 7060-4713), 8 μm (Ref. 7060-2514; 7060-4714) o 10 μm (Ref. 7060-2515; 7060-4715). Con una membrana filtrante de este tipo, el dispositivo de la invención posee la capacidad a retener sólo las células de gran tamaño, por ejemplo del tipo de las células epiteliales contenidas en una muestra biológica inicial obtenida después de la extracción o frotis cervico-vaginal.

35 Como se ha mostrado en las figuras 4A y 4B, el solicitante ha demostrado que el dispositivo de la invención permite capturar unas partículas biológicas que son arrastradas hacia la membrana filtrante (102) exclusivamente por el flujo de líquido generado por la fuerza de aspiración creada por el hinchamiento del bloque (103) del material absorbente contenido en el dispositivo en posición de inmovilidad, a fin de realizar ulteriormente unas preparaciones citológicas cuya calidad es al menos tan buena como la de las preparaciones citológicas obtenidas con los dispositivos conocidos. Con el dispositivo de la invención, se puede realizar una gran variedad de preparaciones citológicas según unas técnicas conocidas en sí, por ejemplo transfiriendo las partículas biológicas adsorbidas sobre la superficie de la membrana filtrante en un medio de análisis o sobre un soporte de análisis apropiado. Se puede transferir por ejemplo las partículas biológicas adsorbidas sobre la superficie de la membrana filtrante hacia un medio líquido de análisis, por ejemplo del tipo que comprende un agente fijador de las partículas biológicas, incluyendo un agente fijador de las células. Según otra variante clásica, se pueden transferir dichas partículas biológicas sobre la superficie de un soporte para su análisis biológico, por ejemplo la superficie de una lámina portaobjetos.

45 El solicitante ha demostrado que las preparaciones citológicas realizadas con el dispositivo de la invención permiten conservar la integridad física o biológica de las partículas biológicas contenidas en la muestra a ensayar. El mantenimiento de la integridad física o biológica de las partículas biológicas en la preparación citológica final se debe también al hecho de que las partículas biológicas que son adsorbidas a la superficie de la membrana filtrante (102) son después simplemente transferidas a la superficie del soporte de análisis citológico, en general una lámina de vidrio, poniendo en contacto la superficie de la membrana filtrante con la superficie del soporte de análisis citológico y realizando la transferencia de las partículas biológicas de la primera hacia la segunda superficie aplicando una simple presión de corto tiempo sobre el pistón, por ejemplo de 0,5 a 5 segundos.

65

- La transferencia de las partículas biológicas de la membrana filtrante del dispositivo hacia el medio de análisis, por ejemplo la superficie del soporte de análisis citológico, puede por lo tanto efectuarse por simple contacto, sin necesitar la realización de una presión de la membrana filtrante (102) sobre la superficie del soporte para análisis citológico. En efecto, la realización de una presión de la membrana filtrante (102) sobre el soporte de análisis citológico, a fin de transferir las partículas biológicas de dicha membrana filtrante hacia la superficie de dicho soporte, es probable que genere un aplastamiento de al menos una parte de las partículas biológicas, siendo esta alteración física de las partículas biológicas susceptible de conducir a preparaciones citológicas finales de calidad mediocre y, en casos extremos perjudicar sustancialmente a los resultados del diagnóstico.
- 5
- 10 Como se ha descrito anteriormente, el pistón (104) del dispositivo de la invención desliza, en el orificio del tubo (101), según un eje paralelo al eje de la pared cilíndrica de dicho tubo (101). En algunos modos de realización, el dispositivo de la invención no comprende ningún medio específico para impedir el deslizamiento del pistón (104) según el eje previsto, debido a que el eje de deslizamiento del pistón (104) se determina como siendo perpendicular al plano de la superficie superior del bloque (103) del material absorbente. En otros modos de realización, el dispositivo de la invención comprende al menos un medio específico para impedir el deslizamiento del pistón (104) según el eje previsto, como por ejemplo en los modos de realización del dispositivo que se representan respectivamente en las figuras 1 y 5.
- 15
- 20 En el modo de realización ilustrado en la figura 1, el segundo extremo del tubo (101) está cerrado por un tapón (105) que comprende un orificio central (106). En este modo de realización particular del dispositivo, la varilla (107) del pistón (104) desliza, a través del orificio central (106), a ambos lados de la pared del tapón (105). El orificio central (106) actúa de guía para la varilla (107) a fin de permitir un deslizamiento vertical de esta última, según un eje paralelo a los bordes del tubo (101).
- 25
- 30 En el modo de realización del dispositivo de la invención ilustrado en las figuras 5 y 8, la varilla (107) del pistón (104) desliza verticalmente según un eje paralelo al eje de las paredes del tubo (101) gracias a la presencia de un disco (110) fijado sobre la varilla (107). Este modo de realización particular del dispositivo se describirá más en detalle a continuación en la presente descripción.
- 35
- 40 La geometría del dispositivo según la invención, y en particular la geometría de la sección transversal horizontal del tubo (101), puede ser muy variada.
- 45
- 50 Así, en algunos modos de realización preferidos del dispositivo de la invención, como se representa en la figura 1, el tubo (101) posee una sección transversal horizontal circular, en tal caso el tubo (101) es de forma cilíndrica. En este modo de realización particular, el bloque (103) de material absorbente posee también preferentemente una forma cilíndrica. De manera muy preferida, el diámetro del bloque (103) de material absorbente es ligeramente inferior al diámetro de la pared interna del tubo (101), de manera que la pared externa del bloque (103) de agente absorbente no esté en contacto con la pared interna del tubo (101), después de la inmersión del extremo inferior del dispositivo en el recipiente que contiene la suspensión de partículas biológicas.
- 55
- 60 De manera general, el bloque (103) de material absorbente se mantiene en su sitio al extremo del tubo (101) equipado de la membrana filtrante (102) sin necesitar medio de fijación específico. En los modos de realización en los que las dimensiones del bloque (103) de material absorbente son más pequeñas que las de la superficie interna de la pared del tubo (101), el bloque (103) se mantiene en su sitio por simple gravedad. El mantenimiento en su sitio del bloque (103) está también mejorado debido al peso del pistón (104) cuyo medio de apoyo (108) puede posicionarse inicialmente en contacto con la superficie superior del bloque (103). El mantenimiento en su sitio del bloque (103) puede también asegurarse mediante presión manual o mecánica ligera directa sobre la varilla (107). En los modos de realización en los que las dimensiones del bloque (103) son idénticas o superiores a la de la superficie interna de la pared del tubo (101), el bloque (103) se mantiene en su sitio debido a la combinación de la fuerza de la gravedad y de las fuerzas de apoyo de la pared del bloque (103) sobre la superficie interna de la pared del tubo (101).
- 65
- En otros modos de realización del dispositivo de la invención, la sección transversal horizontal del tubo (101) puede ser de forma ovalada, cuadrada, rectangular u otro. Por supuesto, por razones simplemente prácticas de fabricación y de utilización, el modo de realización preferido del dispositivo de la invención es aquel en el que la sección del tubo (101) es circular, siendo el tubo (101) por lo tanto de forma cilíndrica. Como se verá a continuación en la descripción, un tubo (101) de forma cilíndrica abarca unos modos de realización en los que el tubo (101) es estrictamente cilíndrico en una parte solo de su altura, pudiendo dicho tubo (101) ser de forma compuesta y comprender también, además de una sección cilíndrica, también al menos una sección troncocónica. Se señala que un tubo (101) que posee, como aquel representado en la figura 5, una sección cilíndrica coronada de una sección troncocónica, posee, en toda su altura, sea cual sea la sección considerada, una sección transversal horizontal circular.
- Según otro aspecto del dispositivo de la invención, las dimensiones del medio de apoyo (108) del pistón (104) se seleccionan de manera que el pistón (104) se desplace libremente según el eje vertical del tubo (101). Así, en los modos de realización preferidos del dispositivo, los bordes del medio de apoyo (108) del pistón (104) no están en contacto permanente con la superficie de la pared interna del tubo (101). Esta característica particular del dispositivo

de la invención significa que un flujo de gas o de líquido puede circular libremente, entre (i) el compartimiento inferior del tubo (101) delimitado por la membrana filtrante (102) y la superficie inferior del medio de apoyo (108) del pistón (104), (ii) el compartimiento superior del tubo (101) delimitado por la superficie superior del medio de apoyo (108) del pistón (104) y el extremo superior del tubo (101) localizado a nivel del tapón (105), y (iii) la atmósfera exterior con la que el volumen interior está en comunicación por el orificio central (106) del tapón (105).

A título ilustrativo, cuando el tubo (101) consiste en un tubo cilíndrico, el medio de apoyo (108) del pistón (104) es ventajosamente circular y su diámetro es ligeramente inferior al diámetro de la pared interna del tubo (101), a fin de permitir un desplazamiento fácil del pistón a lo largo del eje vertical del tubo (101). Por ejemplo, la presente invención abarca el modo de realización en el que el diámetro de la pared interior del tubo (101) es de 21 mm y el diámetro del medio de apoyo (108) del pistón (104) es de 20 mm.

Otro modo de realización particular del dispositivo de la invención para capturar unas partículas biológicas en suspensión en un medio líquido se ilustra, en diferentes etapas de un procedimiento para su realización, en las figuras 5 a 7.

En referencia más particularmente a la figura 5, este modo particular de realización del dispositivo de la invención comprende una parte superior ensanchada en forma de embudo, que favorece su estabilidad dentro del líquido en el que dicho dispositivo se sumerge cuando se utiliza para un análisis, por ejemplo un análisis citológico de una extracción de tejido biológico.

En el modo de realización representado en la figura 5, el tubo (101) comprende dos secciones que forman una superficie externa continua, respectivamente:

- una primera sección S1 de tipo cilíndrico cuyo extremo consiste en el primer extremo de dicho tubo que está cerrado por la superficie de una membrana filtrante (102), y cuyo otro extremo forma una superficie externa continua con una segunda sección, y

- una segunda sección S2 de tipo troncocónico, cuyo extremo de menor diámetro forma una superficie externa continua con dicha primera sección cilíndrica, y cuyo extremo de mayor diámetro consiste en el segundo extremo del tubo (101).

En la figura 5, el dispositivo de la invención se ha colocado en un recipiente (120) que contiene un líquido (121) a analizar. Como se observa en la figura 5, la superficie externa de la sección (S2) troncocónica del tubo (101) viene en apoyo, debido a la fuerza de gravedad, sobre los bordes (122) del recipiente (120), a fin de bloquear la translación vertical del tubo (101) a una posición dada dentro del recipiente (120).

Por lo tanto, es necesario que el diámetro externo D1 del segundo extremo, es decir el extremo superior, del tubo (101) sea superior al diámetro interno D2 del recipiente que contiene el líquido a analizar.

En general, los recipientes adecuados para los análisis de extracciones biológicas, en particular los recipientes adecuados para los análisis de citología, poseen unas dimensiones estándar determinadas. En consecuencia, las dimensiones del dispositivo de la invención, y en particular las de la sección S2 troncocónica así como las de la altura total del tubo (101) pueden determinarse antes para adaptarse a cada uno de los tipos de recipientes para análisis biológicos habitualmente utilizados.

Como se representa en la figura 5, una combinación adecuada de (i) la altura H1 de la sección S1 del tubo (101), (ii) el ángulo θ formado entre las paredes externas de las secciones S1 y S2 y (iii) la altura H2 de la sección S2, permite que la superficie de la membrana filtrante (102) localizada en el primer extremo del tubo (101) esté dispuesta a una distancia adecuada del fondo del recipiente de análisis (120), de manera que la superficie externa de la membrana filtrante (102):

- no esté ni en apoyo ni en contacto cualquiera, con la superficie del fondo del recipiente de análisis (120), y

- esté colocada a una distancia reducida de la superficie del fondo del recipiente de análisis (120) a fin de permitir la recuperación de manera óptima de las partículas biológicas en suspensión y reducir así los riesgos de fallo de recuperación de algunas partículas, por ejemplo de las partículas de densidad elevada, susceptibles de estar en suspensión en el fondo del recipiente (120).

En algunos modos de realización, la altura H1 de la sección S1 es igual a al menos dos tercios de la altura H total del tubo (101).

En el modo de realización del tubo (101) que se representa en la figura 5, dicho tubo comprende además un reborde anular en su extremo superior.

En este modo de realización particular del tubo (101), el extremo de mayor diámetro de la sección S2 del tubo (101)

comprende un reborde (111) anular plano cuyo plano es perpendicular a los bordes de la sección S1 de dicho tubo (101). El reborde (11) forma una sección plana, es decir una superficie anular cuyo plano es perpendicular al eje vertical del tubo (101) y cuyo diámetro interno coincide con el mayor diámetro de la sección S2 troncocónica. De manera preferida, el extremo de la sección S2 y el reborde (115) forman una superficie externa continua.

Preferiblemente, en este modo de realización del tubo (101), las dimensiones del tubo (101) se seleccionan de manera que (i) el diámetro externo del extremo de mayor diámetro de la sección S2 sea inferior al diámetro interno de las paredes verticales del recipiente (120) y que (ii) el diámetro externo del reborde anular (115) sea superior al diámetro interno de las paredes verticales del recipiente (120). Según tal disposición, cuando el tubo (101) está introducido en el recipiente (120) de análisis, la superficie del reborde (115) está en contacto con los bordes superiores del recipiente (120) (no representado en la figura 5). En este modo de realización, la distancia entre la superficie externa de la membrana (102) del tubo (101) y la superficie del fondo del recipiente (120) se determina mediante la diferencia entre (i) la altura H que es la suma de las alturas H1 y H2 respectivamente de las secciones S1 y S2, y (ii) la altura entre (ii-1) la unión de la pared vertical del recipiente (120) con la superficie interna del fondo de dicho recipiente y (ii-2) los bordes superiores de las paredes del recipiente (120).

En el modo de realización del dispositivo de la invención representado en la figura 5, la varilla (107) del pistón (104) está provista de un disco (110) que está localizado en una posición intermedia entre el medio de apoyo (108) y el extremo superior de la varilla (107). Un modo de realización de esta forma del pistón (104) se representa en detalle en la figura 8.

Así, en algunos modos de realización del dispositivo de la invención para capturar unas partículas biológicas, dicho dispositivo se caracteriza por que un disco (110) está fijado en la varilla (107), determinándose el diámetro de dicho disco (110) con el fin de permitir el guiado de la varilla (107) según un eje paralelo a las paredes del tubo (101). En estos modos de realización del dispositivo, el disco (110) permite un deslizamiento del pistón (104) según un eje mantenido vertical sobre la totalidad del recorrido de dicho pistón.

En referencia a las figuras 5 y 8, algunos modos de realización del dispositivo de la invención comprenden la varilla (107) del pistón (104) equipada de un disco (110). En el modo de realización del pistón (104) representado en la figura 8, dicho pistón comprende un medio empujador (111) destinado a transmitir una fuerza de apoyo vertical, desde arriba hacia abajo del pistón, a fin de transferir las partículas biológicas adsorbidas sobre la membrana filtrante hacia el medio o hacia el soporte de análisis citológico, o también a fin de expulsar una parte del líquido susceptible de estar contenido en el tubo (101), en particular en el bloque de agente absorbente.

En un modo de realización particular del pistón (104) que está representado en la figura 8, la fuerza de apoyo vertical ejercida por medio del medio empujador (111) se transmite de manera sustancialmente uniforme sobre la totalidad de la superficie del medio empujador (108), gracias a uno o varios refuerzos (113). Cada refuerzo (113) es (i) solidario, en un primero de sus lados, con la pared de la varilla (107), y es (ii) solidario en un segundo lado con la superficie superior del medio empujador (108). Preferiblemente, un refuerzo (113) es de forma triangular con uno de los tres lados fijado sobre la pared externa de la varilla (107) y otro de los tres lados fijado sobre la superficie superior del medio empujador (108). En este modo de realización preferido, un refuerzo (113) tiene la forma de una escuadra. De manera muy preferida, la longitud del lado del refuerzo (113) que es solidario del medio empujador (108) es igual a al menos la mitad de la distancia, mejor al menos los dos tercios de la distancia, que separa (i) el borde externo del medio empujador (108) y (ii) la pared del extremo de la varilla (107) que está fijada sobre el medio empujador (108).

El pistón (104), cuando está equipado de refuerzos (113), comprende preferentemente al menos dos, y mejor al menos cuatro, refuerzos (113). En general, el número de refuerzos (113) puede ser de 2, 3, 4, 5 o 6 refuerzos.

La presencia de los refuerzos (113) permite una transmisión de empuje vertical sustancialmente uniforme sobre la totalidad de la superficie del bloque (103) de material absorbente hidrófilo durante la utilización del dispositivo, y permite, por lo tanto, la expulsión de líquido contenido en el dispositivo, a través de la membrana filtrante (102), con una precisión sustancialmente uniforme sobre toda la superficie de la membrana filtrante (102). Así, durante la utilización de este modo de realización específico del dispositivo de la invención, la separación de las partículas biológicas susceptibles de haber sido anteriormente adsorbidas en la superficie de la membrana filtrante (102), para la transferencia hacia el medio o el soporte de análisis citológico, se realiza también de manera sustancialmente uniforme, a partir de la totalidad de la superficie externa de dicha membrana filtrante (102), en general hacia la superficie del soporte de análisis citológico.

En el modo de realización del pistón (104) representado en la figura 8, el disco (110) comprende dos rebajes o ranuras (112). Este modo de realización del pistón (104) está destinado a utilizarse con el modo de realización del tubo (101) que está representado en la figura 9. La figura 9 es un esquema del extremo superior del tubo (101) de la figura 5, que es opuesto al extremo sobre el cual se fija la membrana filtrante (102). En la figura 9, se representa el extremo superior del tubo (101), que comprende:

- el reborde anular (115),

- la sección S2 troncocónica, cuya superficie interna del tubo (101) es bien visible en la figura 9, y cuya superficie externa está casi totalmente ocultada en la figura, debido al efecto de la perspectiva,

- 5 - la cara interna de la unión entre la sección S2 troncocónica y la sección S1 cilíndrica del tubo (101), unión que está materializada, en este modo de realización, por la existencia de un reborde anular (116) que comprende una serie de salientes o pestañas (117).

10 En algunos modos de realización del dispositivo, no representados en las figuras, una serie de salientes o pestañas, del tipo de los representados en la figura 9, se localiza en la parte mediana de la sección S1 del tubo (101). Esta serie específica de salientes o pestañas puede tener como función bloquear el pistón (104) en una posición de altura intermedia, lo que permite bloquear la expansión de volumen del bloque de material absorbente a una altura deseada, y por lo tanto a un volumen deseado, en el tubo (101). El bloqueo de la expansión de volumen del bloque de material absorbente conlleva la interrupción del flujo de líquido de la muestra hacia el dispositivo de la invención y detiene así la adsorción de partículas biológicas adicionales sobre la superficie de la membrana filtrante. Estos modos de realización particulares del dispositivo de la invención permiten realizar un control del número de partículas biológicas adsorbidas sobre la superficie de la membrana filtrante, y por lo tanto también un control de la densidad de partículas biológicas adsorbidas sobre la superficie de la membrana filtrante, al final de la etapa de recogida de las partículas biológicas. Por supuesto, un control del número de partículas biológicas obtenidas a partir de la muestra, incluyendo un control de la densidad de estas partículas sobre la membrana filtrante, permite incrementar también la calidad del espécimen que debe ser analizado.

25 En el modo de realización del dispositivo de la invención que está representado en las figuras 8 y 9, el pistón (104) se introduce en el orificio del tubo (101), llegado el caso aplicando un ángulo entre el eje de la varilla (107) y el eje vertical del tubo (101), a fin de introducir el medio empujador (108) sin dificultad. Después, tras introducir el medio empujador (108) en el orificio del tubo (101), se aplica al pistón (104) una translación vertical, paralela al eje vertical del tubo (101) y se hace coincidir (i) la o las ranuras (112) del disco (110) del pistón (104) con el o los salientes (117) correspondientes del tubo (101). Después se prosigue la translación hasta la introducción completa del pistón (104) en el tubo (101), es decir hasta que la superficie inferior del medio empujador (108) esté en contacto con el bloque (103) de material absorbente. Este modo de realización que comprende la combinación de (i) un pistón (104) que comprende un disco (110) provisto de una o varias ranuras (112) y de (ii) un tubo (101) que comprende un reborde (116) provisto de uno o varios salientes (117) correspondientes, permite una introducción fácil del pistón (104) en el orificio del tubo (101), y simultáneamente previene un desacoplamiento no deseado de dicho pistón (104). Con este modo de realización particular del dispositivo, existe una probabilidad reducida de que, una vez que el pistón (104) esté introducido en el orificio del tubo (101), haya de nuevo una coincidencia entre la o las ranuras (112) y el o los salientes (117) correspondientes, lo que conllevaría el desacoplamiento de dicho pistón.

40 En los modos de realización anteriormente descritos, en los que el dispositivo de la invención está provisto de una serie de salientes o de pestañas en la parte media de la sección S1 del tubo (101), la translación vertical del pistón (104) provocada por la expansión del volumen del bloque de material absorbente se bloquea al contacto del disco (110) del pistón con dichos salientes o pestañas.

45 En otros modos de realización adicionales del dispositivo de la invención, el medio empujador (108) comprende también una o varias ranuras (112), en general de dimensión y posicionamiento idénticos a las ranuras (112) de las que está provisto el disco (110). En algunos modos de realización preferidos, la o las ranuras (112) del disco (110) y la o las ranuras del medio empujador (108) están cada una en vertical la una con la otra, según el eje principal de la varilla (107). En otros modos de realización preferidos, la o las ranuras del medio empujador (108) están desplazadas la una con respecto a la otra, según el eje principal de la varilla (107), lo que reduce también el riesgo de desacoplamiento del pistón (104).

50 En todos los casos, en estos otros modos de realización del dispositivo, la introducción del pistón (104) en el orificio del tubo (101) es fácil, sin que aumente el riesgo de su desacoplamiento de dicho pistón.

55 La presente invención tiene también por objeto un procedimiento para capturar unas partículas biológicas en suspensión en un medio líquido que comprende las etapas siguientes:

- a) colocar un dispositivo para capturar unas partículas biológicas, tal como se han descrito anteriormente, en un recipiente que contiene un medio líquido en el que unas partículas biológicas están en suspensión,
- 60 b) mantener el dispositivo en dicho recipiente durante un tiempo suficiente para capturar al menos una parte de las partículas biológicas contenidas en el medio líquido sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) del dispositivo (101).

65 El dispositivo de la invención tal como se presenta al principio de la etapa a) del procedimiento anterior se representa respectivamente sobre cada una de las figuras 1 y 5.

Ventajosamente, el recipiente que contiene la suspensión de partículas biológicas es de un tipo conocido, por ejemplo un frasco habitualmente utilizado para el envasado de las extracciones de células o de tejidos con fines de análisis biológico, incluso de análisis citológico o histológico.

5 Asimismo, el medio líquido que contiene las partículas biológicas en suspensión es de un tipo conocido. Lo más frecuentemente, cuando el análisis citológico proyectado consiste en un análisis de tipos celulares sobre láminas portaobjetos, dicho líquido consiste en un líquido acuoso tamponado que contiene un agente de fijación de las células o de los cuerpos celulares en suspensión. Como agente fijador, se pueden citar en particular unas mezclas a base de alcohol. Por ejemplo, se puede utilizar el agente fijador a base de alcohol comercializado bajo la marca SEDFIX[®] por la compañía SURGIPATH o el comercializado bajo la marca PRESERVCYT[®] por la compañía Cytyc o el comercializado bajo la marca EASYFIX[®] por la compañía Labonord. En otros modos de realización, por ejemplo cuando el análisis citológico ulterior se realiza a partir de células vivas, dicho líquido puede consistir en un medio tampón salino, preferiblemente en un medio de cultivo celular apropiado. En también otros modos de realización, dicho líquido puede consistir en un fluido corporal natural tal como la orina, o también un fluido corporal segregado durante patologías, como una ascitis, un derrame, un quiste o también una supuración.

La duración de la etapa a) es variable. Se trata de la duración necesaria para desplazar el dispositivo de la invención desde su posición de almacenamiento hacia su posición en contacto con la suspensión de partículas biológicas a tratar.

20 En la etapa b), basta en general con que el extremo del tubo (101) equipado de la membrana filtrante (102) se ponga en contacto con el medio líquido y que la totalidad de la superficie externa de la membrana filtrante esté sumergida en dicho medio líquido. Se genera entonces un flujo de medio líquido a través de la membrana filtrante (102) hacia el interior del tubo (101), y más particularmente hacia el bloque (103) de material absorbente que está posicionado a este extremo del tubo (101). El flujo entrante de medio líquido se genera al mismo tiempo (i) por la fuerza de tensión superficial resultante de las características de energía de superficie del bloque (103) de material absorbente y (ii) por la acción mecánica de aspiración del medio líquido que resulta del aumento de volumen progresivo del material absorbente constitutivo del bloque (103).

30 En la etapa b), el flujo entrante de medio líquido arrastra las partículas biológicas hacia el interior del tubo (101), siendo las partículas, según la naturaleza de la muestra biológica inicial y según el tamaño de poro de la membrana filtrante (102), total o sólo parcialmente retenidas sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) en contacto con el medio líquido.

35 La duración de la etapa b) se puede adaptar fácilmente por el experto en la materia, en función de diversos criterios, tales como (i) la densidad final de partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante deseada, (ii) la concentración de partículas biológicas en suspensión en el medio líquido inicial, y (iii) la capacidad de absorción del bloque (103) de material absorbente.

40 De manera general, sea cual sea el modo de realización del dispositivo según la invención que se utiliza, la duración de la etapa a) es de al menos 5 segundos, duración necesaria para la generación del flujo entrante de líquido hacia el volumen interior del tubo (101) que arrastra la captura de un número mínimo suficiente de partículas biológicas a la superficie de la membrana filtrante (102).

45 Se ha demostrado según la invención que con un dispositivo tal como se ha descrito anteriormente que comprende un bloque (103) de material absorbente de viscosa comprimida, la captura sobre la membrana filtrante (102) de un número de partículas biológicas adaptado a su análisis ulterior por citología se obtiene para una duración de la etapa b) que va de 5 segundos hasta varios minutos, según la naturaleza de la muestra biológica inicial, y en particular según la concentración de las partículas biológicas en suspensión en el medio líquido inicial. La duración de la etapa b) puede ser condicionada por el taponamiento de los poros de la membrana filtrante por las partículas, lo que conlleva la interrupción casi total de la absorción y la obtención de capas delgadas de partículas, sin necesitar herramientas de medición complejas.

55 Al final de la etapa b), el dispositivo se encuentra en un estado que se ilustra en el esquema de cada una de las figuras 2 y 6. En cada una de las figuras 2 y 6, el dispositivo según la invención se presenta en inmersión en el recipiente que contiene las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido. El bloque (103) de material absorbente aumentó de volumen, con respecto a su volumen inicial en estado seco representado sobre cada una de las figuras 1 y 5. En la superficie externa de la membrana filtrante (102) de la figura 2, se representan las partículas biológicas (109), inicialmente en suspensión en el medio líquido, y que han sido retenidas. Sobre cada una de las figuras 2 y 6, el pistón (104), cuyo medio de apoyo (108) está todavía en contacto con la superficie superior del bloque (103) de material absorbente, se desplaza en posición alta bajo el efecto del hinchamiento del material absorbente.

65 Al final de la etapa b) del procedimiento, las partículas biológicas retenidas sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) pueden recuperarse y tratarse según unos métodos convencionales de análisis citológico, por ejemplo por transferencia por réplica, por presión del pistón sobre el bloque (103), a partir de la membrana

filtrante (102) hacia la superficie de una lámina portaobjetos, después eventualmente la realización ulterior de una etapa de coloración de la preparación, previamente a la realización del análisis citológico, siendo este análisis generalmente efectuado con la ayuda de un aparato de microscopía fotónica.

5 De manera sorprendente, como se ilustra en la figura 4, se ha mostrado según la invención que la utilización del dispositivo descrito en la presente descripción permite la realización de preparaciones para análisis citológico de calidad al menos igual a las obtenidas con los sistemas conocidos, incluyendo las obtenidas con los sistemas automatizados descritos anteriormente en la presente descripción.

10 Así, de manera sorprendente, el análisis de una preparación celular obtenida utilizando el dispositivo de la invención muestra que la integridad de las células se conserva frecuentemente tanto o incluso mejor que cuando se utiliza un dispositivo conocido.

15 Sin estar sujeto a ninguna teoría, el solicitante considera que la mejor integridad de las células que se puede observar con el dispositivo de la invención se debe al hecho de que el caudal del flujo entrante de líquido generado por el bloque (103) de material absorbente es más reducido que el caudal del flujo entrante generado por los sistemas conocidos, en particular por los sistemas en los que dicho flujo entrante se genera poniendo al vacío el compartimiento localizado aguas abajo de la membrana filtrante. Por lo tanto, con el dispositivo de la invención, la detención de las partículas por la membrana filtrante provoca una desaceleración más baja de las partículas y
20 simultáneamente una alteración menor, incluso nula, de su integridad física.

La utilización del dispositivo según la invención presenta otras ventajas, en particular cuando la muestra biológica inicial consiste en una extracción denominada "hemorrágica" en la que están contenidos amplios depósitos de fibrina. Utilizando unos sistemas conocidos con este tipo de extracciones, se obtienen en general unas
25 preparaciones citológicas difíciles de analizar sobre las láminas portaobjetos debido a la presencia de numerosos depósitos de fibrina que se arrastran con las partículas biológicas de interés hacia el filtro.

Por el contrario, con el dispositivo de la invención, se obtienen unas preparaciones citológicas de excelente calidad sobre las láminas portaobjetos, incluso en los casos en los que la muestra inicial consiste en una extracción
30 hemorrágica, es decir que se obtienen unas preparaciones citológicas libres, o sustancialmente libres, de depósito de fibrina. El solicitante considera que esta ventaja adicional del dispositivo de la invención se debe al bajo caudal del flujo que entra en el dispositivo, que no arrastra los depósitos de fibrina conjuntamente con las partículas biológicas de interés.

35 La utilización del dispositivo según la invención es también ventajosa durante una intervención quirúrgica, por ejemplo durante una citopunción eco-guiada en examen extemporáneo. Se podrá indicar al operario si la muestra de líquido extraído es satisfactoria, lo que le permite repetir el procedimiento en caso de extracción de una muestra que no resulte satisfactoria. Las citopunciones abarcan las de un nódulo mamario, de una metástasis hepática, o también de un tumor de un órgano profundo. Tal utilización del dispositivo de la invención permite reducir el riesgo de
40 procedimientos quirúrgicos repetidos, cuyo aspecto invasivo provoca unos traumatismos inútiles en los pacientes.

Como ya se ha precisado anteriormente, el dispositivo de la invención se utiliza en unos procedimientos de realización de preparaciones citológicas.

45 Así, la presente invención se refiere también a un procedimiento adecuado para la realización de una preparación citológica a partir de un medio líquido que contiene unas partículas biológicas en suspensión, que comprende las etapas siguientes:

50 a) colorar un dispositivo tal como se define en la presente descripción en un recipiente que contiene un medio líquido en el que unas partículas biológicas están en suspensión,

b) mantener el dispositivo en dicho recipiente durante un tiempo suficiente para capturar al menos una parte de las partículas biológicas contenidas en el medio líquido sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) del dispositivo,
55

c) retirar el dispositivo de dicho recipiente, llegado el caso, por tracción sobre la varilla (107) del pistón (104), y

d) recuperar al menos una parte de las partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante del dispositivo.

60 En unos modos de realización ventajosos de la etapa d) del procedimiento anterior de obtención de preparaciones citológicas, se ejerce una presión sobre el bloque (103) por acción sobre el pistón (104), a fin de generar un flujo de líquido que sale del interior del dispositivo (101) hacia el exterior, provocando dicho flujo de líquido la retirada de las partículas biológicas inicialmente retenidas sobre la membrana filtrante. Este modo particular del procedimiento se ilustra en cada una de las figuras 3 y 7.
65

Una vez retiradas de la membrana filtrante (102), las partículas biológicas de interés se recuperan y se someten

después a una o varias etapas de tratamiento previas a su análisis citológico.

En general, las partículas retenidas sobre la membrana filtrante (102) del dispositivo de la invención se recuperan, en la etapa d), según un método clásicamente utilizado por los anatomopatólogos, por transferencia de partículas biológicas por replicación de la membrana filtrante hacia la superficie soporte de una lámina portaobjetos, tal como la lámina portaobjetos (200) que se representa en la figura 7. La preparación biológica, en general la preparación celular, que se adhiere a la superficie de la lámina portaobjetos se puede someter después a una o varias etapas de tratamientos previos a su observación, por ejemplo a una o varias etapas de coloración específica o no específica, incluyendo unas etapas de coloración con May-Grünwald Giemsa, coloración denominada "Pananicolaou" carmín aluminoso, eosina, eritrosina, coloración de Schorr, fucsina básica, hemalun de Mayer, hemateína, hematoxilina, coloración con negro Sudán, mucicarmín, nigrosina, orceína, floxina b, Ponceau de xilidina, reactivo de Schiff, rojo Congo, etc.

Como se ha descrito anteriormente, en algunos modos de realización de la etapa d) del procedimiento según la invención para realizar una preparación citológica, se transfiere al menos una parte de las partículas biológicas de la membrana filtrante del dispositivo hacia la superficie de un soporte de análisis citológico, por puesta en contacto de dicha membrana filtrante con la superficie de dicho soporte de análisis citológico.

Asimismo, en algunos modos de realización, dicho procedimiento comprende la etapa adicional siguiente:

e) realizar una coloración de las partículas biológicas transferidas sobre la superficie de dicho soporte de análisis citológico.

Según también otros modos de realización de la etapa d) del procedimiento según la invención para realizar una preparación citológica, se transfiere al menos una parte de las partículas de la membrana filtrante del dispositivo hacia un contenedor apropiado, por ejemplo un tubo de cultivo celular, para obtener una preparación citológica en forma de una suspensión concentrada de células.

La suspensión concentrada de células obtenida al final de la etapa d) se puede someter después a una o varias etapas de tratamiento ulteriores, previas al análisis citológico.

A título ilustrativo, la suspensión concentrada de células obtenidas al final de la etapa d) se puede incubar en presencia de anticuerpos detectables específicos de marcadores membranarios o de marcadores intra-celulares, previamente al análisis citológico, que se puede efectuar por ejemplo mediante una técnica de citometría de flujo, llegado el caso, después de una incubación adicional con unos anticuerpos marcados.

Asimismo, la suspensión concentrada de células obtenidas al final de la etapa d) se puede tratar después mediante técnicas de biología molecular, por ejemplo mediante técnicas de hibridación *in situ* con unas sondas nucleicas específicas o mediante unas técnicas de extracción de ARN, después de la cuantificación del nivel de expresión de uno o varios genes de interés, o también mediante técnicas de extracción de ADN y después de detección de mutaciones en la secuencia de uno o varios genes de interés.

Según también otros modos de realización de la etapa d) del procedimiento según la invención, para realizar una preparación citológica, se recupera al menos una parte de las partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante por raspado de dicha membrana filtrante.

En algunos modos de realización, es posible desolidarizar la membrana filtrante (102) del resto del dispositivo, y proceder a la inclusión del conjunto membrana filtrante/partículas biológicas retenidas en la parafina.

El raspado de la membrana filtrante se puede realizar mediante cualquier dispositivo adecuado de un tipo conocido. A título ilustrativo, se pueden utilizar unas espátulas que son habitualmente empleadas en cultivo celular para poner en suspensión unas células cultivadas que adhieren al soporte de cultivo, siendo estas espátulas también designadas "cell scrapers".

Estos últimos modos de realización del procedimiento de la invención se utilizan ventajosamente cuando es útil recuperar unos microfragmentos tisulares con fines de análisis. A título ilustrativo, los microfragmentos así recuperados pueden incluirse en la parafina, o en cualquier otro tipo de resina adecuada, para la realización de cortes histológicos que se estudiarán mediante unas técnicas de microscopía, llegado el caso, después de someterse a una o varias etapas de coloración histoquímica o de coloración inmunohistoquímica apropiadas. Estos modos de realización del procedimiento de la invención se utilizan muy particularmente para efectuar los análisis citológicos de partículas biológicas extraídas a partir de los tejidos mucosos, por raspado.

Muy particularmente, el dispositivo de la invención permite recuperar los micro-fragmentos tisulares y celulares con fines para sus análisis histológicos. Este aspecto del dispositivo es particularmente útil, teniendo en cuenta el desarrollo creciente actual de las técnicas de extracción por punción de órganos o también de raspado o cepillado de los tejidos según unas técnicas que utilizan el guiado por endoscopia asistida por unos sistemas de obtención de

imágenes médicas. En efecto, este tipo de extracción que es actualmente practicado de manera creciente permite la obtención de material de extracción denominado "mixto", también designado "cito-biopsia". Se trata de un material biológico compuesto que comprende al mismo tiempo unas células enteras y unos microfragmentos tisulares.

5 Con el objetivo de optimizar aún mejor la realización de análisis citológicos con un dispositivo para capturar unas partículas biológicas tal como se define en la presente descripción, se ha elaborado también una plataforma multi-ensayos que comprende una pluralidad de dispositivos según la invención, siendo dicha plataforma multi-ensayos diseñada para realizar simultáneamente una pluralidad de preparaciones citológicas a partir de muestras biológicas inicial.

10 En referencia a la figura 10, que es un corte transversal vertical de una vista parcial de una plataforma multi-ensayos de la invención, dicha plataforma comprende una pluralidad de dispositivos para capturar las partículas biológicas que son ordenadas de manera determinada sobre la superficie de dicha plataforma. En la figura 10, se representa una serie de tres dispositivos de la invención que se disponen en línea en la plataforma multi-ensayos.

15 En algunos modos de realización de una plataforma multi-ensayos de la invención, dicha plataforma multi-ensayos comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas que se ordenan en línea. En estos modos de realización, la plataforma multi-ensayos comprende ventajosamente un número de dispositivos para capturar unas partículas biológicas al menos igual a 2 y como máximo igual a 100.

20 Al menos igual a 2 abarca al menos igual a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. Como máximo igual a 100 abarca como máximo igual a 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 24, 23, 22, 21 o 20. En estos modos de realización de la plataforma multi-ensayos, dicha plataforma se presenta en forma de una pinza que comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas que se ordenan entre sí según un eje lineal único.

25 En algunos otros modos de realización de una plataforma multi-ensayos, la pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas se ordenan al mismo tiempo según una pluralidad de líneas paralelas entre sí, y una pluralidad de columnas paralelas entre sí y perpendiculares a las líneas. Cada línea y cada columna comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas. Cuando el número de dispositivos de la invención en cada línea es idéntico al número de dispositivos en cada columna, la plataforma multi-ensayos puede ser de forma cuadrada. En estos modos de realización de la plataforma multi-ensayos, cada línea o cada columna comprende ventajosamente un número de dispositivos para capturar unas partículas biológicas al menos igual a 2 y como máximo igual a 100.

35 Como se comprende fácilmente, se incluye en la presente invención cualquier otro tipo de disposición ordenada entre sí de los dispositivos para captura de las partículas biológicas en una plataforma multi-ensayos de la invención.

40 En el modo de realización de una plataforma multi-ensayos representado en la figura 10, los dispositivos para capturar unas partículas biológicas están todos incluidos en una estructura de tipo monobloque. En este modo de realización, la pared de un primer tubo (101) y la pared de un segundo tubo (101) situado cerca del primer tubo están unidas entre sí por la superficie superior de la plataforma. En este modo de realización, (a) la pared de un primer tubo (101), (b) la pared de un segundo tubo (101) situado cerca del primer tubo, y (b) la superficie de la plataforma que une las dos paredes, forman una superficie externa continua, lo que materializa la estructura de tipo monobloque de dicha plataforma. En este modo de realización en forma de monobloque, la estructura de la plataforma multi-ensayos incluye las paredes de cada uno de los tubos (101) incluidos en ésta, se puede realizar por simple moldeo de un material polímero tal como un polietileno, un poliestireno o un polipropileno, según unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia. En la base de cada uno de los tubos (101), se monta después una membrana filtrante (102). Después, cada uno de los tubos (101) se equipa de un bloque (103) de material absorbente, previamente al colocar un pistón (104).

50 En otras formas de realización de la plataforma multi-ensayos de la invención, la estructura de la plataforma se presenta en forma de una bandeja en la que se ha realizado una pluralidad de rebajes de manera ordenada, estando cada rebaje destinado a recibir un dispositivo para capturar unas partículas biológicas, en su forma de realización general descrita en detalle más arriba en la presente descripción. El número y la disposición espacial de los rebajes en la estructura de la plataforma multi-ensayos abarca las posibilidades descritas anteriormente para la disposición espacial de los tubos (101) incluidos en la plataforma de tipo monobloque.

60 Como se ha representado en la figura 10, cada dispositivo para capturar unas partículas biológicas incluidas en la plataforma multi-ensayos está destinado a introducirse en un recipiente que contiene una muestra biológica a ensayar. En la práctica, es necesario que la disposición de los recipientes sea compatible con la disposición de los dispositivos incluidos en la plataforma multi-ensayos. A fin de satisfacer esta obligación técnica, los recipientes que contienen las muestras biológicas a ensayar están dispuestos ventajosamente de antemano en una gradilla que permite una disposición de dichos recipientes que sea compatible con la disposición de los dispositivos dentro de la plataforma multi-ensayos.

65

La disposición de los receptáculos para recipientes de muestra, en la gradilla, es "compatible" con la disposición de los dispositivos incluidos en la plataforma multi-ensayos, cuando cada uno de dichos dispositivos contenidos en la plataforma puede ser introducido en cada uno de los recipientes dispuestos en dicha gradilla. Por supuesto, la plataforma multi-ensayos puede comprender un número de dispositivos para capturar unas partículas biológicas superior al número de recipientes efectivamente dispuestos en la gradilla. En esta situación, se puede realizar un análisis citológico de la totalidad de las muestras contenidas en dichos recipientes, aunque no se utilice la totalidad de los dispositivos contenidos en la plataforma multi-ensayos.

De manera óptima, se disponen tantos dispositivos para capturar unas partículas biológicas en la plataforma multi-ensayos como recipientes sobre la gradilla correspondiente.

Por otro lado, se utiliza la plataforma multi-ensayos de la invención según las mismas técnicas que las utilizadas para un dispositivo para capturar unas partículas biológicas, que ya se han detallado anteriormente en la presente descripción.

Así, la presente invención se refiere también a una plataforma multi-ensayos que comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas tales como se definen en la presente descripción.

Preferiblemente, dicha plataforma multi-ensayos se presenta en forma de una estructura monobloque.

La presente invención se refiere también a un sistema adecuado para la captura de las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido, comprendiendo dicho sistema la combinación de dos elementos:

- un primer elemento que consiste en una plataforma multi-ensayos tal como se ha definido anteriormente, que comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas dispuestos, en dicha plataforma, según una disposición determinada, y

- una gradilla destinada a recibir unos recipientes para muestras biológicas, pudiendo dichos recipientes estar dispuestos, en dicha gradilla, según una disposición compatible con la disposición de los dispositivos en dicha plataforma multi-ensayos.

La presente invención se refiere también a un procedimiento adecuado para la realización de una preparación citológica a partir de un medio líquido que contiene unas partículas biológicas en suspensión, que comprende las etapas siguientes:

a) colocar al menos una parte de la pluralidad de dispositivos (101) para capturar unas partículas biológicas contenidas en una plataforma multi-ensayos tal como se ha definido anteriormente en un recipiente, o una pluralidad de recipientes, que contienen cada uno un medio líquido en el que unas partículas biológicas están en suspensión,

b) mantener el o los dispositivos en dicho o dichos recipientes durante un tiempo suficiente para capturar al menos una parte de las partículas biológicas contenidas en el medio líquido sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) de cada uno de los dispositivos (101),

c) realizar una translación de la plataforma multi-ensayos a fin de retirar el o los dispositivos de dicho recipiente o de dichos recipientes correspondientes, y

d) recuperar al menos una parte de las partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante de cada uno de los dispositivos contenidos en la plataforma multi-ensayos que se ha colocado en un recipiente.

La realización del procedimiento anterior es por otro lado idéntica a la del procedimiento en el que se utiliza un único dispositivo para capturar unas partículas biológicas. Los detalles de esta realización son por lo tanto descritos por otro lado anteriormente en la presente descripción, en relación con el procedimiento de realización de un único dispositivo para capturar unas partículas biológicas.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo adecuado para la captura de las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido y adecuado para la preparación de las muestras biológicas para análisis citológico, que comprende:
- 5 - un tubo (101) que comprende un primer y un segundo extremos,
- estando el primer extremo de dicho tubo cerrado por la superficie de una membrana filtrante (102) inmovilizada por encolado sobre la sección de las paredes de dicho tubo,
- 10 - un pistón (104) que comprende una varilla (107) unida a un medio de apoyo (108), deslizando dicha varilla según un eje paralelo a las paredes del tubo (101), desplazándose dicho pistón libremente según el eje vertical del tubo (101), y no estando los bordes del medio de apoyo (108) del pistón (104) en contacto permanente con la superficie de la pared interna del tubo (101),
- 15 - un bloque (103) de material absorbente hidrófilo colocado en el interior del tubo (101), intercalado entre (i) la superficie interna de la membrana filtrante (102) y (ii) el medio de apoyo (108) del pistón (104), teniendo dicho material absorbente hidrófilo la propiedad de hincharse cuando se pone en contacto con un medio líquido acuoso.
- 20 2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que el bloque (103) consiste en un bloque de viscosa comprimida.
3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que la membrana filtrante posee un tamaño de poro que va de 1 μm a 25 μm .
- 25 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el segundo extremo de dicho tubo se cierra con un tapón (105) que comprende un orificio central (106).
5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que un disco (110) se fija sobre la varilla (107), determinándose el diámetro de dicho disco (110) con el fin de permitir el deslizamiento de la varilla (107) según un eje paralelo a las paredes del tubo (101).
- 30 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho tubo (101) comprende dos secciones que forman una superficie externa continua, respectivamente:
- 35 - una primera sección S1 de tipo cilíndrico, cuyo extremo consiste en el primer extremo de dicho tubo que se cierra por la superficie de una membrana filtrante (102), y cuyo otro extremo forma una superficie externa continua con la segunda sección, y
- 40 - una segunda sección S2 de tipo troncocónico, cuyo extremo de menor diámetro forma una superficie externa continua con dicha primera sección cilíndrica, y cuyo extremo de mayor diámetro consiste en el segundo extremo del tubo (101).
7. Dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado por que el extremo de mayor diámetro de la sección S2 del tubo (101) comprende un reborde (111) anular plano perpendicular a los bordes de la sección S1 del tubo (101).
- 45 8. Procedimiento adecuado para la captura de las partículas biológicas en suspensión en un medio líquido que comprende las etapas siguientes:
- 50 a) colocar un dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 7, en un recipiente que contiene un medio líquido en el que unas partículas biológicas están en suspensión,
- b) mantener el dispositivo en dicho recipiente durante un tiempo suficiente para capturar al menos una parte de las partículas biológicas contenidas en el medio líquido sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) del dispositivo (101).
- 55 9. Procedimiento según la reivindicación 8, el cual es además adecuado para la realización de una preparación citológica a partir de un medio líquido que contiene unas partículas biológicas en suspensión, que comprende las etapas adicionales siguientes:
- 60 c) retirar el dispositivo de dicho recipiente, y
- d) recuperar al menos una parte de las partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante del dispositivo.
- 65 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que, en la etapa d), se ejerce una presión sobre el bloque (103) por acción sobre el pistón (104), a fin de generar un flujo de líquido que va desde el interior del

dispositivo (101) hacia el exterior, provocando dicho flujo de líquido la retirada de las partículas biológicas inicialmente retenidas sobre la membrana filtrante.

5 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado por que en la etapa d), se transfiere al menos una parte de las partículas biológicas de la membrana filtrante del dispositivo hacia la superficie de un soporte de análisis citológico, por puesta en contacto de dicha membrana filtrante con la superficie de dicho soporte de análisis citológico.

10 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que el procedimiento comprende la etapa adicional siguiente:

e) realizar una coloración de las partículas biológicas transferidas sobre la superficie de dicho soporte de análisis citológico.

15 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado por que en la etapa d) se transfiere al menos una parte de las partículas de la membrana filtrante del dispositivo hacia un contenedor, para obtener una preparación citológica en forma de una suspensión concentrada de células.

20 14. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que en la etapa d), se recupera al menos una parte de las partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante por raspado de dicha membrana filtrante.

15. Plataforma multi-ensayos que comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas tales como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 7.

25 16. Sistema adecuado para la captura de partículas biológicas en suspensión en un medio líquido, comprendiendo dicho sistema la combinación de dos elementos:

30 - un primer elemento que consiste en una plataforma multi-ensayos según la reivindicación 15, que comprende una pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas dispuestas, en dicha plataforma, según una disposición determinada, y

35 - una gradilla destinada a recibir unos recipientes para muestras biológicas, pudiendo dichos recipientes disponerse, en dicha gradilla, según una disposición compatible con la disposición de los dispositivos en dicha plataforma multi-ensayos.

17. Procedimiento adecuado para la realización de una preparación citológica a partir de un medio líquido que contiene unas partículas biológicas en suspensión, que comprende las etapas siguientes:

40 a) colocar al menos una parte de la pluralidad de dispositivos para capturar unas partículas biológicas contenidas en una plataforma multi-ensayos tal como se define en la reivindicación 15, en un recipiente, o una pluralidad de recipientes, que contienen cada uno un medio líquido en el que unas partículas biológicas están en suspensión,

45 b) mantener el o los dispositivos en dicho o dichos recipientes durante un tiempo suficiente para capturar al menos una parte de las partículas biológicas contenidas en el medio líquido sobre la superficie externa de la membrana filtrante (102) de cada uno de los dispositivos (101),

50 c) realizar una translación de la plataforma multi-ensayos a fin de retirar el o los dispositivos de dicho recipiente o de dichos recipientes correspondientes, y d) recuperar al menos una parte de las partículas biológicas retenidas sobre la membrana filtrante de cada uno de los dispositivos contenidos en la plataforma multi-ensayos que se han colocado en un recipiente.

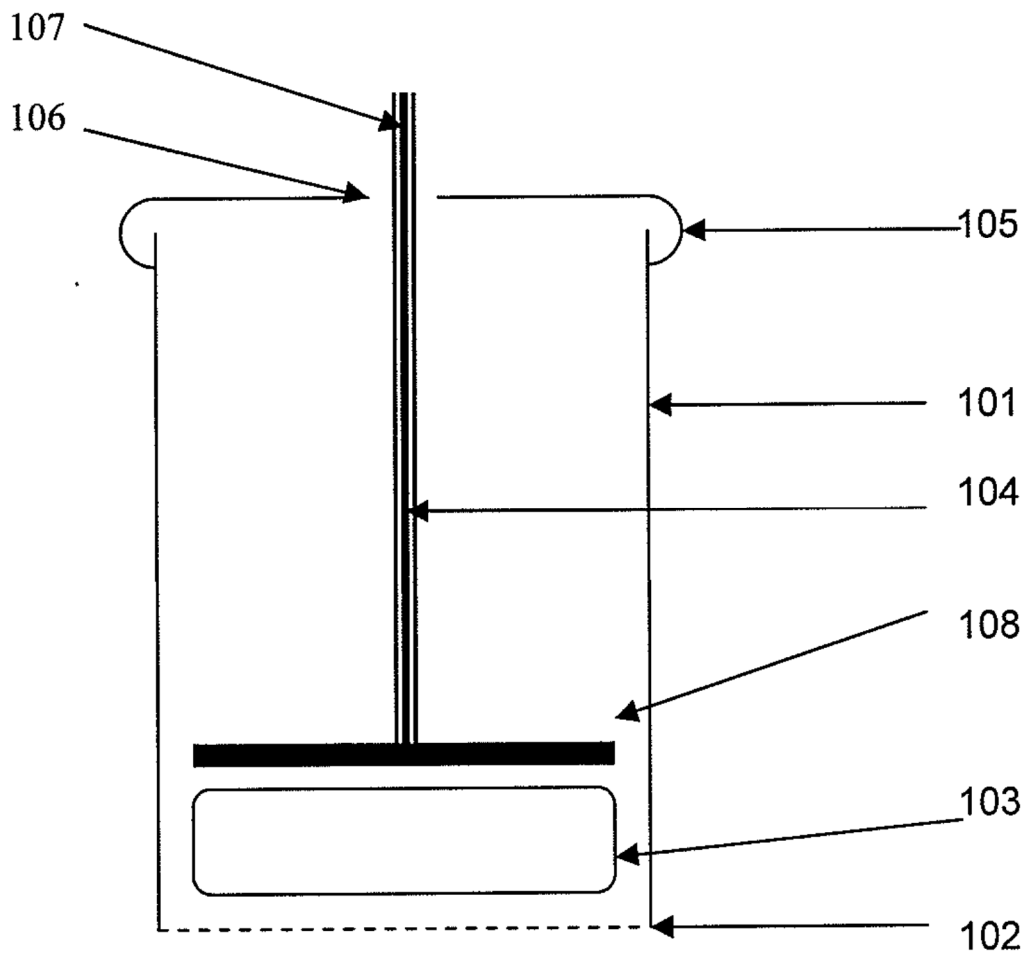


Figura 1

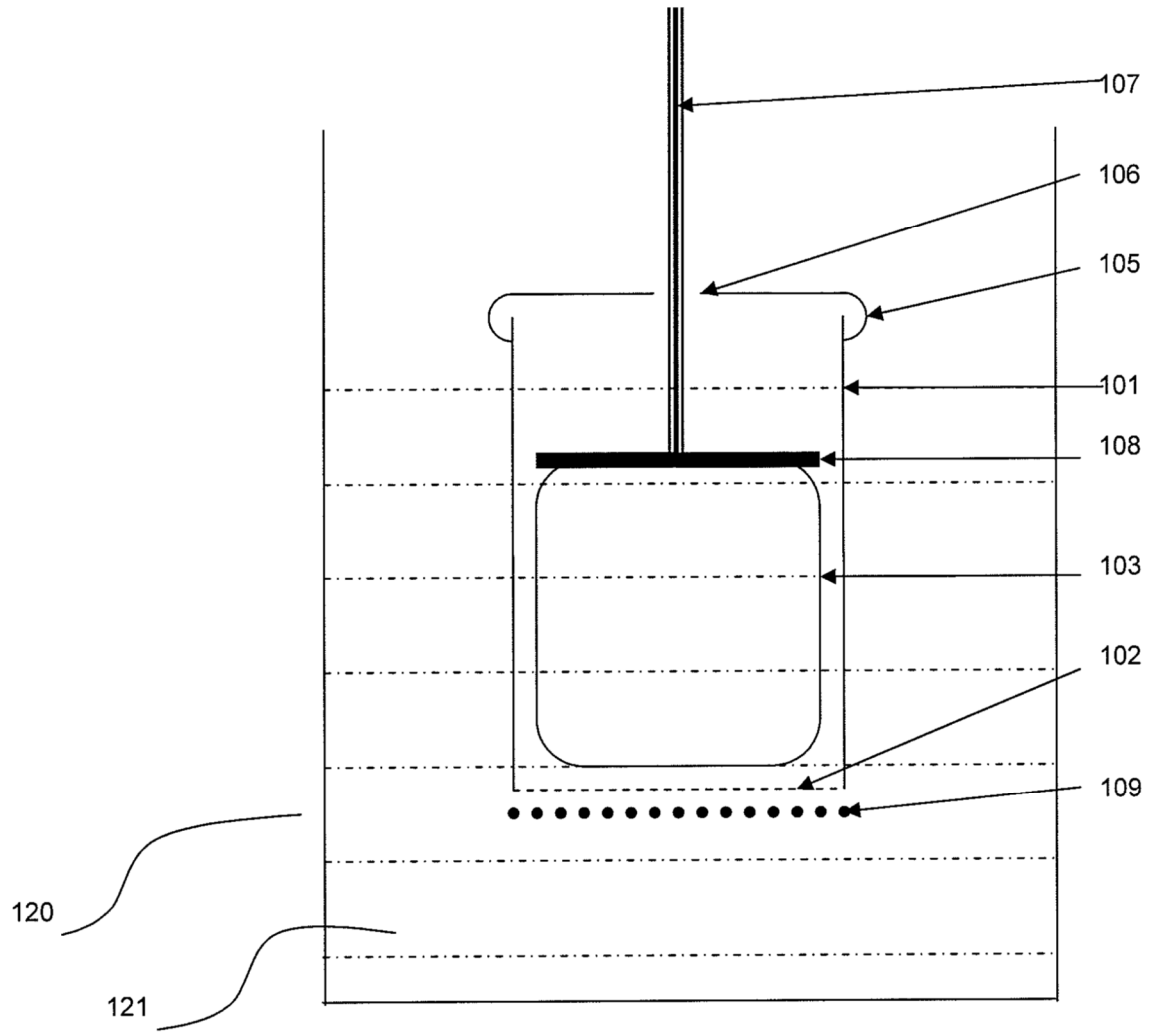


Figura 2

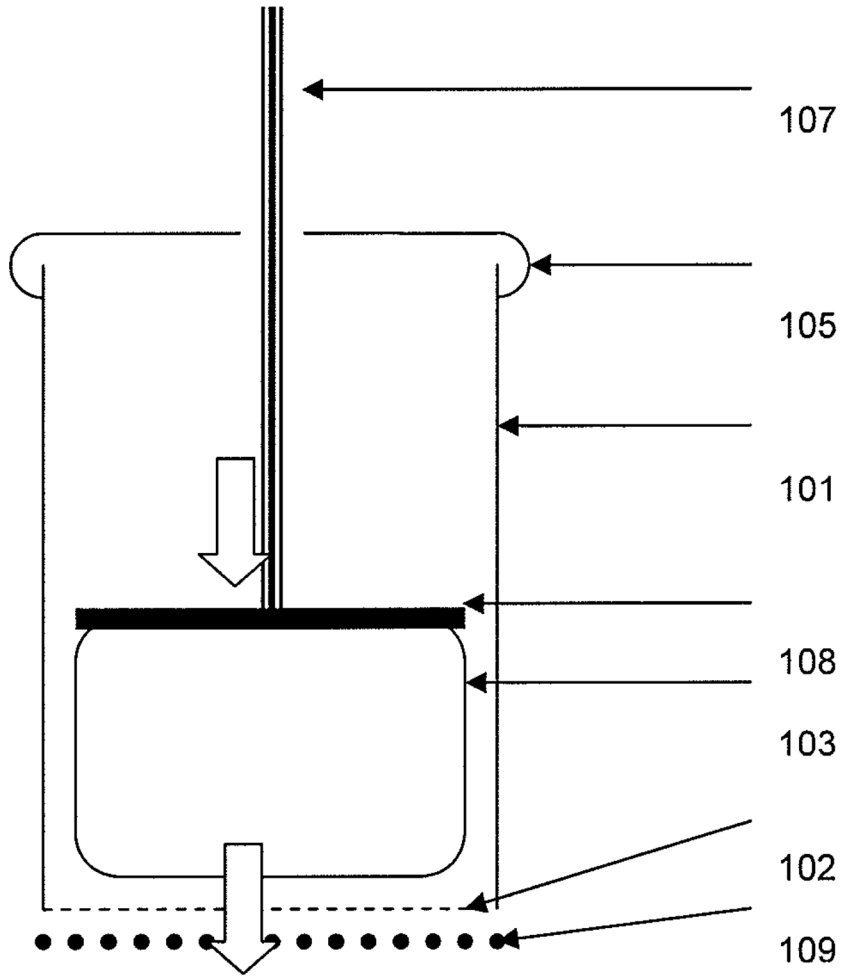


Figura 3

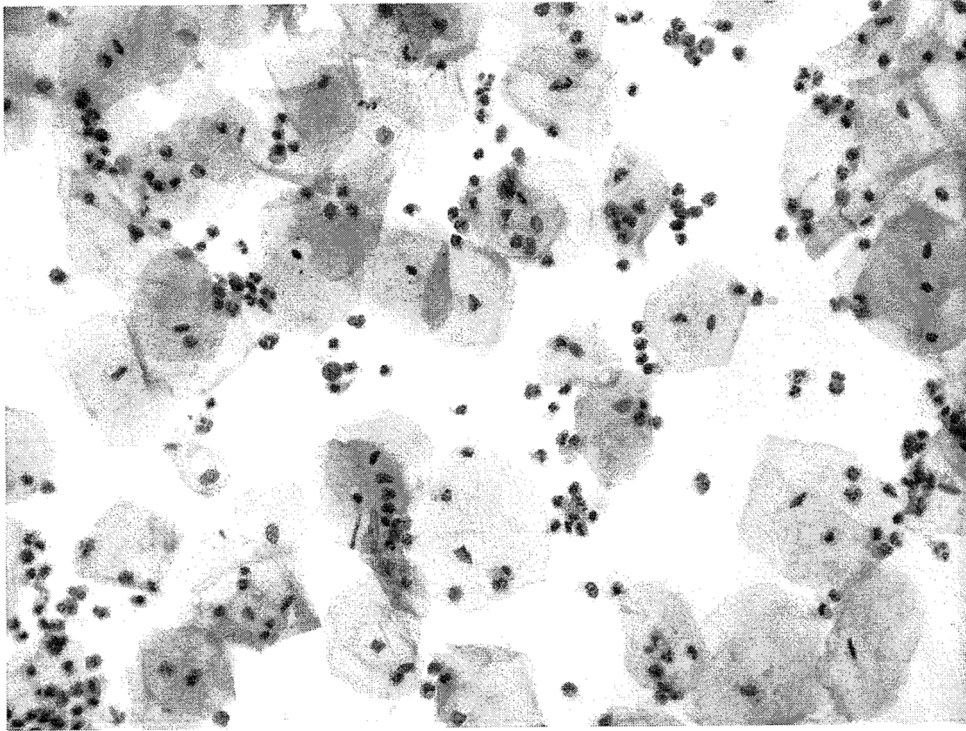


Figura 4A

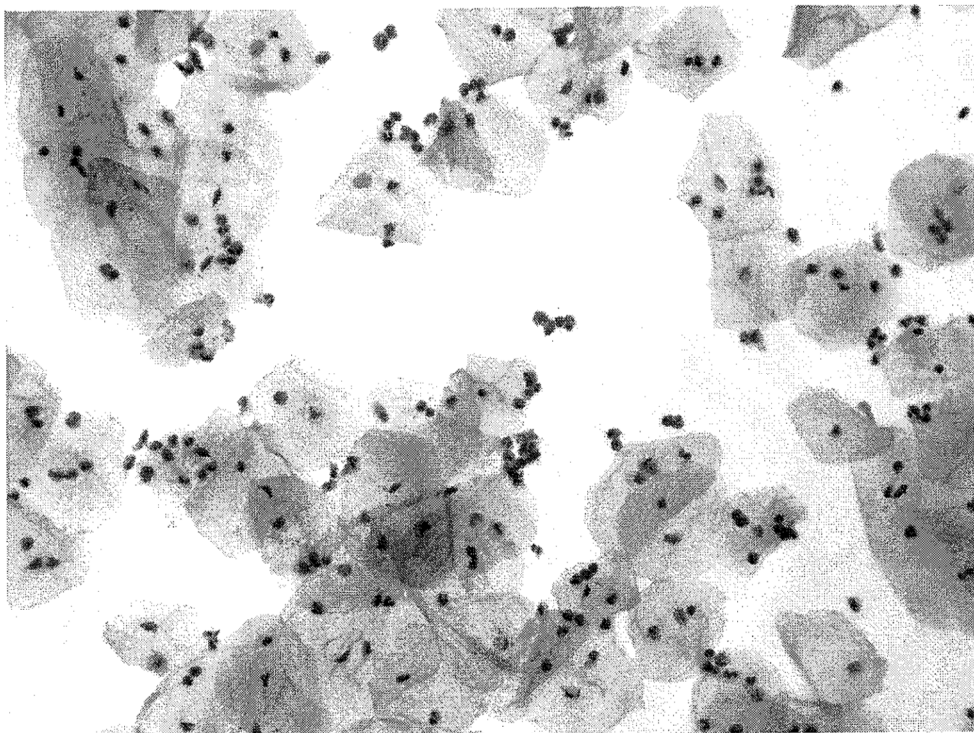


Figura 4B

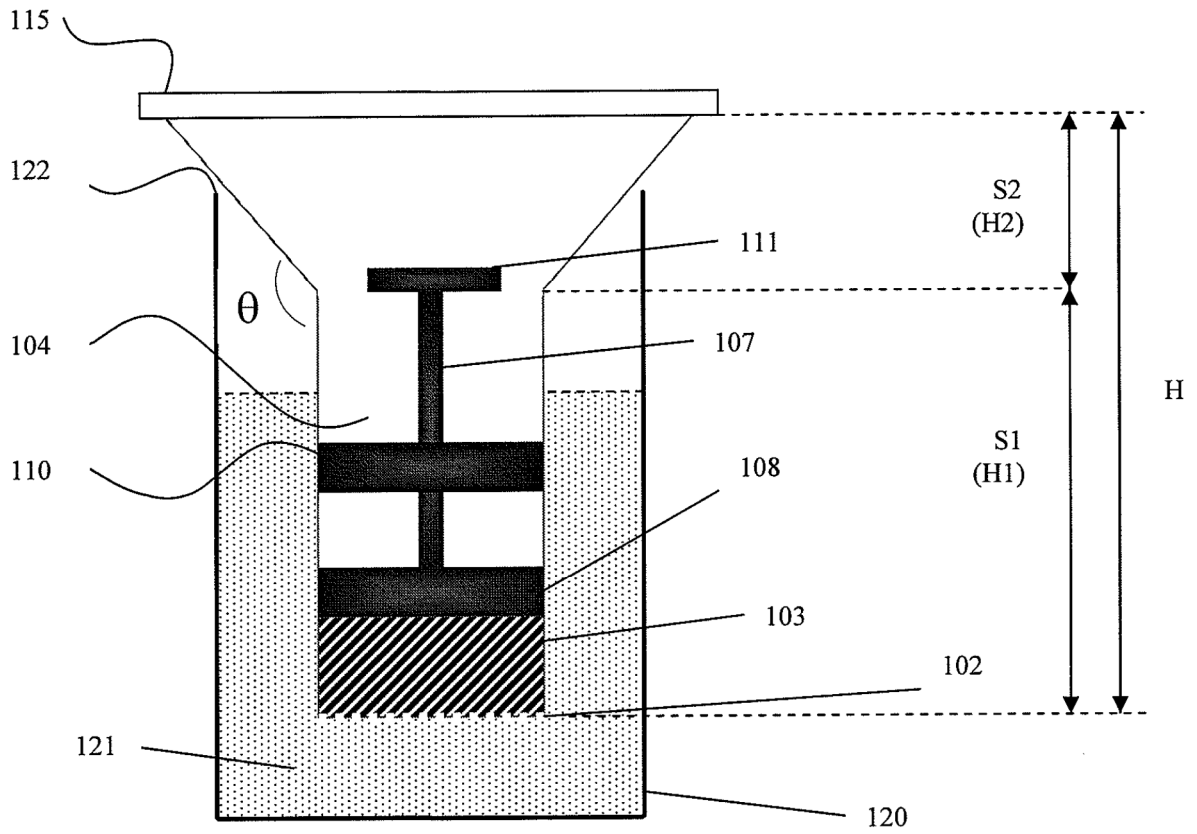


Figura 5

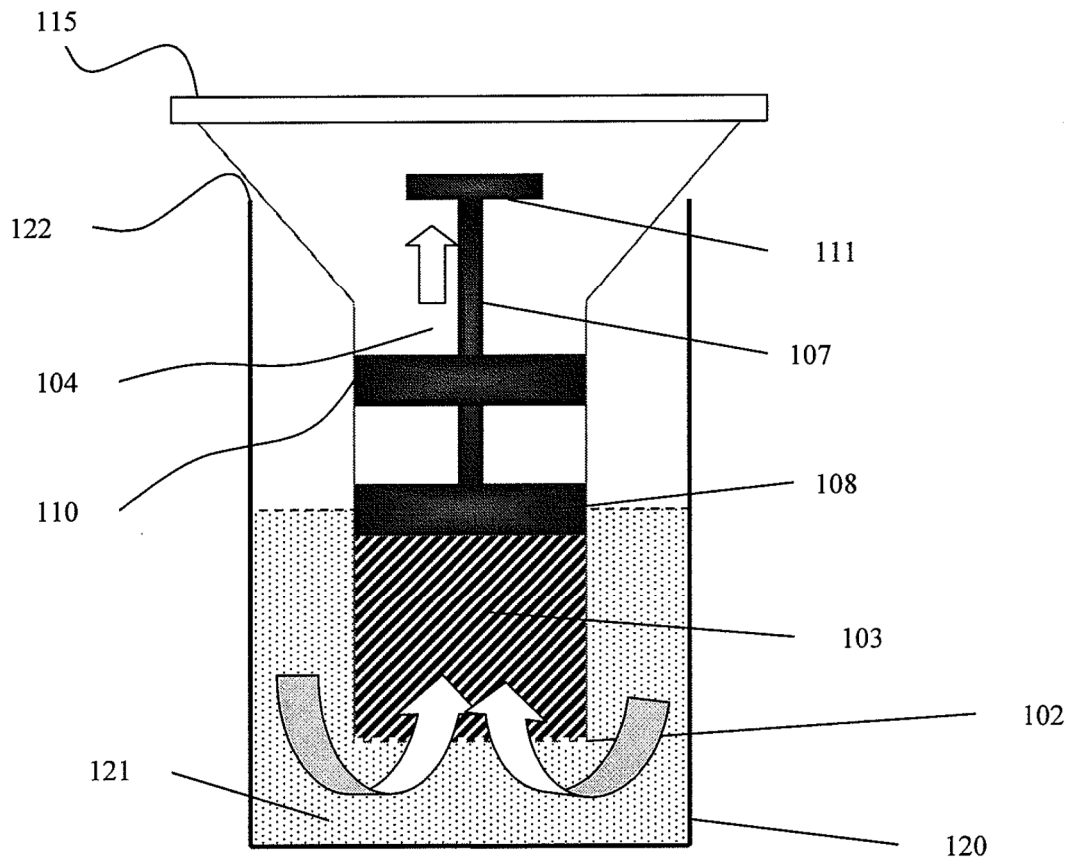


Figura 6

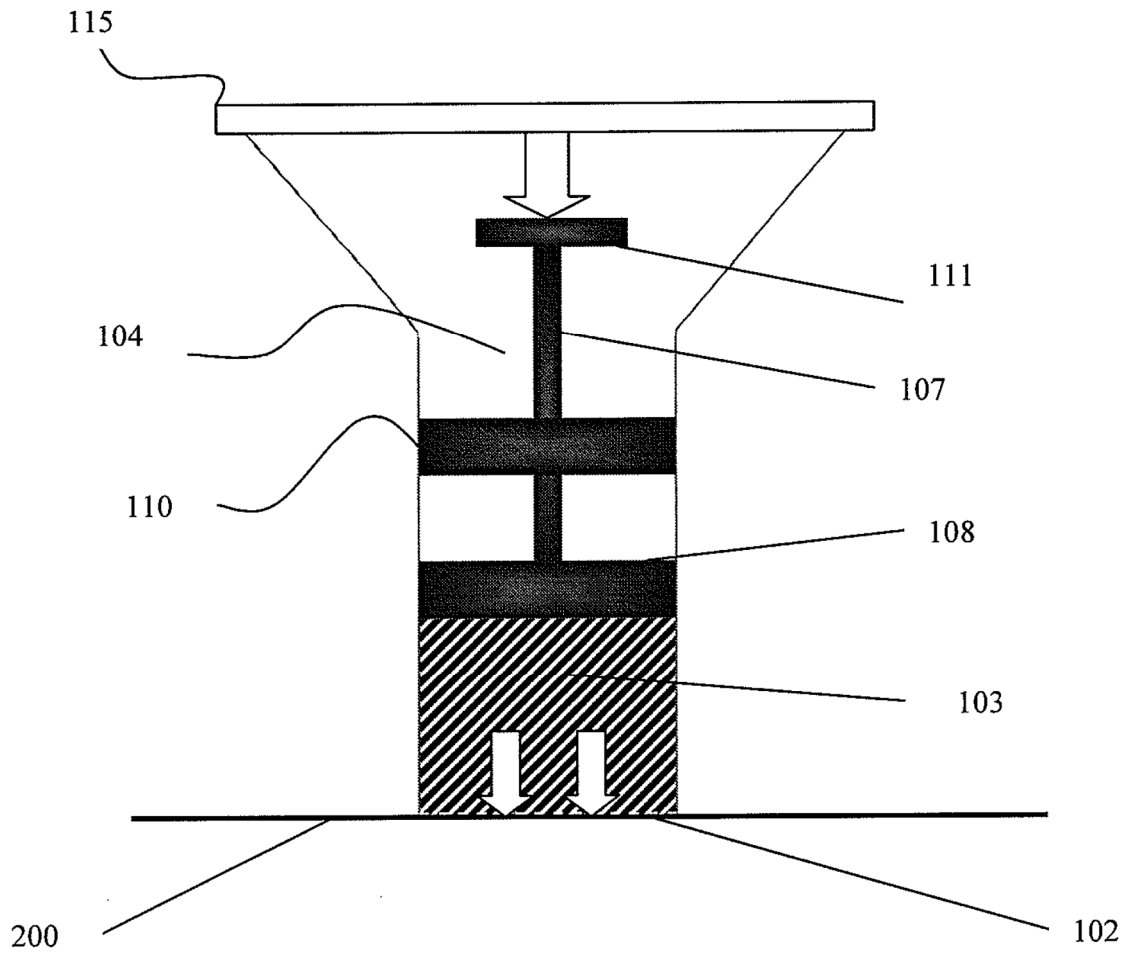
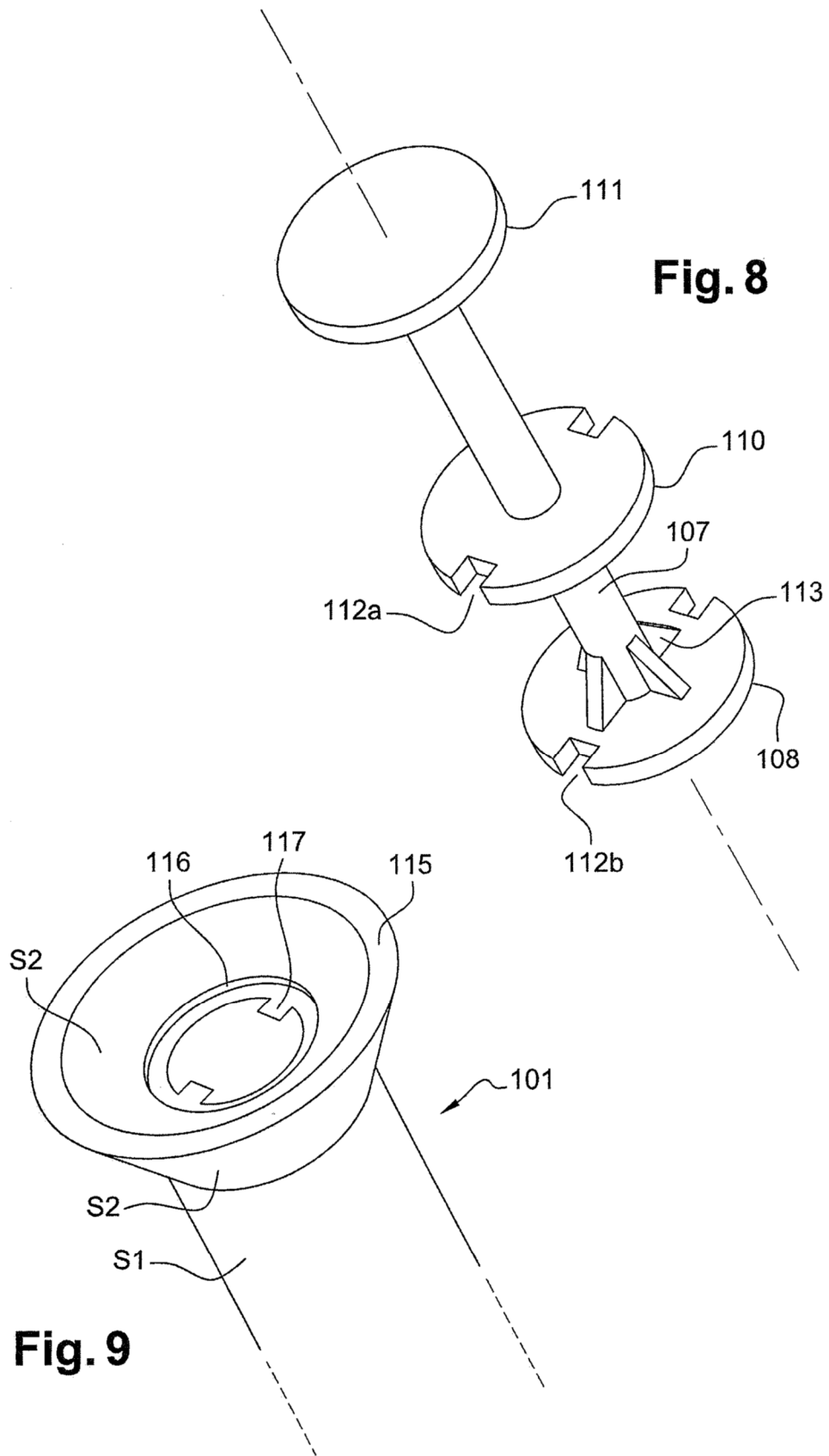


Figura 7



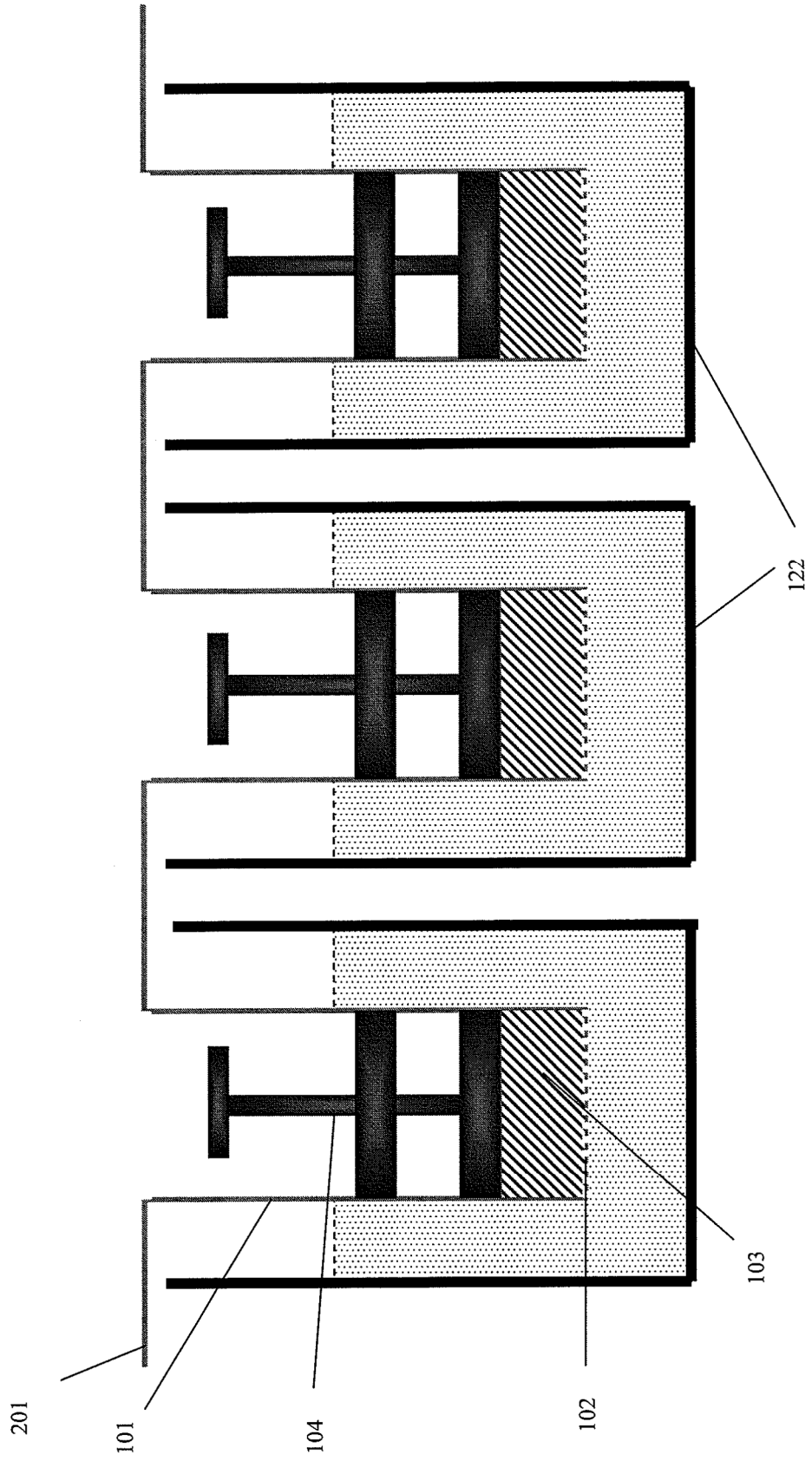


Figura 10