

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 983**

51 Int. Cl.:

A61L 2/28 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014 PCT/EP2014/003240**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15096885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014 E 14809764 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 3086816**

54 Título: **Unidad de preparación de muestras y dispositivo de preparación de muestras**

30 Prioridad:

23.12.2013 EP 13290327

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

07.03.2018

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BAUMSTUMMLER, ANNE;
PRESSEL, MARIE;
LABORDE, SANDRA;
LEHMANN, DAVID y
WAICHE, GAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 657 983 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

Unidad de preparación de muestras y dispositivo de preparación de muestras

5 La presente invención se refiere a una unidad de preparación de muestras y a un dispositivo de preparación de muestras, preferentemente destinados ambos a pruebas de esterilidad o carga biológica. La patente US 4215198 divulga una unidad de filtración-incubación para probar la esterilidad de líquidos filtrables, que puede cerrarse herméticamente usando medios internos.

10 En la patente US-A-4036698, se describe un método anterior y un aparato de pruebas de esterilidad de soluciones tales como soluciones antibióticas para determinar la presencia de microorganismos. El aparato comprende un envase formado como un cilindro de material transparente provisto de dos puertos en un extremo y, en cada puerto, un tapón de sellado extraíble. Uno de los puertos incluye un filtro microporoso hidrófobo, sustentado en un miembro de apoyo. Un miembro de base donde está ubicado un tercer puerto también provisto de un tapón de sellado extraíble, cierra un extremo opuesto del envase. En el método de pruebas de esterilidad que emplea este aparato, se hace fluir la solución a probar a través del cilindro que tiene un filtro de membrana microporosa, el cual cuele los microorganismos de la solución y los concentra en el filtro microporoso. De allí en más, el cilindro se enjuaga con una solución estéril, seguido del llenado con un apropiado medio de cultivo de crecimiento, ventilándose el filtro durante este paso, a través de un orificio de ventilación que cuenta con un filtro hidrófobo para impedir la entrada de bacterias. La presencia de microorganismos en la solución original a probar se determina por observación visual de la turbiedad de la solución de crecimiento después de un apropiado período de incubación a temperatura adecuada. Cuando se prueba más de un microorganismo, se hacen fluir partes alícuotas de la solución de prueba en cilindros de plástico idénticos. Se prevé la construcción de cilindros descartables y suficientemente económicos para desecharlos después de cada prueba.

25 Este aparato y método asociado tienen desventajas en el sentido de que la preparación del sistema es relativamente compleja pues requiere la conexión externa de numerosos componentes (recipientes, bombas, válvulas, etc.) por medio de múltiples segmentos de entubado. Asimismo, debido a los diversos pasos de preparación manual es alto el riesgo de errores de manipulación y por ello considerable el costo de la parte de trabajo manual y mano de obra. Si todos los elementos del sistema deben descartarse después de usarlos, resultan elevados el volumen y la masa de desechos, lo cual se vuelve cada vez más problemático desde el punto de vista ecológico y económico. Este sistema no puede automatizarse, y el aparato en forma de envase voluminoso y poco práctico de manipular, en especial durante la incubación e identificación subsiguiente.

30 En la técnica, se conocen recursos que superan algunos de los aspectos precedentemente mencionados, pero ninguno de esos sistemas ha logrado todavía un nivel satisfactorio de eficacia y automatización.

Es un objetivo de la invención proporcionar una unidad de preparación de muestras y dispositivo de preparación de muestras que sean mejores, en particular para las pruebas de esterilidad o carga biológica.

35 Por consiguiente, la invención provee una unidad de preparación de muestras, preferentemente para pruebas de esterilidad, tal como se define en la reivindicación 1 y un dispositivo de preparación de muestras, tal como se define en la reivindicación 14.

Las formas de realización preferidas de la unidad de preparación de muestras y del dispositivo de preparación de muestras se definen en las reivindicaciones dependientes.

40 La provisión de la parte móvil en el cuerpo de alojamiento y su función para interrumpir/establecer selectivamente la transferencia de fluido entre uno o ambos de los al menos dos puertos del cuerpo de alojamiento y dicha cámara de membrana facilita la manipulación de la unidad de preparación de muestras porque los puertos simplemente pueden cerrarse o abrirse mediante el movimiento relativo de la parte móvil respecto del cuerpo de alojamiento. Además, vuelve superflua la provisión de una cantidad de abrazaderas, válvulas y tapones de sellado externos y separados del sistema de preparación de muestras donde se usa, porque la mayoría de esas funciones ya están integradas en la unidad de preparación de muestras autocontenida. Asimismo, se reduce considerablemente el riesgo de contaminación de la muestra en la cámara de membrana y por ello el resultado de detección positiva falsa, porque la parte móvil cierra herméticamente los volúmenes internos de la cámara de membrana a la atmósfera y evita así el riesgo de contaminación externa.

50 La parte móvil y el cuerpo de alojamiento son giratorios uno respecto del otro. La parte móvil tiene la forma de miembro de anillo giratorio alrededor de al menos parte de la periferia del cuerpo de alojamiento. La operación rotativa de la parte móvil, en forma de miembro de anillo, reduce la huella de la unidad porque puede ser concéntrica respecto de la parte de alojamiento y guiarse en una hendidura de la periferia. Además, la operación es relativamente fácil e intuitiva.

5 Cada uno de los al menos dos puertos puede servir de entrada o salida. Así puede crearse un flujo de fluido a través de la unidad en cualquier dirección a través de los al menos dos puertos. Preferentemente, el fluido de la muestra puede cargarse de la corriente arriba de entrada de la membrana a la cámara y a través la membrana que debe colocarse en el soporte de membrana, de manera que se retengan del lado superior de la membrana los microorganismos presentes en la muestra. Preferentemente puede proporcionarse un puerto adicional conectado al cuerpo de alojamiento, por ejemplo en la periferia o en la parte de la tapa, para establecer una transferencia de fluido entre dicho puerto adicional y la cámara de membrana. Ese puerto adicional puede utilizarse para agregar medios de cultivo destinados al crecimiento celular o medios de cultivo y un indicador de crecimiento celular y rápida detección de las células en la cámara de membrana. Puede abrirse un canal que admita la transferencia de fluido del puerto adicional a la cámara de membrana, en una posición por encima o por debajo de la membrana que debe colocarse sobre el soporte.

15 Se proporciona una estructura de sellado entre la parte móvil y el cuerpo de alojamiento, dispuesta para impedir que el fluido escape de la cámara de membrana al exterior a través de al menos un puerto, preferentemente a través de cualquiera de los dos o más puertos, cuando la parte móvil está en una primera posición, y admitir el flujo selectivo entre el al menos un puerto o los que se hayan seleccionado de los puertos y la cámara de membrana cuando la parte móvil está en una segunda u otra posición. De ese modo, el puerto o los puertos pueden cerrarse simplemente moviendo la parte móvil, es decir haciendo girar el miembro de anillo, de manera que la unidad quede completa y herméticamente cerrada respecto del ambiente y se manipule con seguridad sin peligro de contaminación.

20 En una forma de realización particularmente preferida, algunos o todos los puertos se disponen y forman para admitir la separación o desconexión selectiva de un entubado externo y/o interrupción de un entubado externo conectado al respectivo o los respectivos puertos en distintas posiciones de la parte móvil. Esta variante además facilita la manipulación de la unidad y todo el proceso de usarla en la preparación de muestras ya que el movimiento de la parte móvil, es decir la rotación del miembro de anillo, no sólo sella el o los puertos al ambiente, sino que también desconecta, al mismo tiempo o secuencialmente, cualquier parte de entubado conectado a ellos. Puede usarse la movilidad definida del miembro de anillo, por ejemplo, proporcionando una característica de acoplamiento con el miembro móvil, es decir en forma de desnivel o ranura guía, que opera conjuntamente con una característica de acoplamiento coincidente del entubado externo, es decir un reborde u otra saliente adecuada, para impartir una fuerza en el entubado externo en posición móvil diferente y efectuar la desconexión.

30 El soporte de membrana puede comprender una instalación de canal de drenaje, preferentemente en forma de espiral o laberinto o sinuosidad o bien, un soporte poroso en una cavidad, preferentemente una cavidad fritada, donde al menos uno de los puertos se comunica con el volumen de la instalación o cavidad de canal de drenaje que de ese modo es una parte de la cámara de membrana. Esas estructuras aportan un soporte uniforme a la membrana destinado a limitar considerablemente la deformación de la membrana y la tensión mecánica inducida por la presión de filtrado del fluido de la muestra. En la eventual situación de agregarse medios de cultivo a través del puerto ubicado debajo de la membrana, esas estructuras actúan como un depósito que hace disponibles los medios de crecimiento para toda la membrana o para al menos una parte sustancial de la misma, de manera que toda la superficie de drenaje pueda saturarse con el medio nutriente. La cantidad de medios adaptados para que se contengan debajo de la membrana en caso de proporcionarse la cavidad en combinación con el soporte poroso impide el efecto potencial de deshidratación durante la incubación de la unidad de preparación de muestras y admite la alimentación bacteriana continua desde la instalación o cavidad de canal de drenaje a través de los poros de la membrana.

35 Preferentemente la parte de la tapa es al menos en parte completamente transparente para que los medios de detección inspeccionen a través de ella de manera óptica y/o física una membrana colocada sobre el soporte. De ese modo puede efectuarse directa y rápidamente (mediante el ojo humano o sistemas ópticos y detección e imágenes/patrones) la detección visual del crecimiento bacteriano (por ejemplo turbiedad, enumeración de colonias, fluorescencia, bioluminiscencia, propiedad colorimétrica, propiedad espectrofotométrica, etc.) en la cámara de membrana sin abrir la unidad de preparación de muestras y anular la esterilidad. Como opción, la posibilidad de abrir la parte de tapa extrayéndola del cuerpo de alojamiento admitiría el fácil acceso a la cámara de membrana a los efectos de un proceso de identificación adicional.

40 Preferentemente, puede proporcionarse un orificio de ventilación que brinde comunicación entre el exterior y el primer volumen de la cámara de membrana y se selle mediante una membrana permeable a gases en la periferia del cuerpo de alojamiento o en la parte de la tapa. La ventilación puede disponerse de manera que se comunique selectivamente con la cámara de membrana, de nuevo preferentemente instalando la parte móvil de manera que pueda cerrar el orificio de ventilación en una o varias de sus posiciones móviles.

45 La unidad de preparación de muestras preferentemente se forma con una característica de acoplamiento en la parte de la tapa y/o la parte inferior del cuerpo de alojamiento, es decir en la incubadora, de manera que puedan apilarse una sobre otra múltiples unidades de preparación de muestras y se impida el movimiento lateral en especial una vez que se ha extraído el entubado externo y se han sellado las unidades. Esa característica también admite la fijación y orientación posicional durante la manipulación mecánica automatizada de las unidades de preparación de muestras, es decir durante la inspección visual.

5 La presente invención también proporciona específicamente un dispositivo de preparación de muestras, preferentemente para pruebas de esterilidad, que comprende al menos dos unidades de preparación de muestras la invención, integradas a través de una parte de conexión divisible formada entre los respectivos cuerpos de alojamiento o partes de tapa y separables en una sección de separación preformada en la parte de conexión. La integración de las dos unidades de procesamiento de muestras con la parte de conexión reduce la cantidad de elementos requeridos para armar un sistema de preparación de muestras y, de ese modo, acelera considerablemente el proceso de pruebas de esterilidad. También aumenta la confiabilidad de la preparación de muestras en el sentido de que reduce la cantidad de pasos y así de errores posibles del lado de un operador para armar el sistema y llevar a cabo los diversos pasos que se describen más adelante con mayor detalle en esta solicitud y disminuye la cantidad de incidentes en que podría perjudicarse la esterilidad del sistema.

10 La integración de múltiples unidades en un dispositivo brinda la posibilidad de dividir entre ellas en partes iguales el fluido de la muestra. Una vez cargadas las unidades del dispositivo con la muestra a probar, las unidades se sellan operando la parte móvil después del llenado con los medios de cultivo apropiados, y se separan una de otra de manera que puedan apilarse individualmente entre sí, reduciendo el espacio requerido durante la manipulación y el procesamiento subsiguientes.

15 Cada una de las unidades de preparación de muestras puede estar provista de una etiqueta, por ejemplo en forma de código de barras, matriz de datos, código QR o etiqueta RFID, preferentemente en las respectivas partes de conexión retenidas en las respectivas unidades después de la separación, a fin de admitir el almacenamiento de los datos relacionados con cada unidad respectiva y así facilitar el rastreo de muestras. El dispositivo de preparación de muestras precedentemente descrito puede distribuirse en un paquete, en condición preesterilizada, que incluya el entubado externo montado en los respectivos puertos.

20 Esos y otros aspectos resultarán evidentes a parte de la descripción de las formas de realización preferidas que se exponen más adelante, en conexión con las figuras anexas. En éstas:

25 La FIGURA 1 es una vista en perspectiva de una unidad de preparación de muestras de acuerdo con una forma de realización de la invención;

La FIGURA 2 es una vista de sección transversal de la forma de realización de la FIGURA 1;

La FIGURA 3 es un diagrama de una secuencia de pasos que comprenden la separación del entubado seguida por el sellado de la unidad de preparación de muestras de la presente invención;

La FIGURA 4 es una vista de sección transversal de dos variantes de introducción de medios de cultivo en la unidad;

30 La FIGURA 5 es una vista en perspectiva agrandada de la unidad de preparación de muestras de la FIGURA 1 para explicar la característica de la parte móvil, es decir para desconectar un entubado externo;

La FIGURA 6 es una vista en perspectiva de un dispositivo de preparación de muestras de la invención con dos unidades de preparación de muestras integradas;

35 La FIGURA 7 es una vista en perspectiva de un dispositivo de preparación de muestras de la invención de acuerdo con otra forma de realización con dos unidades de preparación de muestras integradas;

Las FIGURAS 8A-8N muestran los pasos típicos de un procedimiento de pruebas de esterilidad que usa la unidad de preparación de muestras de la presente invención, en una representación esquemática de una forma de realización; y

40 Las FIGURAS 9A-9F muestran los pasos típicos de un procedimiento de pruebas de esterilidad que usa la unidad de preparación de muestras de la presente invención, en una representación esquemática de otra forma de realización.

45 La unidad de preparación de muestras 1 de acuerdo con una primera forma de realización de la presente invención se muestra en las FIGURAS 1 A 3. La unidad de preparación de muestras 1 comprende un cuerpo de alojamiento 2 que define un soporte de membrana 10 para sustentar una membrana 8. La membrana 8 está integrada en la unidad de preparación de muestras y colocada sobre el soporte 10. El cuerpo de alojamiento 2 incluye al menos dos puertos 4, 5 adaptados para servir de entrada y/o salida del fluido de la unidad. El cuerpo de alojamiento 2 también comprende una parte de tapa 3 que, junto con el cuerpo de alojamiento 2, define una cámara de membrana 12 (correspondiente a 12a y 12b) y la sella al ambiente cuando los puertos se cierran del modo descrito más adelante. Si se desea acceso directo a la cámara de membrana 12 y el lado superior de la membrana 8 sobre el soporte 10, podría desprenderse la parte de tapa 3 del cuerpo de alojamiento 2, por ejemplo mediante una conexión roscada. También son posibles conexiones liberables alternativas de tipo bayoneta o de tipo fricción.

50

El cuerpo de alojamiento 2 tiene una forma global de copa cilíndrica con una pared inferior 2c, sobre la que se forma el soporte de membrana 10, y una pared periférica cilíndrica 2a que rodea la cámara de membrana 12. Una parte inferior del cuerpo de alojamiento 2 se forma con un collarín periférico 2b que sobresale hacia abajo del borde exterior de la pared inferior y más allá de un puerto 5. La pared periférica 2b sirve principalmente de soporte a la unidad y como protección del puerto. No tiene que ser necesariamente una pared cerrada continua, sino que puede estar formada por segmentos o vigas murales o salientes discontinuas ubicadas alrededor de la periferia de la parte de base, siempre que cumplan la función precedente. Se provee la parte de tapa 3 para cerrar la parte superior del cuerpo de alojamiento 2 y así también de la cámara de membrana 12.

El cuerpo de alojamiento 2 de la unidad de preparación de muestras 1 está provisto de al menos un puerto de entrada 4 y al menos un puerto de salida 5. Los puertos de entrada y salida pueden proporcionarse de manera selectiva y usarse según los pasos de proceso a efectuar. El puerto de entrada 4 y el puerto de salida 5 se abren a un primer volumen 12a de la cámara de membrana 12 corriente arriba o por encima de la membrana 8 y a un segundo volumen 12b de la cámara de membrana 12 por debajo o corriente abajo de la membrana 8. El segundo volumen 12b de la cámara de membrana 12 está formado por el volumen de los canales en espiral o en forma de laberinto de la instalación de canal de drenaje 9 o una cavidad debajo de una placa de soporte porosa que se describe más adelante. En la unidad de preparación de muestras 1, de acuerdo con la primera forma de realización, uno de los puertos, el 4, típicamente la entrada de la unidad, se halla en la pared periférica 2a, y el otro puerto 5, típicamente la salida de la unidad, en la pared inferior 2c. La pared inferior 2c se inclina hacia abajo en dirección al puerto central 5 para dirigir el fluido recogido corriente debajo de una membrana 8 colocada en el soporte 10, hacia el puerto. Se forma en la pared periférica 2a del cuerpo de alojamiento, un orificio de ventilación 13 que provee comunicación de gases entre el exterior y el primer volumen 12a de la cámara de membrana 12, tal como se muestra en la FIGURA 2. El orificio de ventilación se sella mediante una membrana permeable a gases 15. La ventilación, como alternativa, puede instalarse en la parte de tapa 3.

En la forma de realización de la unidad de preparación de muestras mostrada en las FIGURAS 1 y 2, el soporte de membrana 10 incluye una estructura de drenaje 9 con un patrón de nervaduras o salientes convexas que definen los canales de drenaje distribuidos sustancialmente sobre toda la superficie del soporte. Esos canales pueden formarse en espiral o cualquier otro diseño de laberinto o sinuosidad, tal como en principio se conoce en la técnica. Ese aspecto proporciona el efecto de que un medio líquido introducido en el primer volumen 12a de la cámara de membrana 12 a través del puerto de entrada 4 corriente arriba de la membrana 8 se distribuya uniformemente o se recoja por debajo de la membrana colocada sobre el soporte y sea guiado hacia el puerto de salida 5 en el centro de la pared inferior.

En una forma de realización alternativa (que no se muestra), el soporte de la membrana puede estar formado por una placa porosa, es decir tener la forma de un soporte fritado y una cavidad ubicada directamente debajo de la placa de soporte porosa. La pared periférica 2a y la pared inferior 2c con el soporte de membrana 10 y el collarín 2b pueden formarse de manera integral. Sin embargo, la pared inferior 2c con el soporte de membrana 10 y el collarín 2b puede formarse integralmente como una parte de base conectada a la pared periférica 2a que se forma como una parte separada. La conexión se hace permanente (por pegamento o soldadura u otras conexiones que no pueden separarse sin destruir el dispositivo).

La parte de tapa 3 de la unidad de preparación de muestras 1 tal como se muestra en las formas de realización se hace al menos en parte y preferentemente por completo de un material transparente para los medios de detección que inspeccionan de manera óptica y/o física una membrana 8 colocada sobre el soporte de 10 y/o el líquido encerrado en el primer volumen 12a de la cámara de membrana 12 durante los últimos pasos de lectura descritos del proceso de pruebas de esterilidad, por ejemplo. La lectura puede efectuarse mediante el ojo desnudo o sistemas de detección óptica como cámaras y análisis de imágenes digitales o bien cualquier sensor adecuado. No se requiere que toda la parte de tapa 3 esté hecha de un material transparente, pero es útil que sea al menos parcialmente transparente para los medios de detección.

La forma de la parte de tapa 3 y de la pared periférica 2a puede ser tal que los medios de detección puedan minimizar según se requiera una distancia entre la porción transparente opuesta al soporte de membrana y la membrana colocada sobre el soporte. El tratamiento de la parte de tapa o material de ventana y la superficie opcional puede seleccionarse para evitar cualquier perturbación de la señal de detección (por ejemplo, asegurando baja fluorescencia de material, baja luminiscencia, muy alta transparencia, ninguna formación de vapor por cambio de temperatura, ningún efecto de difracción).

La unidad de preparación de muestras 1 de la invención está provista de una parte móvil 7 que es de una estructura que admite la apertura y sellado selectivos de al menos un puerto (típicamente el de entrada), preferentemente de todos los puertos, mediante un movimiento relativo con respecto al cuerpo de alojamiento 2. En la primera forma de realización mostrada en las FIGURAS 1 a 3, la parte móvil tiene forma de miembro de anillo 7 giratorio alrededor de al menos parte de la periferia del cuerpo de alojamiento 2. La parte móvil incluye una estructura de sellado instalada para impedir que el fluido escape de la cámara de membrana 12 al exterior a través de al menos el puerto de entrada 4, preferentemente a través de los puertos de entrada y salida 4, 5 cuando la parte móvil 7 está en una primera posición específica, de manera que el interior de la unidad quede herméticamente cerrado al ambiente y se admita el flujo

selectivo entre el puerto de entrada 4 y la cámara de membrana 12 y al exterior a través del puerto de salida 5 cuando la parte móvil 7 está en una segunda posición específica.

Pueden brindarse posiciones móviles adicionales si se proporcionan más puertos, de manera que los mismos se abran y cierren.

- 5 Una estructura particularmente ventajosa de la parte móvil 7 de la unidad de preparación de muestras 1, es aquella en que algunos o todos los puertos 4, 5 está dispuestos y formados para permitir la separación o desconexión selectiva del entubado externo 16 y/o la interrupción del entubado externo 16 conectado al puerto 4 en distintas posiciones móviles de la parte móvil 7 antes de llegar a la posición en que los puertos quedan completamente cerrados (es decir, el flujo de fluido se interrumpe del todo). Para lograr que la parte móvil 7 (es decir, el miembro de anillo) incluya, tal como se muestra en las FIGURAS 3 y 5, una característica de acoplamiento 7a (aquí en forma de desnivel) diseñada para operar conjuntamente con una característica de acoplamiento 16a del entubado externo 16 (aquí en forma de reborde o brida periférica) para impartir una fuerza en el entubado externo por medio de la brida cuando ésta se monta en la posición giratoria distinta que empuja el entubado externo fuera del puerto y efectúa la desconexión. La rotación adicional del miembro de anillo cierra la abertura del puerto, tal como se muestra en la FIGURA 3 y sella el volumen interno de la unidad al ambiente. El entubado externo puede conectarse al puerto por medio de un medio de encaje 15 que se inserta en un extremo en la abertura del puerto y se provee en el extremo opuesto con un conector luer o de tubo en una unión de tubos extraíbles. El miembro conector 19 también está provisto de la característica de acoplamiento 16a, de manera que puede utilizarse cualquier tipo de entubado en combinación con la unidad de la invención.
- 20 Aunque no se muestra en la figura, la unidad de preparación de muestras puede estar formada con una característica de acoplamiento, por ejemplo en forma de saliente o aro periférico, sea continuo o en forma de múltiples salientes distribuidas alrededor de la circunferencia de la parte de tapa y dispuestas de manera que puedan apilarse múltiples unidades de preparación de muestras del mismo tipo una sobre otra e impedirse el movimiento lateral. Preferentemente el collarín periférico 2b o las salientes discontinuas en las partes de base operan conjuntamente con la característica de acoplamiento en el lado superior de la parte de tapa, de manera que las múltiples unidades de preparación de muestras pueden apilarse tal como están o dadas vuelta.
- 25

El material y composición de la membrana 8 colocada sobre el soporte 10 pueden elegirse de acuerdo con la finalidad de las pruebas previstas y/o la muestra a probar. Con frecuencia se usa una membrana microporosa en las pruebas de esterilidad y carga biológica, que es el campo de aplicación más preferido de la presente invención.

- 30 En la unidad de preparación de muestras de la invención, una vez introducido un fluido de muestra en la cámara de membrana a través de al menos dos puertos y tras recogerse en la membrana los microorganismos, para promover el crecimiento de éstos se inyecta un medio de cultivo en la membrana o en el primer volumen 12a de la cámara de membrana 12 o el segundo volumen 12b de la cámara de membrana 12 a través de un respectivo puerto de los al menos dos puertos antes de cerrar herméticamente la unidad en los puertos del modo descrito precedentemente. En una forma de realización mostrada en la FIGURA 4, un puerto adicional (tercero) 6 para establecer una transferencia de fluido del exterior de la unidad en la cámara de membrana 12 puede proporcionarse con tal finalidad y conectarse al cuerpo de alojamiento. El puerto adicional 6 puede instalarse en la pared periférica 2a, en la parte de tapa 3 o en la parte de base. Independientemente de la ubicación del puerto en el cuerpo de alojamiento, puede proveerse un canal que admite la transferencia de fluido del puerto adicional 6 a la cámara de membrana 12, a los efectos de abrirlo en una posición por encima o por debajo de la membrana 8 colocada sobre el soporte 10. El puerto adicional puede proporcionarse de manera que la parte móvil 7 lo abra/cierre en distintas posiciones móviles. Incluso puede instalarse en el tercer puerto la característica de desconexión forzada ya descrita en conexión con el primer puerto 4.
- 35
- 40

- La representación de la FIGURA 4 también explica cómo pueden disponerse el segundo o un tercer puerto en la periferia exterior de la parte de base y proveerlos de un canal que los comunique con la abertura central u otra en el volumen por debajo del soporte de membrana. En ese caso, el miembro de anillo puede expandirse fácilmente con una estructura de sellado que admite la abertura/cierre del segundo puerto en la periferia exterior, como en el caso del primer puerto descrito precedentemente. Además, en el segundo o tercer puerto puede proporcionarse la característica de desconexión forzada ya descrita en conexión con el primer puerto 4.
- 45

- La invención también se refiere a un dispositivo de preparación de muestras, tal como se muestra en las formas de realización ejemplificativas de las FIGURAS 6 y 7, que comprenden dos o más unidades de preparación de muestras de acuerdo con la invención. Las unidades de preparación de muestras del dispositivo tienen todas la misma estructura y están integradas mediante una parte de conexión 21 formada entre los respectivos cuerpos de alojamiento 2 o partes de tapa 3 además de ser separables por medio de una conexión divisible 20, preferentemente en forma de una sección de separación preformada en la parte de conexión 21. La parte de conexión 21 puede estar integralmente formada con los cuerpos de alojamiento o como un portaequipo separado con aberturas de recepción y retención de las unidades individuales.
- 50
- 55

- 5 Para admitir el rastreo e identificación las unidades de preparación de muestras pueden estar provistas de etiquetas de identificación únicas 22, preferentemente en la respectiva parte de conexión 21, que permitan almacenar los datos relacionados con la unidad respectiva, es decir en forma de código de barras, matriz de datos, etiqueta RFID, código QR etc., que puedan leerse con exploración manual o con un escáner integrado en cualquier instrumento del proceso. Ese aspecto admite un registro y rastreo fáciles de las muestras procesadas y los consumibles, medios, fluidos de enjuague y la asociación con una prueba particular.
- 10 Tal como se muestra en la FIGURA 7 cada unidad de preparación de muestras puede estar provista de una ampolla preensamblada y prellenada 23 que contiene un medio de cultivo. La ampolla puede estar previamente conectada a un puerto 6 separado de la unidad y la parte móvil puede configurarse de manera que el puerto normalmente se cierre y abra en una posición móvil particular después de la desconexión del entubado externo del puerto de entrada y el cierre del mismo como ya se describió.
- 15 Para proporcionar esterilidad y eficacia el dispositivo de preparación de muestras ya descrito está preferentemente diseñado para ser descartable. Además, el dispositivo de preparación de muestras puede estar provisto del entubado externo para bombear el fluido de la muestra a través de la unidad preconectada a los respectivos puertos y con las ampollas prellenadas que contienen el medio de cultivo, que también están preconectadas a los respectivos puertos, a fin de formar un sistema de preparación de muestras preesterilizado y empaquetado como una unidad. En el punto de uso, el sistema puede sacarse del paquete y conectarse en las entradas y salidas con recipientes externos de fluido y bombas o muestras de cliente (ampollas, botellas, bolsas, etc.), preferentemente del modo descrito para llevar a cabo un típico procedimiento de pruebas de esterilidad (FIGURAS 8A a 8N).
- 20 Lo que sigue es una descripción de un típico proceso de preparación de muestras para pruebas de esterilidad que usa la unidad de la presente invención. El dispositivo que se usa en realidad tiene preferentemente dos o tres o incluso más unidades de procesamiento de muestras. En aras de la claridad, las ilustraciones de las FIGURAS 8A a 8J no muestran el dispositivo de preparación de muestras con las unidades vinculadas entre sí, como resulta preferido.,
- 25 Inicialmente, la parte móvil de las unidades de preparación de muestras se coloca en una posición predeterminada, donde los puertos de entrada y salida están en comunicación entre sí a través de la cámara de membrana por medio de la membrana y se cierra la ventilación estéril (FIGURA 8A).
- 30 El sistema se arma conectando el recipiente de muestra "S" al entubado unido a los puertos de entrada (FIGURA 8B). El fluido de la muestra se transfiere del recipiente a las unidades de preparación de muestras a través de una bomba de tipo peristáltico acoplada al entubado (FIGURA 8C). Si se requiere, este paso puede ir precedido de un paso de prehumectación y/o seguido de un paso de enjuague, ambos de los cuales emplean un fluido de enjuague.
- 35 Después, se acciona la parte móvil de la unidad de preparación de muestras que debe recibir un medio de crecimiento específico a una posición en que se cierra el puerto de salida y se abre la ventilación estéril y se desconecta el entubado del recipiente de muestra "S" (FIGURA 8D). El entubado unido al puerto de entrada se conecta después a un primer recipiente de medios de crecimiento "M1" y se cierra (por ejemplo, con una abrazadera) al entubado de entrada de la otra o las otras unidades de preparación de muestras (FIGURA 8E), de manera que los medios de crecimiento fluyen a la unidad de preparación de muestras elegida (FIGURA 8F). Se repite el mismo procedimiento para cada una de las restantes unidades de preparación de muestras que se llenan con otros medios de crecimiento apropiados, por ejemplo "M2" (FIGURAS 8G-H-I).
- 40 Después, un accionamiento adicional de la parte móvil de la unidad de preparación de muestras desconecta el entubado externo y sella los puertos relevantes (FIGURA 8J). Desde ese momento en adelante, se aísla el contenido de la unidad de preparación de muestras del ambiente externo. En este punto, se desecha todo el entubado. Pueden extraerse y separarse las unidades de preparación de muestras desconectando la conexión divisible que las mantiene unidas en el dispositivo de preparación de muestras (FIGURA 8K).
- 45 Las unidades de preparación de muestras separadas pueden agruparse en pilas de tipos relevantes de condiciones de incubación (FIGURA 8L) y colocarse en un aparato de incubadora a una temperatura adecuada (FIGURA 8M).
- 50 Cumplido el período de incubación, se sacan de la incubadora las unidades de preparación de muestras y se analizan en busca de un resultado, sea mediante observación de ojo desnudo o usando un sistema de detección (FIGURA 8N). Los resultados observados pueden asociarse de manera segura con la muestra original aprovechando ventajosamente las marcaciones de rastreo de la unidad de preparación de muestras (código de barras, matriz de datos, código QR, etiqueta RFID, etc.).
- En una segunda forma de realización (mostrada en las FIGURAS 9A a 9F), la ampolla de medios de crecimiento está preconectada a la unidad de preparación de muestras. En esta forma de realización, los primeros pasos (filtrado de muestras — FIGURAS 9A-B-C) son idénticos a los de la forma de realización anterior. Después del paso de filtrado, se acciona la parte móvil de la unidad de preparación de muestras parte móvil para desconectar el entubado externo

de entrada y sellar los correspondientes puertos de entrada y salida. Al mismo tiempo, se abre el puerto adicional en que está preensamblada una ampolla de medio de cultivo prellenada (FIGURA 9D). Después, el usuario transfiere los medios de cultivo a la cámara de membrana relevante, presionando la ampolla (FIGURA 9E). Cada ampolla contiene un medio de cultivo diferente específico de cada unidad de preparación de muestras.

- 5 Después, un accionamiento adicional de la parte móvil de la unidad de preparación de muestras desconecta la ampolla de medio de cultivo vacía y cierra el puerto adicional (FIGURA 9F). Desde ese momento en adelante, se aísla el contenido de la unidad de preparación de muestras del ambiente externo.

Los siguientes pasos son idénticos a los correspondientes de la primera forma de realización descrita precedentemente (FIGURAS 8K-L-M-N).

- 10 En caso de detección positiva, después de la incubación, las unidades de preparación de muestras pueden abrirse, si así se desea, extrayendo por completo la parte de tapa del cuerpo de alojamiento, es decir en un ambiente aséptico como una campana de flujo laminar o un aislador, para acceder al primer volumen de la cámara de membrana a los efectos de ulterior identificación. De ese modo pueden extraerse fácilmente los microorganismos de la unidad de preparación de muestras, sea en forma de colonias situadas en la superficie de la membrana o en suspensión en los medios de cultivo, es decir usando métodos y dispositivos microbiológicos comunes para su análisis adicional que incluye identificación. Las unidades de preparación de muestras después pueden descartarse también.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una unidad de preparación de muestras para pruebas de esterilidad, que comprende:

un cuerpo de alojamiento (2) que incluye al menos dos puertos (4,5,6) adaptados para servir como entrada y/o salida de fluido, un soporte de membrana (10) y una parte de tapa (3) provistos de manera que se define una cámara de membrana (12, 12a,12b) adyacente a dicho soporte de membrana (10);

donde uno de dichos al menos dos puertos (4,5,6) está instalado de manera que admite una transferencia de fluido a/de un primer volumen de dicha cámara de membrana (12,12a,12b) en una posición corriente arriba de una membrana (8) que debe colocarse sobre dicho soporte (10), y el otro de dichos puertos (4,5,6) está dispuesto para admitir la transferencia de fluido a/de un segundo volumen de dicha cámara de membrana (12,12a,12b) en una posición corriente debajo de una membrana (8) que debe colocarse sobre dicho soporte (10); y

una parte móvil (7) provista en dicho cuerpo de alojamiento (2) de manera que ambos son móviles, una respecto del otro, interrumpiendo/estableciendo selectivamente así la transferencia de fluido entre al menos uno de los al menos dos puertos (4,5,6) y dicha cámara de membrana (12);

caracterizada porque la parte móvil (7) tiene forma de miembro de anillo giratorio alrededor de al menos parte de la periferia del cuerpo de alojamiento (2).
2. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha parte móvil (7) y dicho cuerpo de alojamiento (2) son giratorios una respecto del otro.
3. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende un puerto adicional (6) conectado al cuerpo de alojamiento (2) para establecer una transferencia de fluido entre dicho puerto adicional (6) y dicha cámara de membrana (12).
4. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 3, donde se abre un canal que admite la transferencia de fluido de dicho puerto adicional (6) a dicha cámara de membrana (12, 12a,12b), en una posición por encima o por debajo de una membrana (8) que debe colocarse sobre el soporte (10).
5. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde se provee una estructura de sellado entre la parte móvil (7) y el cuerpo de alojamiento (2) y se instala para impedir que el fluido escape de dicha cámara de membrana (12,12a,12b) al exterior a través de dicho al menos un puerto, preferentemente a través de cualquiera de los puertos (4,5,6), cuando la parte móvil (7) está en una primera posición, y admitir el flujo selectivo entre dicho al menos un puerto o los puertos seleccionados y la cámara de membrana (12,12a,12b) cuando la parte móvil (7) está en una segunda posición o una posición adicional.
6. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el soporte de membrana (10) comprende una instalación de canal de drenaje (9), preferentemente en forma de espiral o laberinto o sinuosidad o bien de soporte poroso sobre una cavidad, preferentemente un soporte fritado, donde al menos uno de los puertos se comunica con el volumen de la instalación o cavidad de canal de drenaje.
7. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la parte de tapa (3) es al menos parcialmente transparente a los medios de detección para admitir la inspección óptica y/o física de una membrana (8) colocada sobre el soporte (10).
8. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la parte de tapa (3) es extraíble del cuerpo de alojamiento (2) o está acoplada de manera fija o formada integralmente con él.
9. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende un orificio de ventilación (13) para proporcionar una comunicación entre el exterior y el primer volumen de dicha cámara de membrana (12, 12a,12b) y sellarse mediante una membrana permeable a gases (15).
10. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 9, donde la parte móvil (7) está dispuesta para cerrar dicha ventilación (13) en al menos una de sus posiciones móviles.
11. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde algunos o todos los puertos (4,5,6) están instalados y formados para admitir la separación o desconexión selectiva de un entubado externo y/o la interrupción de un entubado externo conectado al o a los respectivos puertos (4,5,6) en distintas posiciones móviles de la parte móvil (7).

12. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 11, donde la parte móvil (7) incluye una característica de acoplamiento (7a) que opera conjuntamente con una característica de acoplamiento (16a) del entubado externo (16) para impartir en él una fuerza en la posición móvil distinta que efectúa la desconexión.
- 5 13. La unidad de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la parte superior de la parte de tapa (3) y/o la parte inferior del cuerpo de alojamiento (2) están formados de manera que admiten que se apilen múltiples unidades de preparación de muestras, una sobre otra.
- 10 14. Un dispositivo de preparación de muestras que comprende al menos dos unidades de preparación de muestras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 integradas por una parte de conexión (21) formada entre los respectivos cuerpos de alojamiento (2) o partes de tapa (3), y separables en una conexión divisible (20), preferentemente en forma de sección de separación preformada.
15. El dispositivo de preparación de muestras de acuerdo con la reivindicación 14, donde cada una de las unidades de preparación de muestras está provista de una etiqueta (22), preferentemente en la respectiva parte de conexión (21), que admite el almacenamiento de datos relacionados con la respectiva unidad.

FIG. 1

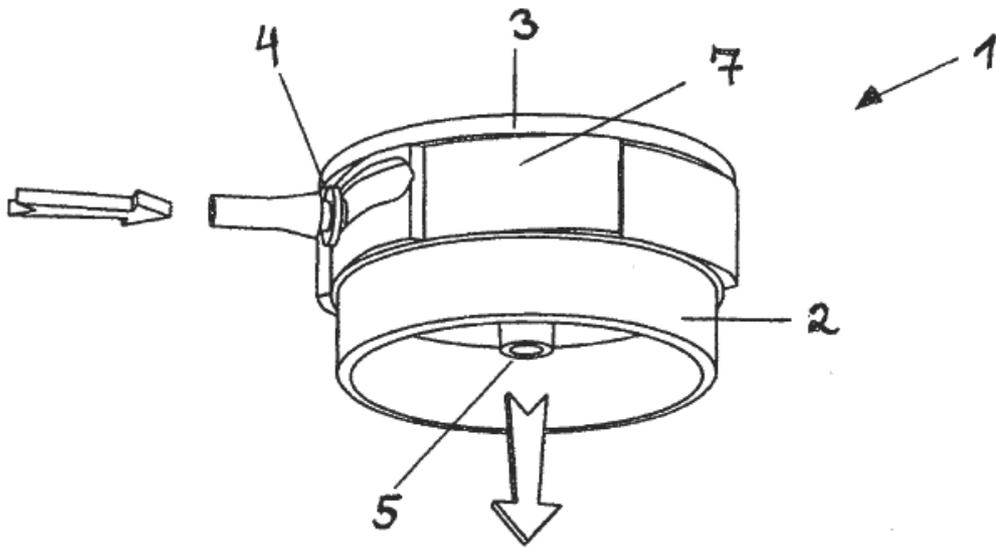


FIG. 2

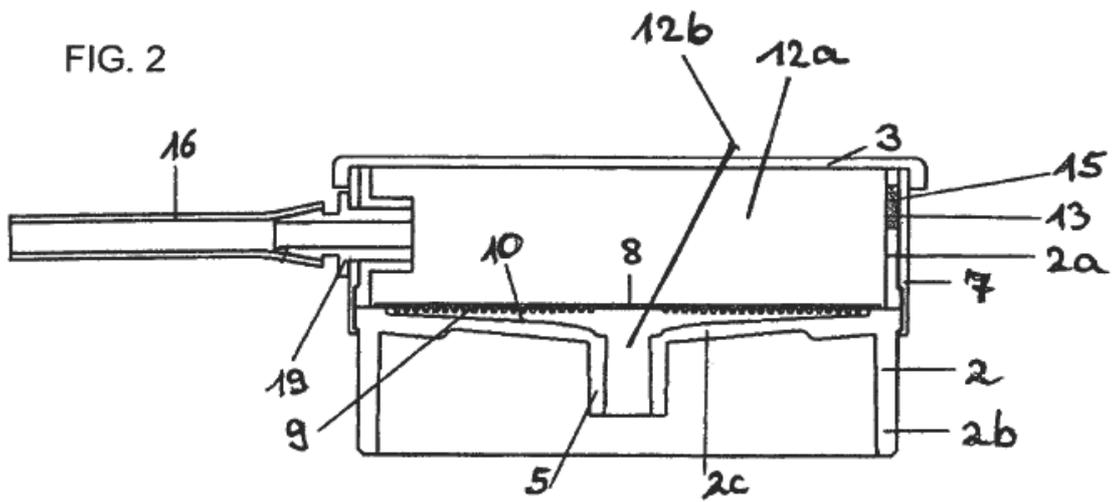


FIG. 3

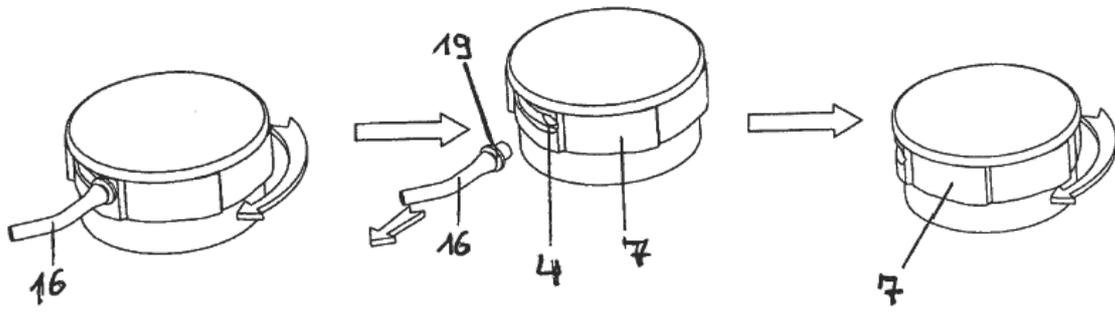


FIG. 4

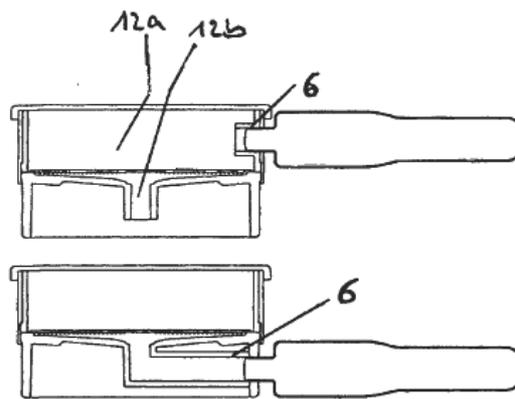


FIG. 5

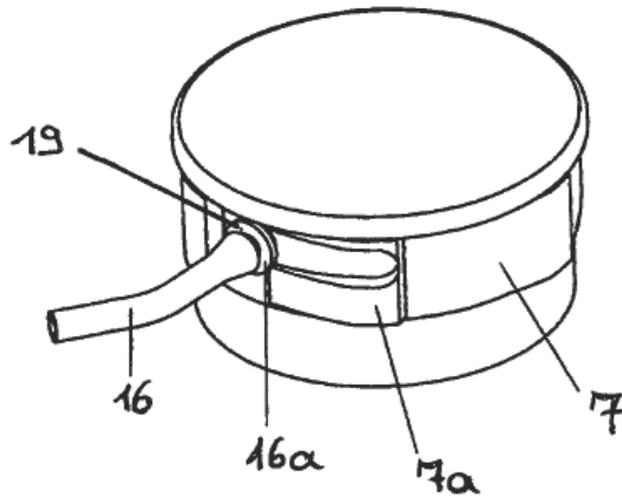


FIG. 6

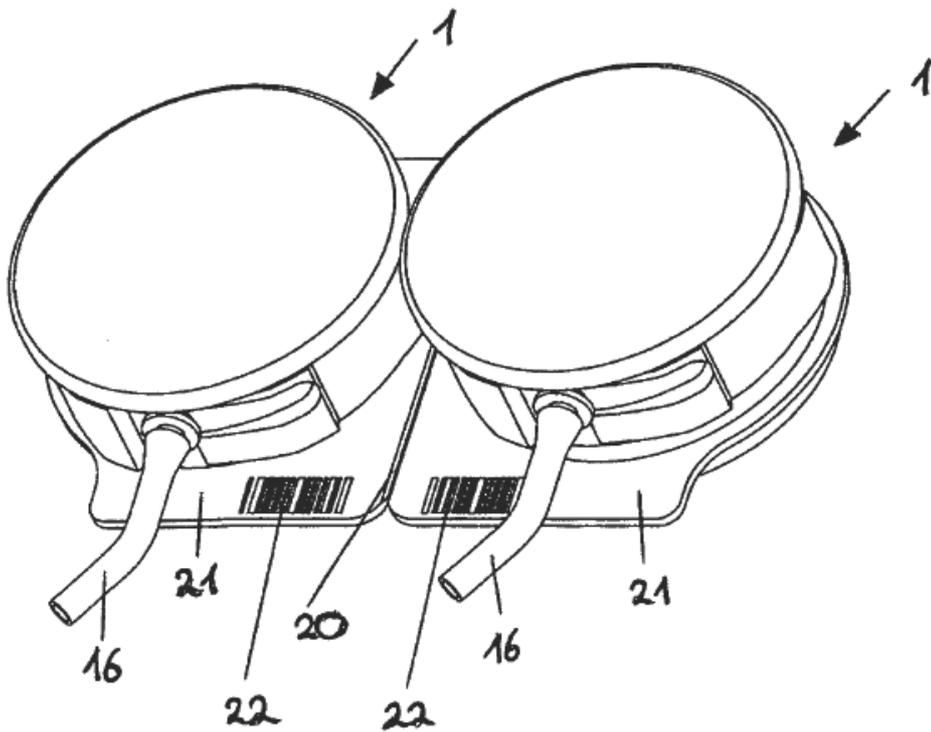
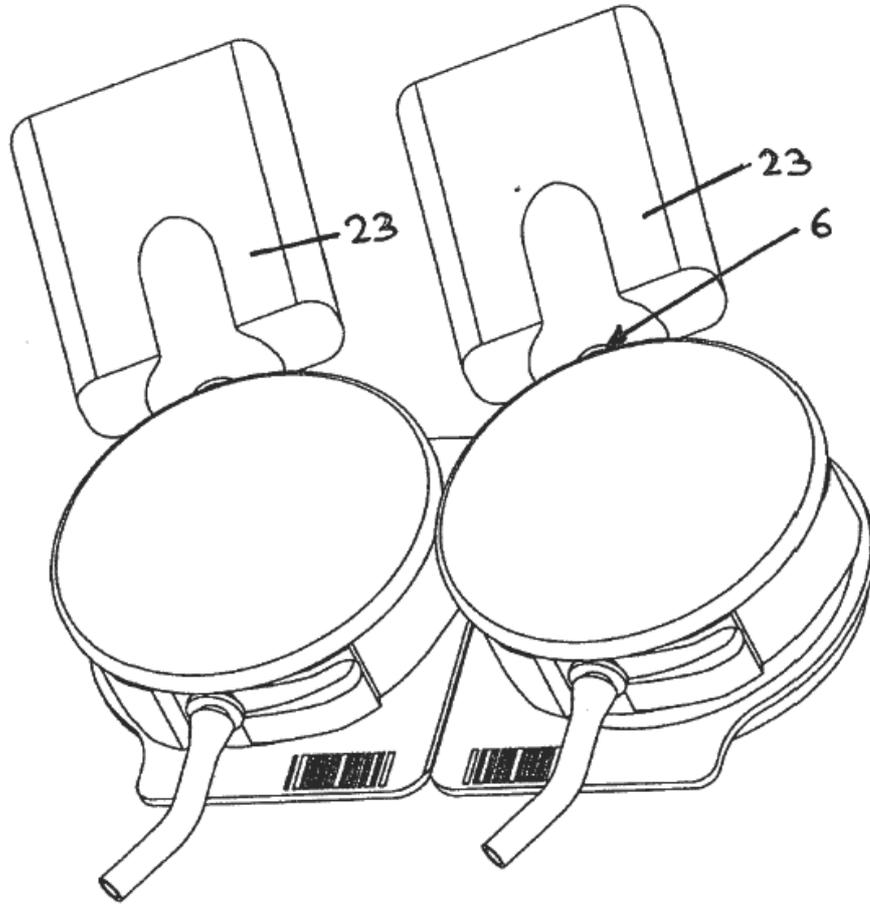


FIG. 7



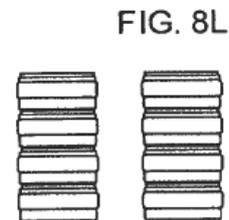
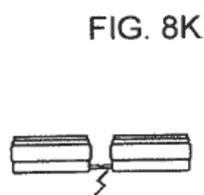
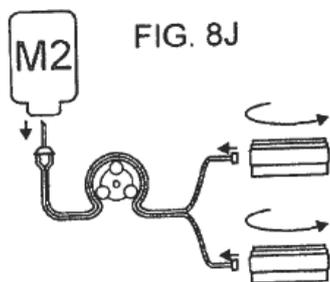
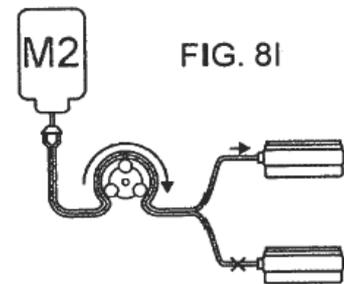
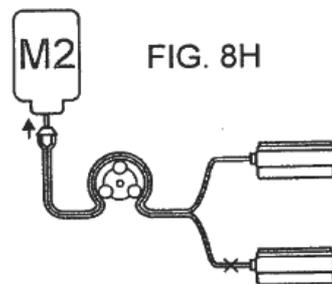
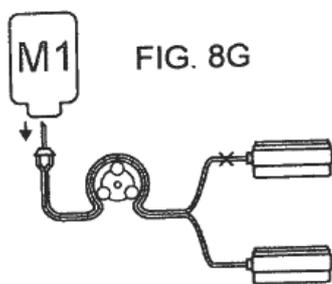
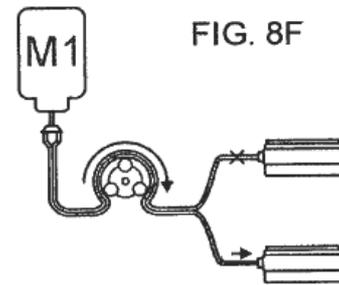
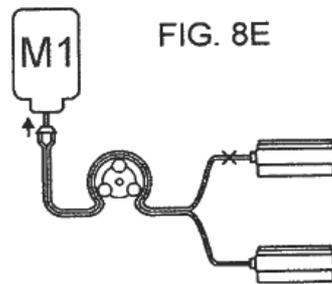
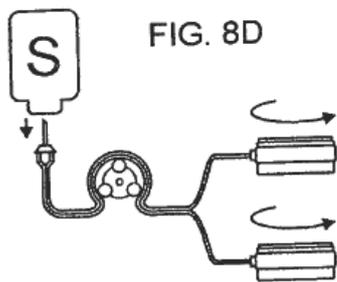
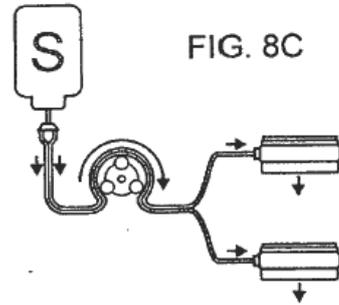
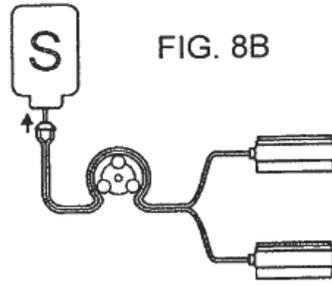
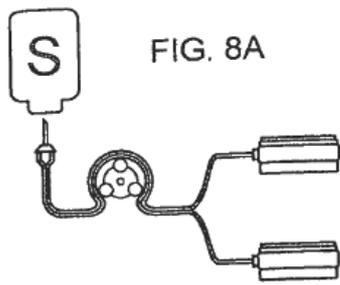


FIG. 8M

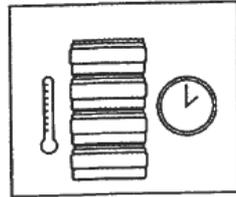


FIG. 8N

