

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 415**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01)

**G01N 1/31** (2006.01)

**G01N 1/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2008 PCT/US2008/080995**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2009 WO09055595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008 E 08841406 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2214826**

54 Título: **Kit cerrado para contención y estabilización de tejidos para diagnósticos moleculares e histopatológicos**

30 Prioridad:

**23.10.2007 US 982049 P**

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

**22.03.2018**

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)  
ONE BECTON DRIVE  
FRANKLIN LAKES, NJ 07417, US**

72 Inventor/es:

**WILKINSON, BRADLEY, M. y  
NEWBY, C., MARK**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 660 415 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**

Kit cerrado para contención y estabilización de tejidos para diagnósticos moleculares e histopatológicos

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo técnico de la Invención

La presente invención se refiere a un sistema de kit cerrado para almacenar una muestra biológica. Más particularmente, la presente invención se refiere a un sistema de kit cerrado para almacenar un espécimen de tejido biológico en un reactivo o, si se desea, en múltiples reactivos para pruebas moleculares o de diagnóstico y/o pruebas histológicas.

Descripción de la técnica relacionada

Las muestras biológicas son obtenidas a menudo por un investigador o un clínico para evaluación diagnóstica con el fin de determinar la presencia de determinadas enfermedades y determinar un tratamiento apropiado para la enfermedad. A menudo se obtienen muestras de tejido de un paciente para diagnóstico molecular y análisis de ácidos nucleicos, en particular análisis de ARN y ADN, que se han convertido en habituales en la investigación para el tratamiento de numerosas enfermedades. Un requisito esencial para análisis precisos de ARN y ADN es la presencia de ARN y ADN intacto y de alta calidad en el interior de la muestra biológica.

A menudo, los análisis histológicos o citológicos se llevarán a cabo inmediatamente después de extraer la muestra del paciente o de la fuente para evitar cambios moleculares que se pueden producir durante el almacenamiento. Estos cambios, tales como la transcripción genética, son el resultado de la degradación de los ácidos nucleicos en el interior de la muestra, provocada por la exposición de una muestra no tratada a determinadas tensiones ambientales. Sin embargo, a menudo es imposible o inviable el análisis de la muestra inmediatamente después de tomar la muestra. Por lo tanto, es necesario dar a conocer un sistema para almacenar una muestra en condiciones controladas durante un determinado periodo de tiempo, manteniendo al mismo tiempo la integridad estructural y molecular de la muestra.

Tradicionalmente, una manera de conseguir este almacenamiento es sumergiendo la muestra en un solo reactivo fijador. Un típico reactivo fijador es un diez por ciento (10 %) de formol, pero puede incluir asimismo agua, alcoholes miscibles, mezclas de etanol/acetona y mezclas de etanol/ácido acético. Los recipientes utilizados para dicho almacenamiento se componen en general de una sola cavidad integral que podría alojar un volumen efectivo de reactivo para tratar una muestra de tejido biológico particular. La muestra de tejido biológico se coloca en el recipiente junto con el reactivo, el recipiente se cierra, y a continuación la muestra es almacenada y transportada mientras se conserva mediante el agente fijador. Se puede ver un ejemplo de un recipiente de este tipo en la patente de Estados Unidos número 7.147.826, de Haywood et al. Dichos recipientes han experimentado algunos éxitos en la industria, pero están sujetos a ciertas limitaciones.

La patente WO 2007/014741 describe un recipiente para almacenar una muestra biológica con un portamuestras acoplado a un cierre.

**COMPENDIO DE LA INVENCION**

En una realización de la presente invención, un sistema para almacenar una muestra biológica de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye un recipiente con un extremo cerrado, un extremo abierto y una pared lateral que se extiende entre ambos definiendo un interior del recipiente. El recipiente incluye asimismo un cierre extraíble para encerrar el extremo abierto del recipiente, y un portamuestras para alojar una muestra biológica. El portamuestras se puede introducir en el interior del recipiente. Un orificio está dispuesto en el interior del cierre extraíble, y un dispositivo de inyección es acoplable con el orificio para permitir que pase un fluido desde el interior del dispositivo de inyección al interior del recipiente.

El portamuestras se puede conectar de manera acoplable al cierre extraíble. El orificio está dispuesto en el interior del cierre junto al portamuestras. El sistema incluye una plataforma acoplada al cierre extraíble y adaptada para recibir el portamuestras. El portamuestras está posicionado con acceso de fluido con el orificio, de tal modo que el fluido introducido a través del orificio pasa directamente a través del portamuestras. En otra configuración, el portamuestras es un casete histológico.

El sistema puede incluir asimismo un orificio de ventilación adaptado para descargar un volumen de aire desde el interior del recipiente. El orificio de ventilación puede estar dispuesto en el interior del cierre extraíble. Opcionalmente, el orificio de ventilación pasa de una primera posición cerrada a segunda posición abierta cuando la presión volumétrica en el interior del recipiente alcanza un valor umbral. El cierre extraíble y el extremo abierto del recipiente pueden ser acoplables a rosca.

En otra configuración, el dispositivo de inyección es una jeringa. Opcionalmente, el dispositivo de inyección se puede acoplar con el orificio, y tras el acoplamiento, el orificio puede pasar de una primera posición cerrada a una segunda posición abierta. Un primer fluido puede estar dispuesto en el interior del recipiente, y un segundo fluido puede estar

dispuesto dentro del dispositivo de inyección, siendo el segundo fluido diferente al primer fluido. En otra configuración, el orificio puede incluir una válvula de tipo Luer.

5 En una realización no reivindicada, un recipiente para almacenar una muestra biológica incluye un receptáculo con un extremo cerrado, un extremo abierto y una pared lateral que se extiende entre ambos, definiendo un interior del recipiente. El receptáculo incluye asimismo un cierre extraíble para encerrar el extremo abierto del receptáculo, y un portamuestras para alojar una muestra biológica. El portamuestras puede estar conectado de manera desacoplable al cierre extraíble, y se puede introducir en el interior del recipiente. Está dispuesto un orificio en el interior del cierre extraíble junto al portamuestras. El orificio está adaptado para permitir que pase un fluido a su través desde una posición exterior al recipiente hasta el interior del recipiente.

10 Opcionalmente, el portamuestras es un casete de histología. El recipiente puede crear asimismo un orificio de ventilación dispuesto en el cierre extraíble, adaptado para descargar un volumen de aire desde el interior del recipiente. Un primer fluido puede estar dispuesto en el interior del recipiente, y el orificio puede estar adaptado para recibir un dispositivo de inyección por lo menos parcialmente en el mismo, con el fin de transferir un segundo fluido al interior del recipiente, siendo el segundo fluido diferente al primer fluido.

15 Otros detalles y ventajas de la invención resultarán evidentes con la lectura de la siguiente descripción detallada, junto con los dibujos adjuntos, en todos los cuales las partes similares se indican con numerales de referencia similares.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema de kit cerrado conforme con una realización de la presente invención.

25 La figura 2 es una vista en perspectiva de un recipiente del kit de la figura 1 mostrado sin un cierre.

La figura 3 es una vista en perspectiva del recipiente del kit de la figura 1 mostrado con el cierre acorde con una realización

La figura 4 es una vista en sección transversal del recipiente mostrado en la figura 3, tomada a través de la línea A-A.

30 La figura 5 es una vista en perspectiva del cierre del kit de la figura 1 orientado de tal modo que la superficie inferior está orientada hacia arriba mostrando un portamuestras conectado a la superficie inferior.

La figura 6 es una vista lateral de un dispositivo de inyección, según una realización.

Las figuras 7A y 7B son vistas en perspectiva del portamuestras según una realización mostrada, en las posiciones abierta y cerrada, respectivamente.

35 La figura 8 es una vista en perspectiva de un sistema de kit cerrado según la figura 1, mostrado con una realización diferente del dispositivo de inyección.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS**

40 A los efectos de la siguiente descripción, los términos de orientación espacial, si se utilizan, se referirán a la realización mencionada tal como está orientada en las figuras de dibujos adjuntas, o si no descrita en la siguiente descripción detallada. Sin embargo, se debe entender que las realizaciones descritas a continuación pueden adoptar muchas variaciones y realizaciones alternativas. Se debe entender asimismo que los dispositivos específicos mostrados en las figuras de dibujos adjuntas y descritos en la presente memoria son tan sólo a modo de ejemplo y no se deberán considerar como limitativos.

45 El sistema de kit cerrado de la presente invención permite el almacenamiento de una muestra biológica, tal como una muestra de tejido para diagnósticos moleculares y de histología, y en particular para pruebas de histopatología. Particularmente, el sistema incluye un recipiente con un extremo abierto, un extremo cerrado y una pared lateral que se extiende entre el extremo abierto y el extremo cerrado, que define un interior del recipiente. El sistema incluye además un dispositivo de inyección y un orificio que permite que pase el fluido desde el dispositivo de inyección al interior del recipiente. Por consiguiente, el dispositivo de inyección puede inyectar un medio fluido en el recipiente. De este modo, una muestra de tejido contenida en el recipiente puede ser manipulada o procesada antes de entrar en contacto con el tejido con la solución en el dispositivo de inyección. Tal como se explicará en mayor detalle en la presente memoria, en una realización de la invención, el interior del recipiente no contiene una solución y representa una cámara de almacenamiento, y el dispositivo de inyección incluye un medio líquido, tal como un reactivo en forma de una solución fijadora de tejido para fijar una muestra para diagnósticos de histopatología. De este modo, se puede colocar una muestra de tejido en el interior del recipiente vacío, y cuando se desea, el dispositivo de inyección puede ser utilizado para introducir un reactivo en el interior del recipiente con el fin de poner la muestra de tejido en contacto de fluido con el reactivo en el interior del dispositivo de inyección.

50 En otra realización de la invención, el interior del recipiente puede contener un primer fluido o reactivo, tal como una solución fijadora de tejido, y el dispositivo de inyección puede contener un segundo fluido o reactivo, tal como una solución de estabilización de ácidos nucleicos, de tal modo que se puede colocar una muestra de tejido en el interior del recipiente en contacto de fluido con el primer fluido durante un periodo de tiempo deseado, tiempo después del cual el dispositivo de inyección puede ser utilizado para inyectar un segundo fluido en el interior del recipiente con el

fin de poner la muestra de tejido en contacto de fluido con el segundo fluido. Las realizaciones descritas en la presente memoria son representativas de sistemas de kit cerrado que pueden utilizar cualquiera de estos modos.

5 Haciendo referencia a los dibujos, donde los caracteres de referencia similares hacen referencia a partes similares en todas las diversas vistas de los mismos, la figura 1 representa en general un sistema de kit cerrado, tal como el sistema 10, para el almacenamiento de una muestra de tejido biológico. El sistema 10 incluye generalmente un recipiente 20, un portamuestras 50, un dispositivo de inyección 110 y un orificio 76 que recibe el dispositivo de inyección 110 y permite que pase fluido del dispositivo de inyección 110 al recipiente 20.

10 El recipiente 20 incluye un extremo cerrado 28, un extremo abierto 24 y una pared lateral 32 que se extiende entre el extremo abierto 24 y el extremo cerrado 28 definiendo un interior 36 del recipiente. En una realización, que se representa en la figura 1, el recipiente 20 tiene forma cilíndrica, aunque se contempla que el recipiente 20 se pueda fabricar de cualquier forma consistente con el uso previsto de las descripciones de la presente memoria. El recipiente 20 se puede fabricar de cualquier material conocido, tal como vidrio o plástico, y de manera deseable está  
15 moldeado de un material polimérico.

Se dispone además un portamuestras 50 para su utilización con el sistema 10, y está adaptado para ser recibido en el interior 36 del recipiente 20. El portamuestras 50 puede tener la forma de un casete de histología convencional (un "histo-casete" ("histo-cassette")), tal como es sabido en la técnica para el almacenamiento de una muestra de tejido  
20 biológico durante la preparación de la muestra para pruebas de diagnóstico. Se conocen dichos portamuestras o histo-casets para contener especímenes biológicos durante procesos con fluidos con el fin de preparar el espécimen para posteriores análisis. Habitualmente, dichos portamuestras o histo-casets son estructuras de receptáculo planas, generalmente rectangulares, que tienen una cavidad interna con una serie de aberturas a través de la superficie de la pared para proporcionar flujo de fluido a través del receptáculo. A menudo, una tapa extraíble o  
25 que se puede abrir encierra la estructura, tal como por medio de una articulación situada a lo largo de un extremo de la estructura del receptáculo para proporcionar una etapa de tipo puerta a la estructura del receptáculo. Asimismo, a menudo está dispuesta una superficie plana, que puede ser inclinada, en dichos portamuestras o histo-casets, que actúa como una superficie para etiquetar o escribir. Las dimensiones para un portamuestras de este tipo, por ejemplo, pueden comprender una altura de aproximadamente 0,3 pulgadas (más menos 0,1 pulgada), una longitud de aproximadamente 1,73 pulgadas (más menos 0,1 pulgada) y una anchura de aproximadamente 1,12 pulgadas (más menos 0,1 pulgada). Se muestran ejemplos de portamuestras que pueden ser útiles en la presente memoria en la patente de Estados Unidos número 4.220.252, de Beall et al., y en la patente de Estados Unidos número 4.034.884, de White.

35 Por ejemplo, tal como se muestra en las figuras 7A y 7B, el portamuestras 50 incluye un receptáculo plano, generalmente rectangular 52, que tiene paredes enfrentadas que definen una cavidad interna 54 para contener en la misma una muestra de tejido biológico. Por lo menos una de las paredes del receptáculo 52 puede estar inclinada, tal como la pared inclinada 55, proporcionando una superficie para aplicar una etiqueta o para escribir, tal como para proporcionar un mecanismo para la identificación de una muestra contenida en el interior del portamuestras 50, cuando proceda. El receptáculo 52 del portamuestras 50 es una estructura que se puede cerrar, y puede incluir una estructura articulada de tipo puerta 58 acoplada con el receptáculo 52, permitiendo de ese modo el acceso a la cavidad interna 54 para almacenar en la misma una muestra de tejido o para extraer una muestra de tejido de la cavidad interna 54. La estructura de tipo puerta 58 puede estar fabricada integralmente con el receptáculo 52 para proporcionar una estructura unitaria con la puerta 58 conectada al receptáculo 52 por medio de una aleta con el fin de proporcionar un mecanismo para el pivotamiento de la puerta 58 con respecto al receptáculo 52, o la puerta 58 puede ser conectable de otro modo al receptáculo 52, tal como por medio de un punto de pivotamiento 53 que actúa como una articulación para abrir la puerta 58 desde un lado del receptáculo 52 con el fin de obtener acceso a la cavidad interna 54. El receptáculo 52 del portamuestras 50 incluye por lo menos una, y preferentemente una serie de aberturas de fluido 56 adaptadas para permitir que el fluido fluya a través de las mismas. De este modo, cuando el receptáculo 52 es posicionado en el interior de la primera cámara 20, el fluido que está dentro de la primera cámara 20 puede fluir a través de las aberturas 56 y contactar con la muestra de tejido biológico contenida dentro de la cavidad interna 44.

55 El sistema 10 incluye asimismo una tapa o cierre 60 para encerrar el extremo abierto 24. Mostrado en la figura 3, el cierre 60 está representado como un tapón o tapa, construido preferentemente de un material polimérico moldeado. El cierre 60 puede ser acoplable a rosca con el recipiente 20 por medio de primeros elementos roscados 64 dispuestos en el interior del cierre 60 y segundos elementos roscados 40 correspondientes dispuestos en el exterior de la pared lateral 32 del recipiente, cerca del extremo abierto 24. Sin embargo, el cierre 60 se puede acoplar con el recipiente 20 de cualquier modo, tal como por un ajuste por fricción, un acoplamiento estructural de enclavamiento o proporcionando de otro modo un cierre hermético a los líquidos.

60 El sistema 10 incluye una estructura para acoplar o conectar un portamuestras 50 con el cierre 60. Cuando el portamuestras 50 está acoplado con el cierre 60, el portamuestras 50 entrará en el interior 36 del recipiente cuando el cierre 60 se acople con el recipiente 20, tal como se ha descrito anteriormente. En una realización no reivindicada, el acoplamiento se consigue proporcionando un portamuestras 50 como una parte integral conectada al cierre 60, o fabricada con el mismo. De acuerdo con la presente invención, el portamuestras 50 está conectado con el cierre 60

5 por medio de un elemento de recepción 68 que se extiende desde la superficie inferior del cierre 60, tal como se muestra en las figuras 4 y 5. El elemento de recepción 68 puede fijar, de manera desacoplable o permanente, el portamuestras 50 al cierre 60, por ejemplo, por medio de un acoplamiento de ajuste por engatillado. En la realización mostrada en la figura 5, el elemento de recepción 68 incluye una plataforma 66 y una serie de dedos 70 que se extienden desde una superficie inferior del cierre 60 para alojar el portamuestras 50 en el mismo. La plataforma 66 puede incluir una estructura para mantener el portamuestras 50 acoplado al cierre 60 tal como se muestra en la figura 5, tal como un acoplamiento de ajuste por engatillado y el portamuestras 50 puede ser liberable respecto de la plataforma 66. En particular, la plataforma 66 puede ser una estructura rectangular en general, que define un rebaje rectangular para aceptar el tamaño y la forma generales del portamuestras 50. La plataforma 66 puede incluir uno o varios dedos 70 que se extienden desde la misma para acoplar con el portamuestras 50, manteniendo de ese modo el portamuestras 50 en el interior del rebaje o cavidad 72 definido por la plataforma 66. Dichos dedos 70 pueden ser susceptibles de desviación, de tal modo que cuando un borde del portamuestras 50 adyacente a la pared inclinada 55 se mantiene en posición frente a un saliente o dedo correspondiente (no mostrado) de la plataforma 66, y el portamuestras 50 es presionado hacia el rebaje de la plataforma 66, los dedos 70 se pueden desviar alejándose de las paredes del portamuestras 50 y recuperar a continuación su posición inicial, de ese modo ajustando por engatillado el portamuestras 50 en posición. Los dedos 70 pueden bloquear el portamuestras 50 permanentemente en posición con respecto a la plataforma 66 y el cierre 60, o pueden ser susceptibles de desviación con el fin de extraer el portamuestras 50 de la plataforma 66, si se desea.

10

15

20 La plataforma 66 puede estar dotada asimismo de una forma general para permitir la apertura de la puerta 58 del portamuestras 50 manteniendo al mismo tiempo el receptáculo 52 del portamuestras 50 contenido en el mismo, proporcionando de ese modo acceso la cavidad interior 54 del portamuestras 50 mientras el portamuestras 50 se mantiene en posición en el interior de la plataforma 66 y con respecto al cierre 60.

25

30 En esta disposición, la cavidad 72 se puede crear entre la plataforma 66, la superficie inferior del cierre 60 y los dedos 70. El fluido contenido en el interior 36 del recipiente puede fluir a través de la cavidad 72. La plataforma 66 contiene una serie de aberturas en la misma que permiten que el fluido en el interior de la cavidad 72 fluya a través de la plataforma 66 y entre en contacto con el portamuestras 50 y la muestra biológica contenida en el mismo. El orificio 76 está integrado en el cierre 60, tal como se explica a continuación, y la plataforma 66 está posicionada de manera que está alineada con el orificio 76, mostrado en la figura 5. En esta disposición, cuando un fluido pasa a través del orificio 76, el fluido entra rápidamente en contacto con la plataforma 66 y a continuación con el portamuestras 50 por medio de la serie de aberturas en la plataforma 66.

35

40 El sistema 10 incluye asimismo un orificio 76, que permite que pase fluido desde el dispositivo de inyección 110 al interior 36 del recipiente cuando el orificio 76 es acoplado por el dispositivo de inyección 110 o, más particularmente, por una tobera 114 del mismo. Generalmente, el orificio 76 es una válvula normalmente en posición cerrada, que puede transitar a una posición abierta tras la introducción de la tobera 114 en un extremo de un orificio 76 adaptado para recibir la tobera 114. Cuando está en la posición abierta, el orificio 76 permite que fluya fluido a través del mismo, por lo menos en un sentido, y el orificio 76 puede resistir grandes contrapresiones cuando está en la posición cerrada. A modo de orificio 76 se puede utilizar cualquier tipo de válvula que pueda permitir que fluya fluido por lo menos en un sentido, conocida actualmente o descubierta más adelante. En una realización, el orificio 76 se compone de una válvula de tipo Luer, que es comúnmente conocida en la industria. Se muestran ejemplos de válvulas que pueden ser utilizadas como orificio 76 dentro del sistema 10 en la patente de Estados Unidos número 5.775.671, de Cote, Sr. y en la patente de Estados Unidos número 7.100.890, de Cote Sr. et al.

45

50 Tal como se muestra en las figuras 3 y 4, el orificio 76 está incorporado, o integrado, en el cierre 60. En esta realización, el orificio 76 se compone de dos extremos, donde un extremo está situado junto a una superficie de cierre 60 y el otro extremo está situado junto a la otra superficie del cierre 60. En esta disposición, el orificio 76 forma un paso a través del cierre 60 que permite que fluya fluido a través del cierre 60 y al interior 36 del recipiente. En otra realización no reivindicada, el orificio 76 puede estar incorporado, o integrado, en la pared lateral 32 del recipiente 20 y forma un paso a través del cual fluye el fluido a través de la pared lateral 32 antes de entrar al interior 36 del recipiente. En otra realización, el orificio 76 está posicionado junto al portamuestras 50 para asegurar una humectación suficiente de una muestra contenida en el interior del portamuestras 50 mediante el fluido inyectado desde el dispositivo de inyección 110. En una realización, el orificio 76 está dispuesto en el interior del cierre 60 directamente sobre el portamuestras 50, de tal modo que cuando se inyecta fluido desde el dispositivo de inyección 110 a través del orificio 76, el fluido contacta directamente con la muestra dispuesta en el interior del portamuestras 50. La plataforma 66 para soportar el portamuestras 50 está posicionada en acceso de fluido con el orificio 76, de tal modo que el fluido introducido a través del orificio 76 pasa directamente a través de la plataforma 66 y/o del portamuestras 50. El orificio 76 está adaptado para permitir que pase un fluido a su través desde una posición exterior al receptáculo 52 y al cierre 60, hasta el interior 36 del recipiente. El portamuestras 50 puede estar posicionado directamente bajo el orificio 76, o dispuesto en comunicación de fluido con el orificio 76 a través de una serie de deflectores y/o de canales para dirigir el fluido a través de los mismos.

55

60

65 El sistema 10 incluye asimismo un dispositivo de inyección 110, que se utiliza para inyectar un reactivo o solución al interior 36 del recipiente, donde éste puede contactar con una muestra de tejido que ha sido colocada en el interior del interior 36 del recipiente. El dispositivo de inyección 110 es recibido por el orificio 76 y, una vez que esto ocurre,

puede inyectar un fluido a través del paso creado por el orificio 76 hacia el interior 36 del recipiente. En una variación, el dispositivo de inyección 110 incluye una tobera 114 que se acopla con el orificio 76. Opcionalmente, la tobera 114 es un accesorio Luer. En una realización, el dispositivo de inyección 110 puede contener una cantidad establecida de solución o reactivo en su interior, tal como cuando el dispositivo de inyección 110 es una jeringa o un envase de ampollas, que son ambos conocidos comúnmente en la industria. En otra realización, el dispositivo de inyección 110 está conectado a un depósito o tanque, por ejemplo, mediante un conducto flexible o tubo. El depósito contiene el reactivo o solución que hay que inyectar al interior 36 del recipiente. En esta realización, una vez que el dispositivo de inyección 110 está acoplado con el orificio 76, una cantidad de la solución puede fluir desde el depósito a través del dispositivo de inyección 110 y al interior 36 del recipiente, donde puede contactar con la muestra de tejido contenida en el mismo.

El sistema 10 puede incluir asimismo un orificio de ventilación 88 para extraer aire u otro medio del interior 36 del recipiente, que es desplazado durante el proceso de inyección. El orificio de ventilación 88 actúa como una barrera de transición entre el interior 36 del recipiente y el entorno externo, y es una transición desde una primera posición cerrada en la que no se liberan medios del interior 36 del recipiente hasta una segunda posición abierta en la que pueden fluir medios, preferentemente aire, del interior 36 del recipiente al entorno circundante. El orificio de ventilación 88 puede ser cualquier tipo de válvula o llave de paso conocidas actualmente o descubiertas más adelante. El orificio de ventilación 88 puede funcionar para liberar automáticamente aire del interior 36 del recipiente cuando la presión volumétrica en el interior 36 del recipiente alcanza un valor umbral. Alternativamente, se puede hacer transitar manualmente el orificio de ventilación 88 de la posición cerrada a la posición abierta. En una realización, el orificio de ventilación 88 está incorporado, e integrado en el cierre 60, de tal modo que el orificio de ventilación 88, cuando está en la posición abierta, forma un paso a través del cierre 60 al interior 36 del recipiente. En otra realización, el orificio de ventilación 88 está incorporado, e integrado en la pared lateral 32 del recipiente 20, creando de ese modo un paso a través de la pared lateral 32 al interior 36 del recipiente cuando está en la posición abierta.

El sistema 10 se puede montar y dotar de medios líquidos, tales como soluciones o reactivos, almacenar en el interior del interior 36 del recipiente y/o del dispositivo de inyección 110 en el punto enclave de fabricación. Alternativamente, se puede llenar de cualquiera de dichos medios líquidos el interior 36 del recipiente y/o el dispositivo de inyección 110 en cualquier momento antes de la utilización, tal como directamente antes de introducir una muestra de tejido en el portamuestras 50.

El sistema 10 se puede proporcionar para su utilización con un sistema de reactivos. De este modo, se puede disponer una sola solución de reactivo, tal como fijador de tejido, como formol, en el interior del dispositivo de inyección 110. Dichas soluciones fijadoras estabilizan el ARN en el interior de una muestra de tejido para llevar a cabo pruebas de diagnóstico molecular. Alternativamente, el sistema 10 se puede disponer para su utilización con un sistema de dos soluciones o de dos reactivos. Por ejemplo, se puede disponer una solución de lavado en el dispositivo de inyección 110 para diluir el primer fijador reactivo en el interior 36 del recipiente. Es posible asimismo que el interior 36 del recipiente y el dispositivo de inyección 110 contengan cada uno el mismo reactivo, dado que puede ser ventajoso refrescar el reactivo del interior 36 del recipiente con reactivo adicional después de que haya transcurrido un periodo de tiempo. O se puede utilizar una primera solución de reactivo, tal como fijador de tejido, como formol, en el interior 36 del recipiente, y se puede disponer en el interior del dispositivo de inyección 110 una segunda solución de reactivo, tal como un estabilizador en forma de un reactivo de estabilización de ácidos nucleicos para estabilizar la morfología de la muestra de tejido.

Se pueden utilizar cualesquiera reactivos con el recipiente de la presente invención. Por ejemplo, el fijador puede ser formol, soluciones de etanol, solución I de Carnoy (etanol y ácido acético), solución II de Carnoy (etanol, cloroformo y ácido acético), methacarn (metanol, cloroformo y ácido acético), fijador de Clark, Boonfix y similares. Una lista no limitativa de fijadores disponibles comercialmente incluye, sin limitarse a, MIRSKY'S FIXATIVE (disponible en National Diagnostics, Inc. de Atlanta, GA); GLYOFIX (disponible en Shandon Lipshaw, Inc. de Pittsburgh, PA); HISTOCHOICE (disponible en Amresco); HISTOFIX (disponible en Trend Scientific, New Brighton, MN); KRYOFIX (disponible en Merck); MICROFIX (disponible en Energy Beam Sciences, Inc., East Granbury, CT); NEOFIX (disponible en Merck); NOTOX (disponible en Earth Safe Industries, Inc., Belle Mead, NJ); OMNIFIX II y OMNIFIX 2000 (disponibles en AnCon Genetics, Inc, Mellville, NY); PREFER (disponible en Anatech Ltd, Battle Creek, MI); PRESERVE (disponible en Energy Beam Sciences, Inc., East Granbury, CT); SAFEFIX II (disponible en Thermo Fischer Scientific, Inc.); STATFIX (disponible en StatLab Medical Products, Inc. de Lewisville, TX); STF (Streck Tissue Fixative, disponible en Streck Laboratories, Omaha, NE); UMFIX (disponible en Sakura Finetek USA, Inc., Torrance, CA); y FINEFIX (disponible en Milestone Medical de Shelton, CT). Los estabilizadores disponibles comercialmente incluyen, de forma no limitativa, RNALATER (disponible en Ambion, Inc., Austin TX); y RNEASY (disponible en Qiagen, Inc., Valencia, CA). Cualesquiera otros reactivos conocidos o descubiertos en adelante para utilizar como fijadores y/o estabilizadores se consideran útiles en la presente invención.

En uso, se coloca dentro de la cavidad interna 54 del portamuestras 50 una muestra biológica, tal como una muestra de tejido extraída de un paciente para pruebas de diagnóstico molecular o histológico, La muestra de tejido se puede colocar en el interior del portamuestras 50 después de retirar el cierre 60 del recipiente 20, permaneciendo el

portamuestras 50 conectado al cierre 60 o bien después de extraer primero el portamuestras 50 del cierre 60 y volver después a acoplarlo al mismo una vez que la muestra de tejido se ha colocado en el portamuestras 50.

Se debe observar que las figuras representan en general el portamuestras 50 estando soportado por el elemento de recepción 68 en una posición en general adyacente al extremo superior del interior 36 del recipiente, si bien la localización precisa del portamuestras 50 en el interior 36 del recipiente se puede adaptar en función del volumen de solución en el interior 36 del recipiente. Por ejemplo, se contempla que el elemento de recepción 68 puede estar estructurado para posicionar el portamuestras 50 en el interior 36 del recipiente en una posición sustancialmente a medio camino entre el primer extremo 24 y el segundo extremo 28. De este modo, un menor volumen de solución en el interior 36 del recipiente asegurará un contacto completo del portamuestras 50 (y cualquier muestra contenida en el mismo) con cualquier solución en el interior 36 del recipiente.

En realizaciones que incluyen un sistema de reactivos, tal como se ha explicado anteriormente, la muestra de tejido en este caso está contenida en el portamuestras 50 en el interior 36 del recipiente aislada del contacto con cualesquiera reactivos. Cuando se desea poner en contacto la muestra de tejido con el reactivo, el usuario acopla el dispositivo de inyección 110 con el orificio 76 e inyecta el reactivo contenido en el interior del dispositivo de inyección 110 a través del orificio 76 y al interior del interior 36 del recipiente. Opcionalmente, para asignar el volumen mayor en el interior 36 del recipiente debido a la introducción del reactivo desde el dispositivo de inyección 110, el orificio de ventilación 88 libera el volumen necesario de aire del interior 36 del recipiente inmediatamente antes del proceso de inyección, o durante el mismo. Después de que la muestra de tejido se ha puesto en contacto con el reactivo durante un tiempo deseado, el cierre 60 puede ser extraído proporcionando al usuario acceso al portamuestras 50 y a la muestra de tejido contenida en el mismo, para posteriores pruebas de diagnóstico.

En realizaciones que incluyen un sistema de dos reactivos, tal como se ha explicado anteriormente, cuando se coloca el portamuestras 50 en el interior 36 del recipiente, la muestra de tejido se pone en contacto con el primer reactivo contenido en el interior 36 del recipiente, fluyendo dicho reactivo a través de aberturas 56 de fluido del portamuestras 50, contactando de ese modo con la muestra de tejido contenida en la cavidad interna 54 del mismo. La muestra de tejido se puede mantener en contacto con el reactivo en el interior 36 del recipiente durante un periodo de tiempo específico, después del cual el dispositivo de inyección 110 puede ser utilizado para inyectar un segundo reactivo al interior 36 del recipiente, tal como se ha explicado anteriormente. De nuevo, para asignar el volumen mayor en el interior 36 del recipiente debido a la introducción del reactivo desde el dispositivo de inyección 110, el orificio de ventilación 88 puede liberar el volumen necesario de medios, preferentemente aire, del interior 36 del recipiente inmediatamente antes del proceso de inyección, o durante el mismo. En realizaciones que incluyen un sistema de dos reactivos, puede ser ventajoso que el volumen combinado total de reactivo contenido en el interior 36 del recipiente y el dispositivo de inyección 110 no sea mayor que el volumen total del interior 36 del recipiente, para asegurar que la totalidad del segundo reactivo contenido en el interior del dispositivo de inyección 110 pasa al interior 36 del recipiente sin tener primero que extraer ningún reactivo del mismo. Una vez que la muestra de tejido ha tenido el suficiente contacto con el segundo reactivo, el cierre 60 puede ser extraído proporcionando al usuario acceso a la muestra de tejido para posteriores pruebas de diagnóstico.

El portamuestras 50 está conectado con el cierre 60, y el acceso a la muestra de tejido contenida en el interior del portamuestras 50 se puede conseguir retirando el cierre 60 del recipiente 20 e invirtiéndolo, colocando la superficie exterior en una encimera, poniendo de ese modo el portamuestras 50 al descubierto. Cualquier fluido que esté contenido en el interior del portamuestras 50 puede gotear hacia abajo en la superficie inferior o interna del cierre 60 y puede ser recogido por el reborde que rodea el cierre 60, impidiendo de ese modo cualquier fuga o vertido sobre la superficie de la encimera. El portamuestras 50 puede ser susceptible de ser abierto mientras el portamuestras 50 está conectado con el cierre 60, proporcionando de ese modo un acceso simple a la muestra de tejido contenida en el mismo, y proporcionando un soporte adecuado para mantener el portamuestras 50 en posición sin tener que contactar físicamente con parte alguna del portamuestras 50 para retenerlo en posición mientras se accede a la muestra, impidiendo de ese modo cualquier potencial de contaminación de la muestra en base a contacto por el usuario.

A continuación, el recipiente 20 puede ser lavado y utilizado, o más preferentemente, será desechado para impedir contaminación cruzada con otras muestras. El dispositivo de inyección 110 se puede rellenar, preferentemente, con la misma solución y a continuación reutilizarse, o se puede desecharse.

Aunque las realizaciones de la presente invención se satisfacen de muchas formas diferentes, en las figuras se muestran y en la presente memoria se describen en detalle realizaciones específicas de la invención, entendiéndose que la presente invención se debe considerar como ejemplar de los principios de la invención y no está destinada a limitar la invención a las realizaciones mostradas. Otras realizaciones serán evidentes para, y se realizarán fácilmente por los expertos en la materia, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, aunque la descripción y los dibujos representan un sistema que incluye un dispositivo de inyección para inyectar un reactivo en el recipiente, se contempla que se pueden disponer dispositivos de inyección adicionales, de tal modo que el sistema puede incluir cualquier cantidad de dispositivos de inyección con diversos reactivos. El alcance de la invención estará determinado por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para almacenar una muestra biológica, que comprende:

5 un recipiente (20) que tiene un extremo cerrado (28), un extremo abierto (24) y una pared lateral (32) que se extiende entre ambos, definiendo un interior (36) del recipiente;  
un cierre extraíble (60) para cerrar el extremo abierto (24) del recipiente (20);  
un portamuestras (50) para alojar una muestra biológica, que se puede introducir en el interior (36) del  
recipiente;  
10 un orificio (76) dispuesto en el interior del cierre extraíble (60), donde el orificio es una válvula; y  
un dispositivo de inyección (110) acoplable con el orificio (76) para permitir que pase un fluido desde el interior del dispositivo de inyección (110) al interior (36) del recipiente;  
en el que el portamuestras (50) está conectado con el cierre (60) a través de un elemento de recepción (68),  
15 en el que el elemento de recepción comprende una plataforma (66) que está alineada con el orificio (76), de tal modo que cuando pasa un fluido a través del orificio (76), el fluido entra en contacto con la plataforma (66) y a continuación con el portamuestras (50) por medio de una serie de aberturas en la plataforma (66), de tal modo que el fluido introducido a través del orificio (76) pasa directamente a través del portamuestras (50).

20 2. El sistema según la reivindicación 1, en el que el portamuestras (50) está conectado de manera desacoplable al cierre extraíble (60).

3. El sistema según la reivindicación 1, en el que el portamuestras (50) es un casete de histología.

25 4. El sistema según la reivindicación 1, que comprende además un orificio de ventilación (88) adaptado para descargar un volumen de aire desde el interior (36) del recipiente.

5. El sistema según la reivindicación 4, en el que el orificio de ventilación (88) está dispuesto en el interior del cierre extraíble (60).

30 6. El sistema según la reivindicación 1, en el que el orificio de ventilación (88) pasa de una primera posición cerrada a una segunda posición abierta cuando la presión volumétrica en el interior (36) del recipiente alcanza un valor umbral.

35 7. El sistema según la reivindicación 1, en el que el cierre extraíble (60) y el extremo abierto (24) del recipiente son acoplables a rosca.

8. El sistema según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de inyección (110) es una jeringa.

40 9. El sistema según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de inyección (110) se acopla con el orificio (76) y, tras el acoplamiento, el orificio (76) pasa de una primera posición cerrada a una segunda posición abierta.

10. El sistema según la reivindicación 1, que comprende además un primer fluido dispuesto en el interior (36) del recipiente, un segundo fluido dispuesto en el dispositivo de inyección (110), siendo el segundo fluido diferente al primer fluido.  
45

11. El sistema según la reivindicación 1, en el que el orificio (76) comprende una válvula de tipo Luer.

50 12. El sistema según la reivindicación 1, en el que el orificio (76) está adaptado para permitir que pase un fluido a su través desde una posición exterior al recipiente (20) al interior (36) del recipiente.



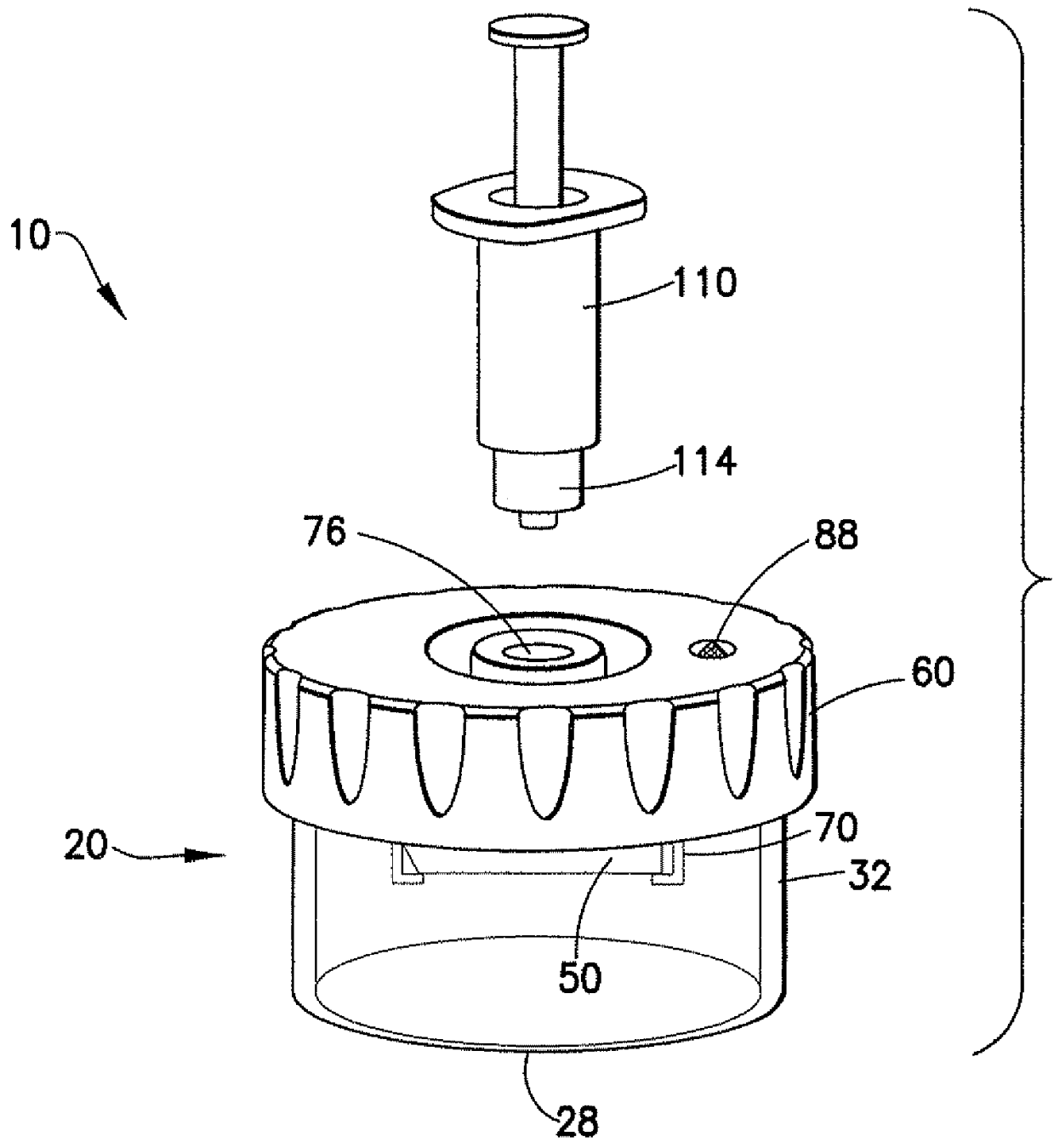
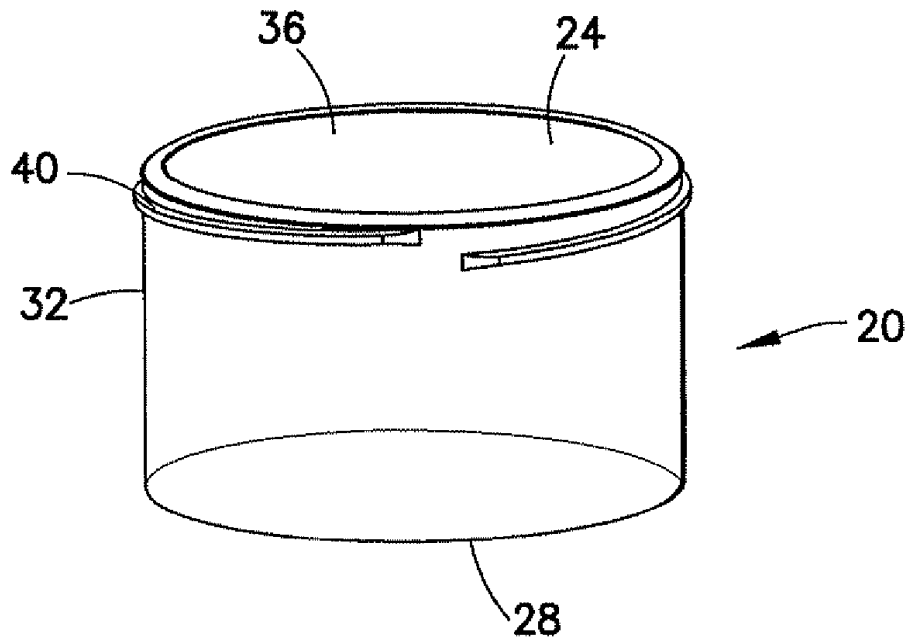
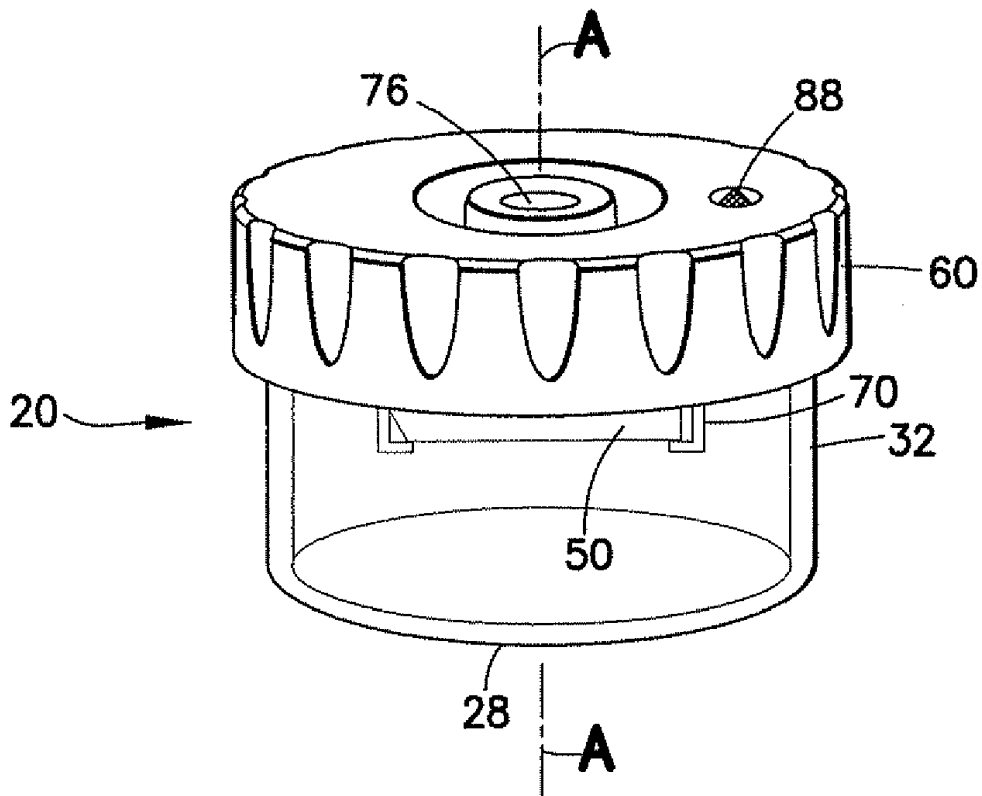


FIG. 1



**FIG. 2**



**FIG. 3**

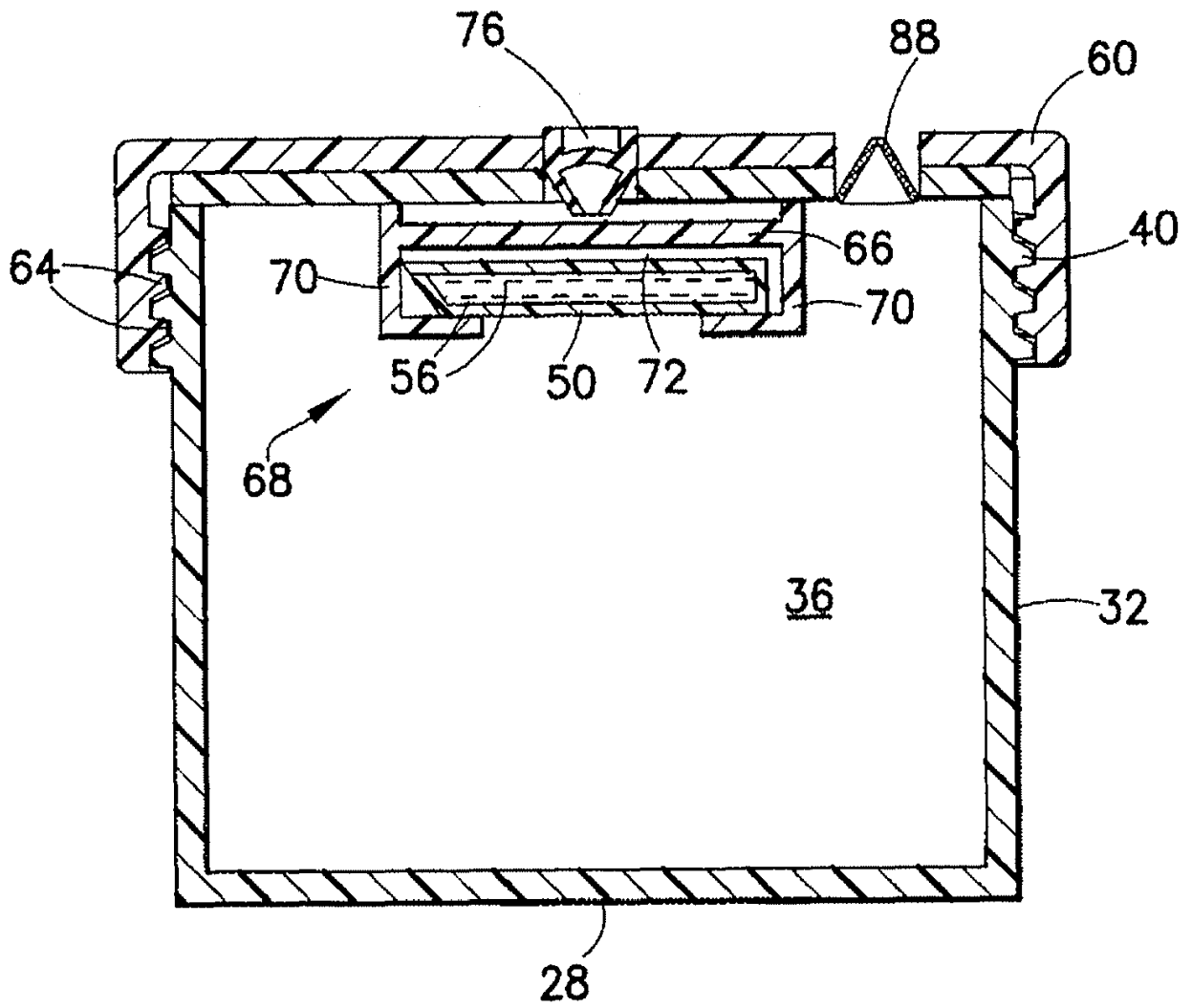
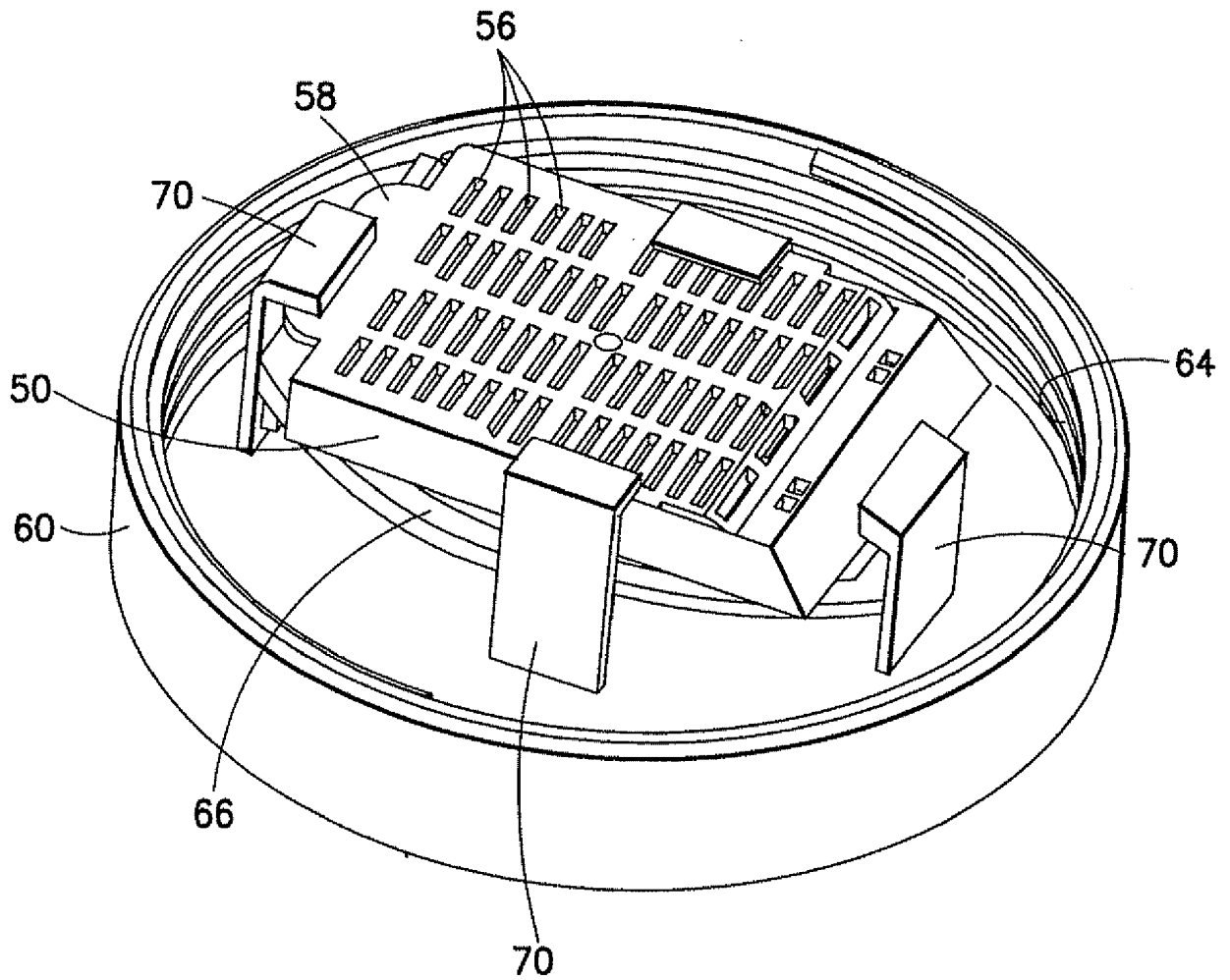
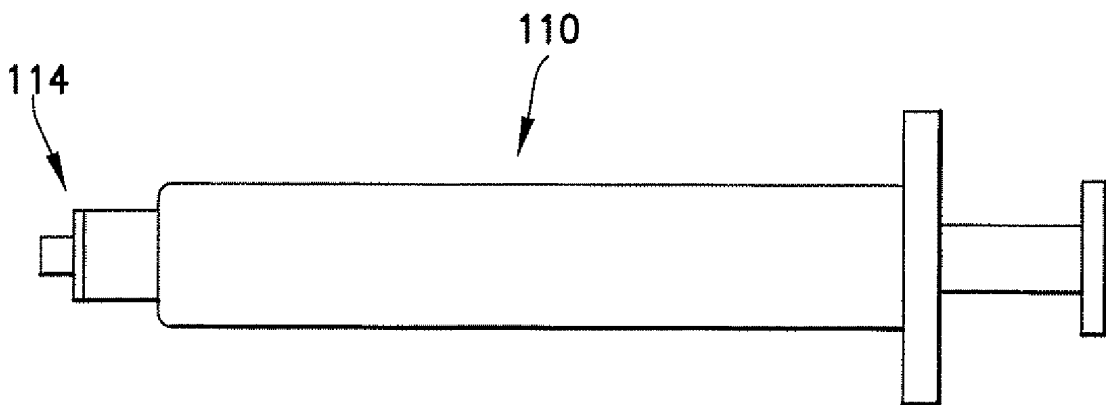


FIG.4



**FIG. 5**



**FIG. 6**

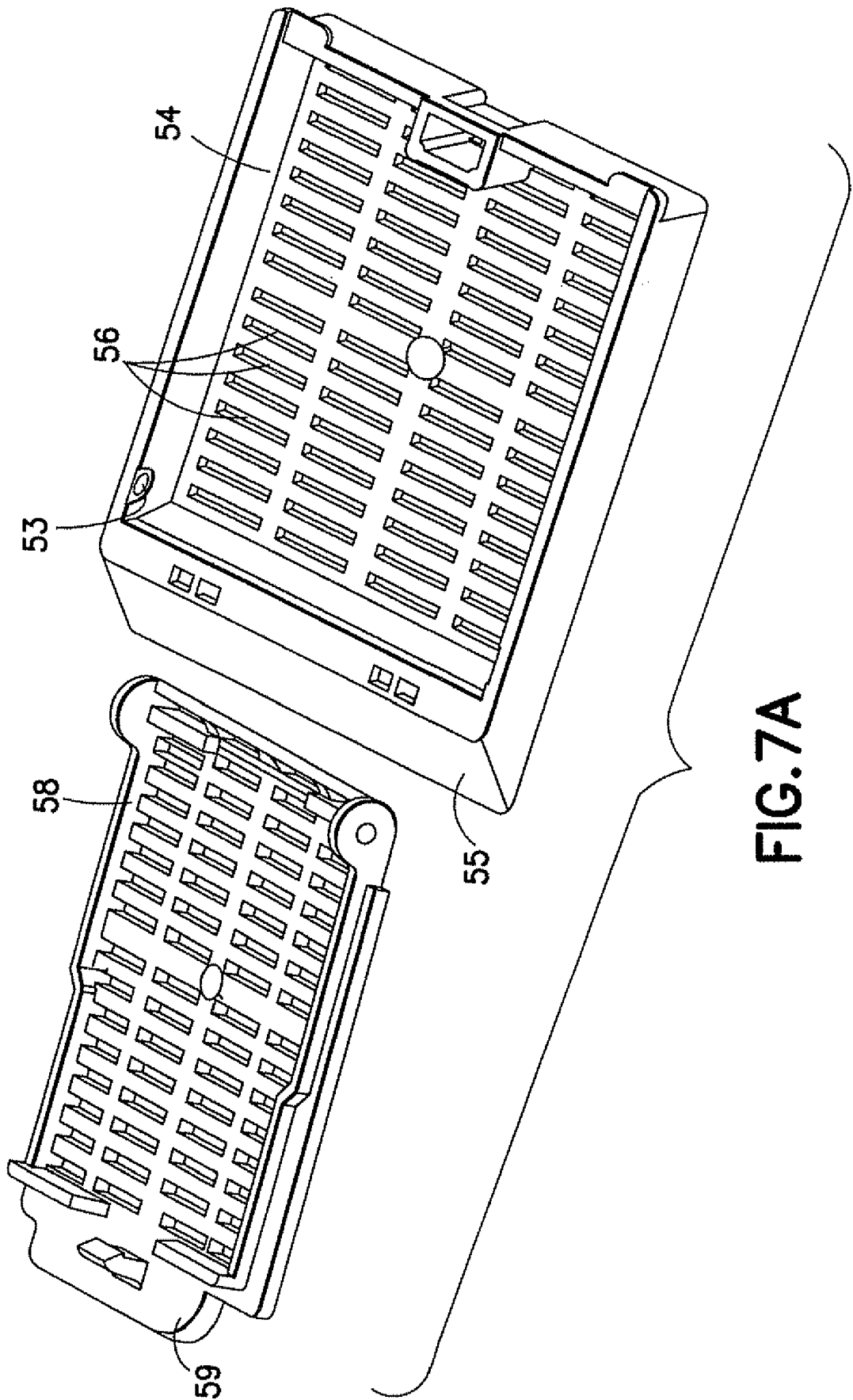
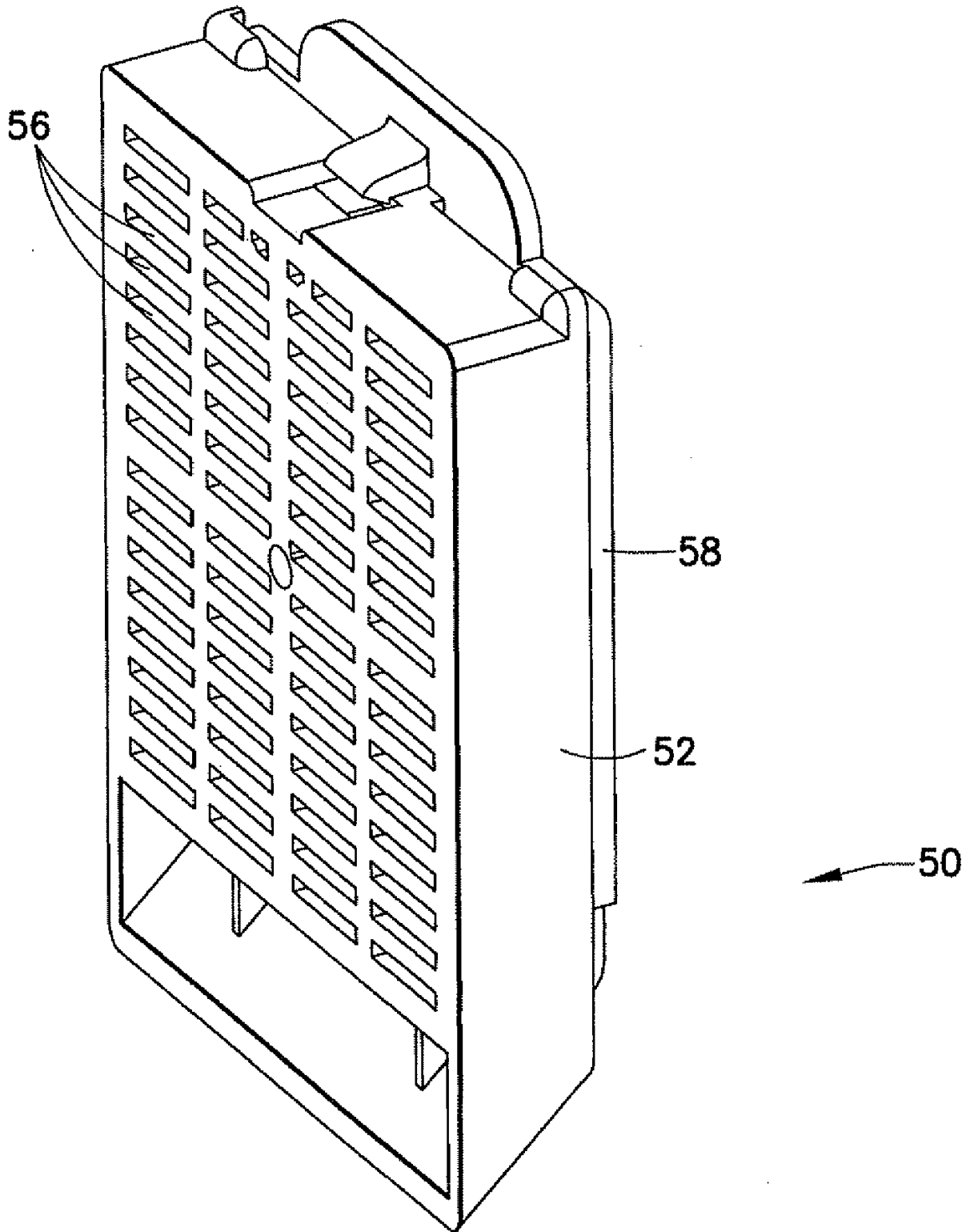


FIG. 7A



**FIG.7B**

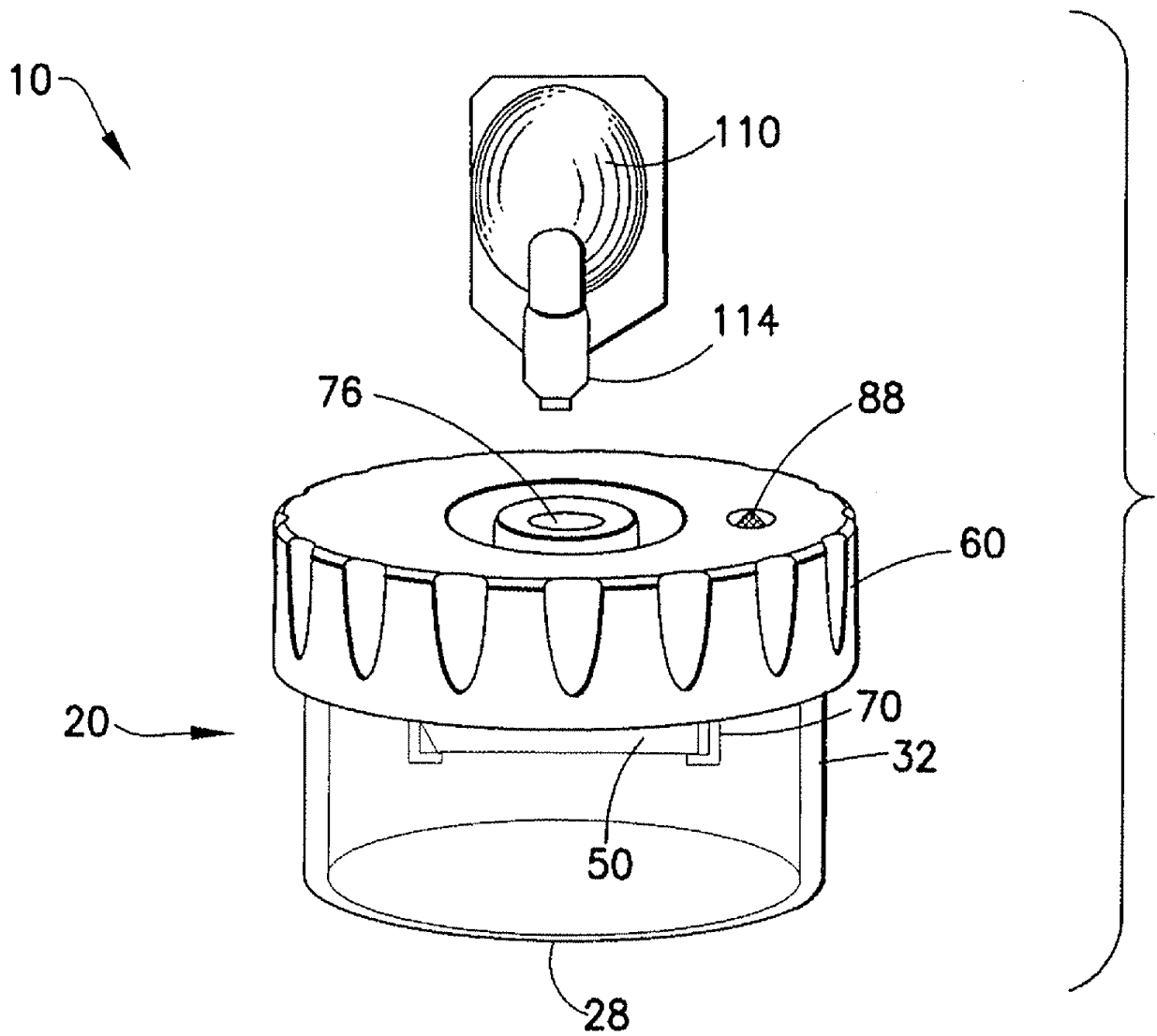


FIG.8