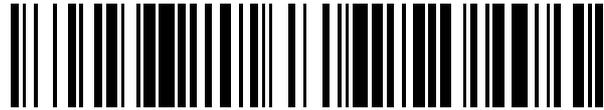


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 744**

51 Int. Cl.:

C12M 1/18

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2009 PCT/DK2009/050162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10003423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2009 E 09776231 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2315823**

54 Título: **Sistema de identificación individual**

30 Prioridad:

05.07.2008 DK 200800949

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**UNISENSE FERTILITECH A/S (100.0%)
Tueager 1
8200 Aarhus N, DK**

72 Inventor/es:

**RAMSING, NIELS, B.;
BERTSEN, JØRGEN;
GUNDERSEN, JENS, K. y
PLOUGSGAARD, HOLGER SØE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 664 744 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

Sistema de identificación individual

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema dispuesto para ayudar a manipular células, de una forma segura, para reducir al mínimo el riesgo de cometer errores de manipulación que dan como resultado la mezcla de las muestras de células.

10

Antecedentes de la invención

15 El cultivo *in vitro* de embriones fecundados y de otros materiales celulares frágiles, requieren equipos sofisticados para proporcionar calidad, trazabilidad del material celular y reproducibilidad del proceso de cultivo. Los controles de temperatura y atmósfera son elementos básicos y se desea un equipo de monitorización interno para reducir al mínimo los cambios ambientales durante el cultivo y la monitorización. Debido a razones obvias, la mezcla de muestras de células individuales, tales como embriones fecundados *in vitro*, debe evitarse. En la práctica, este problema se resuelve con frecuencia reduciendo la cantidad de objetos cultivados en cada incubadora y, en particular, cultivando en una incubadora solo objetos procedentes de un entorno experimental, tales como óvulos de una mujer, garantizando por este medio la identificación individual de objetos y el origen de los mismos. Por razones prácticas y económicas esto es poco atractivo ya que limita la cantidad de muestras a manipular y/o requiere una gran cantidad de sistemas de cultivo lo que resulta costoso y ocupa mucho espacio.

20

25 El documento US 2004/0147012 desvela un sistema para procesar automáticamente células en placas de microtitulación con códigos de barras que comprende una incubadora.

25

Resumen de la invención

30 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

30

La presente divulgación se refiere a un sistema de cultivo que permite la identificación individual de las células durante todo el período de cultivo. Esto se consigue proporcionando un sistema de cultivo con medios de control de carga/extracción que garanticen que solo pueda cargarse/extraerse un dispositivo simultáneamente.

35 Un aspecto de la divulgación se refiere a un sistema dispuesto para realizar un cultivo y opcionalmente la monitorización de al menos dos objetos microscópicos en el que dichos al menos dos objetos microscópicos están dispuestos en al menos dos dispositivos distintos, en el que dicho sistema comprende una incubadora, un puerto de carga para cargar un dispositivo que se dispone en dicha incubadora, y un puerto de salida para que un dispositivo salga de dicha incubadora, y en el que el sistema comprende además medios de control de carga capaces de controlar que en el sistema solo puede cargarse simultáneamente un dispositivo.

40

Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a un dispositivo para la monitorización y/o cultivo de al menos dos objetos microscópicos, comprendiendo dicho dispositivo una etiqueta de lectura mecánica.

45 En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un método para la manipulación de al menos dos objetos microscópicos que comprende: el cultivo de dichos al menos dos objetos microscópicos en al menos dos dispositivos distintos en una incubadora, comprendiendo dicha incubadora un medio de control de carga capaz de controlar que en el sistema solo puede cargarse simultáneamente un dispositivo.

45

50 Un aspecto de la invención se refiere a un sistema dispuesto para identificar un objeto seleccionado en un dispositivo que aloja al menos dos objetos microscópicos en el que dicho sistema comprende medios para proporcionar a dicho dispositivo información sobre un objeto seleccionado.

50

55 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para manipular un dispositivo que comprende al menos dos objetos microscópicos, que comprende seleccionar un objeto mientras el dispositivo está dentro de una incubadora, en el que a dicho dispositivo se le proporciona la identificación de dicho objeto seleccionado.

55

Definiciones

60 Blastocisto: el blastocisto es una estructura formada en la embriogénesis temprana que posee una masa celular interna, o embrioblasto, que posteriormente forma el embrión, y una masa celular externa, o trofoblasto, que forma la placenta. La formación del blastocisto comienza el día 5 y el blastocisto comprende de 70 a 100 células.

60

65 Embrión: un eucariota diploide multicelular en su fase más temprana de desarrollo. En algunos casos el término "embrión" se usa para describir un ovocito fecundado después de la implantación en el útero hasta 8 semanas después de la fecundación, fase en la cual se transforma en feto. Según esta definición, el ovocito fecundado a

65

menudo se denomina preembrión hasta que se produce la implantación. Sin embargo, a lo largo de esta solicitud de patente utilizaremos una definición más amplia del término embrión, que incluye la fase de preembrión. Por lo tanto, abarca todas las fases de desarrollo desde la fecundación del ovocito a través de la incubación de las fases de mórula, blastocisto e implantación.

5 Cigoto: el resultado de la fecundación de un óvulo y un espermatozoide es una célula denominada cigoto que incluye el ADN completo de ambos padres.

Descripción detallada de la invención

10 En el proceso de fecundación *in vitro*, el óvulo y el espermatozoide se incuban conjuntamente en un medio de cultivo durante aproximadamente 18 horas, como alternativa, se inyecta un solo espermatozoide directamente en el óvulo por inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, *del inglés intracytoplasmic sperm injection*). El óvulo fecundado muestra dos pronúcleos y posteriormente se transfiere a un medio de crecimiento especial y se deja durante aproximadamente 48 horas hasta que el óvulo alcanza la fase de 6-8 células. En este momento, la selección de embriones se realiza normalmente basándose en la calidad y viabilidad del embrión. La calidad de los embriones puede determinarse basándose en el aspecto visual de los embriones, teniendo en cuenta características tales como el número de células, uniformidad del crecimiento y grado de fragmentación. En el documento PCT/DK2007/000291 se describe un método para la selección de embriones basado en evaluaciones de calidad de los embriones.

20 La elección del momento oportuno de la transferencia de los embriones, que influye implícitamente en la duración del cultivo *in vitro* de los embriones, es diferente en diferentes regiones, por ejemplo, en los Estados Unidos disponen de programas con cultivo ampliado, tal como hasta la fase de blastocisto, mientras que en Europa normalmente los embriones se transfieren al útero receptor en las fases de 6-8 células (transferencia de 2 días). El cultivo prolongado puede influir en los criterios de selección de los embriones.

25 El cultivo de embriones requiere un sistema para realizar el cultivo y opcionalmente monitorizar los embriones. Lógicamente, la identidad de los embriones cultivados en un sistema dado no debe mezclarse, ya que esto puede dar como resultado la transferencia de embriones a un receptor erróneo. Para evitar esto, normalmente los embriones de distintos individuos se cultivan por separado.

35 La presente divulgación se refiere a un sistema dispuesto para el cultivo y, opcionalmente, para la monitorización de objetos microscópicos, tales como embriones. El sistema, tal y como se describe en este documento, está dispuesto para el cultivo de al menos dos objetos microscópicos dispuestos en dispositivos distintos. Se contempla que el sistema pueda aplicarse para monitorizar diferentes objetos, tales como muestras de células, durante los procedimientos de cultivo. Las aplicaciones pueden ser tales como un análisis directo durante procedimientos de exploración, donde se puede evaluar el parámetro de selección utilizando el equipo de monitorización. De este modo, pueden utilizarse distintos dispositivos para analizar diferentes compuestos, diferentes concentraciones o diferentes tipos de células. Si se utiliza junto con un microscopio de fluorescencia, la localización de etiquetas fluorescentes puede verse durante la incubación. El sistema incluye una incubadora, que está adaptada para el cultivo de células, que incluye, por ejemplo, cualquiera de las características reglamentarias necesarias, tales como controles de temperatura y atmósfera (véase más adelante). Para la evaluación de la calidad de los embriones, como se ha descrito anteriormente, es ventajoso poder monitorizar los embriones durante el cultivo, por ejemplo, sin tener que extraer de la incubadora los dispositivos que alojan a los embriones, impidiendo cualquier perturbación o interferencia innecesaria en el desarrollo celular que es muy sensible al estrés ambiental. Por lo tanto, se prefiere que el sistema incluya un equipo de monitorización para monitorizar opcionalmente los embriones durante el cultivo.

50 Incluyendo un equipo de monitorización, la manipulación necesaria de los embriones puede reducirse al mínimo con respecto a la carga y a la extracción de los dispositivos que alojan los objetos microscópicos. Los objetos microscópicos que se van a cultivar en el sistema, se disponen en los dispositivos por medios convencionales y posteriormente se cargan en el sistema a través de un puerto de carga y se extraen a través de un puerto de salida. Para aumentar la seguridad del sistema, por ejemplo, reducir al mínimo el riesgo de mezclar cualquier objeto microscópico, el sistema está provisto de medios de control de carga que pueden controlar que en el sistema solo pueda cargarse un dispositivo simultáneamente.

55 Las incubadoras convencionales incluyen una abertura que da acceso a todas las muestras en la incubadora. Incluso si el usuario está siguiendo los protocolos de manipulación estrictos y las rutinas de control de ambladura, físicamente es imposible cargar o extraer simultáneamente dos o más muestras o dos o más estantes que contienen dichas muestras, aumentando el riesgo de cometer errores de manipulación manual. Incluyendo medios de control de carga, el sistema de la presente divulgación proporciona más seguridad al procedimiento de manipulación de embriones.

60 Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un sistema dispuesto para realizar un cultivo y opcionalmente monitorizar al menos dos objetos microscópicos, en el que dichos al menos dos objetos microscópicos se disponen en al menos dos dispositivos distintos, en el que dicho sistema comprende una incubadora, un puerto de carga para cargar un dispositivo que se dispone en dicha incubadora, y un puerto de salida para que un dispositivo salga de

dicha incubadora, y que comprende además medios de control de carga capaces de controlar que en el sistema solo puede cargarse simultáneamente un dispositivo.

Medios de control de carga

5 Los medios de control de carga garantizan que en el sistema solo pueda cargarse un dispositivo simultáneamente. Durante el uso, los embriones/óvulos fecundados de una mujer se ubicarán en un dispositivo individual y el siguiente procedimiento de carga única garantiza que solo los embriones procedentes de una posible madre se inserten en la incubadora simultáneamente. Como se describe más adelante, cada dispositivo puede estar provisto de una etiqueta
10 identificadora para facilitar adicionalmente la identificación del dispositivo. En una realización preferida, el tamaño del puerto de carga solo permite la entrada simultánea de un dispositivo. Adicionalmente se prefiere que el puerto de salida solo permita la salida simultánea de un dispositivo. En una realización más preferida, el puerto de carga y el puerto de salida es el mismo puerto y solo puede cargarse/salir simultáneamente un dispositivo, restringido por el tamaño del puerto de carga/salida. La identidad del dispositivo puede controlarse mediante una etiqueta
15 identificadora, y la carga/salida puede controlarse adicionalmente mediante un ordenador que mantenga el control de la ubicación de los dispositivos individuales.

En una realización alternativa, el medio de almacenamiento descrito en el presente documento más adelante puede incluir cierres que sujetan cada dispositivo en una posición fija. Estos cierres pueden interconectarse o controlarse por ordenador, permitiendo que solo se abra un cierre a la vez, proporcionando así un medio de control de carga. Esto también puede implementarse permitiendo solo la carga o extracción de dispositivos desde una posición, que está preseleccionada. La carga de otros dispositivos requerirá después la reubicación del primer dispositivo. En esta realización la carga y la salida puede realizarse como la entrada y la salida de una noria. Como se ha indicado anteriormente la ubicación de dispositivos individuales y la carga de dichos dispositivos individuales en una posición
20 desbloqueada pueden controlarse a través de un ordenador para minimizar aún más el riesgo de que se produzca la mezcla de dispositivos durante la manipulación de los dispositivos.

Medios de almacenamiento

30 Para beneficiarse por completo del sistema según la divulgación, se prefiere que el sistema comprenda medios de almacenamiento que tengan dos o más posiciones de portadispositivos, estando adaptada cada posición de portadispositivo para sujetar el dispositivo en una posición fija en el medio de almacenamiento. El medio de almacenamiento puede ser una cinta transportadora para movimientos horizontales de dispositivos. El medio de almacenamiento puede transferir por tanto cada dispositivo a una posición de monitorización en la que es posible ver
35 los objetos microscópicos a través del equipo de monitorización.

En una realización preferida el medio de almacenamiento puede colocar un dispositivo con respecto a un microscopio para permitir la visualización de los objetos microscópicos (véase más adelante), transfiriendo el dispositivo a una posición de monitorización. Se prefiere además que el dispositivo pueda colocarse para permitir la visualización del objeto individual y/o permitir una visión general de los objetos alojados por un dispositivo (véase más adelante la sección relacionada con el sistema de monitorización).

40 Asimismo, se prefiere además que el medio de almacenamiento pueda colocar un dispositivo o una posición de portadispositivo vacía en el puerto de carga y/o el puerto de salida de la incubadora. Por lo tanto, en una realización preferida, el sistema tiene una posición de carga y/o una posición de salida.

45 Cuando el sistema se utiliza junto con un sistema de identificación tal como se describe en el presente documento más adelante, se prefiere además que el medio de almacenamiento pueda colocar un dispositivo con respecto a un equipo de etiquetado, mediante la transferencia de un dispositivo a una posición de etiquetado. La posición de etiquetado puede ser igual o diferente a una o más de la posición de monitorización, la posición de carga o la posición de salida. En una realización preferida, la posición de etiquetado es idéntica o parecida a la posición de salida por lo que justo antes de extraer un dispositivo del sistema se añade fácilmente una etiqueta identificadora. En una realización preferida adicional, la posición de etiquetado es idéntica o parecida a la posición de monitorización, por lo que al final de la monitorización de un dispositivo se añade fácilmente una etiqueta identificadora.

50 En una realización sencilla el medio de almacenamiento es una cinta transportadora que puede mover los dispositivos horizontalmente para permitir tanto la monitorización como la carga/extracción de dispositivos. Los dispositivos pueden colocarse en un deslizador que se desplaza lateralmente con relación al puerto de carga. Cuando se abre el puerto de carga, se proporciona acceso a un dispositivo. Cuando se abre el puerto de carga se proporciona acceso a un dispositivo.

55 Según la divulgación puede contemplarse una pluralidad de medios de almacenamiento que comprenda estas características. En el documento EP 1916296 se describe un sistema que incluye una unidad de transferencia entre una posición apiladora (que sujeta los dispositivos) y una posición de observación, el medio de almacenamiento según la divulgación puede incluir una o más unidades de transferencia similares, que pueden transferir un dispositivo determinado desde un portadispositivo a una posición de monitorización o posición de carga/salida. Los

dispositivos se almacenan horizontalmente bien a cada lado o a diferentes alturas dentro de la incubadora. Se pueden combinar diferentes tipos de medios de almacenamiento para tener un sistema de reordenamiento dentro de la incubadora, tal como una cinta transportadora, un tipo de elevador o medios de almacenamiento de tipo noria. Al incluir un sistema de reordenamiento interno, los dispositivos individuales se pueden seleccionar para monitorizar o salir, y se pueden cargar nuevos dispositivos, mientras que los otros dispositivos se mantienen dentro de la incubadora. Se contempla que la reordenación de los dispositivos dentro de la incubadora pueda realizarse manualmente desde fuera de la incubadora o preferentemente mediante un proceso automatizado controlado interna o externamente mediante un ordenador del sistema. La identificación individual del dispositivo, objetos y el origen de los objetos, es asistida por los medios de control de carga como se describió anteriormente. Las etiquetas identificadoras (descritas a continuación) pueden ayudar a garantizar aún más la seguridad del sistema, ya que la identidad de los dispositivos que salen o se cargan en el sistema puede controlarse mediante un ordenador y/o manualmente cuando se manipulan dispositivos individuales.

En una realización preferida, el medio de almacenamiento comprende al menos cuatro, tal como al menos seis posiciones de portadispositivo. En realizaciones adicionales el medio de almacenamiento comprende al menos 8, tal como al menos 10 posiciones de portadispositivo.

Etiqueta identificadora

Durante el uso, los dispositivos para alojar los objetos microscópicos están provistos de etiquetas identificadoras. Dicha etiqueta es preferentemente una etiqueta identificadora de lectura mecánica, más preferentemente un código de barras o una RFID (acrónimo de *Radio-frequency identification*, identificación por radiofrecuencia). El uso de etiquetas de lectura mecánica se combina ventajosamente con un sistema provisto de un lector mecánico que puede leer dicha etiqueta identificadora de lectura mecánica.

Dispositivo para alojar objetos microscópicos

Para el cultivo de embriones, una pluralidad de óvulos se fecunda o cultiva para su fecundación, aunque solo unos pocos se procesen posteriormente. Para optimizar los usos del sistema según la divulgación, se prefiere que cada dispositivo pueda alojar al menos dos objetos microscópicos, tal como al menos cinco objetos microscópicos. En realizaciones adicionales es incluso más preferido que cada dispositivo pueda alojar al menos 8 objetos microscópicos, tal como al menos 10 objetos microscópicos.

Además de los objetos microscópicos, el dispositivo también debe poder contener los medios objeto para cultivar dicho objeto. En una realización preferida cada dispositivo comprende al menos dos depresiones en una superficie superior de dicho dispositivo; estando cada depresión adaptada para alojar un objeto microscópico y un medio objeto para cultivar dicho objeto microscópico.

Un aspecto de la divulgación se refiere a un dispositivo para monitorizar y/o cultivar al menos dos objetos microscópicos, que comprende una etiqueta de lectura mecánica para la identificación del dispositivo.

En una realización el dispositivo comprende preferentemente al menos dos depresiones en una superficie superior de dicho dispositivo, adaptadas para el alojamiento y un objeto microscópico individual y medios objeto.

En otra realización preferida, el dispositivo comprende una etiqueta identificadora en forma de código de barras o RFID.

Como se describió anteriormente, la seguridad del sistema se basa en la esperanza de que los óvulos de diferentes mujeres no se cultiven juntos en un dispositivo, incluso si el dispositivo tiene la capacidad de alojar diversos embriones, como se ha descrito anteriormente. Esta característica puede utilizarse como alternativa al cultivo de diversos embriones de la misma mujer en un dispositivo en el sistema. Por supuesto también es posible disponer de diversos dispositivos que alojen embriones de la misma mujer en el sistema, para aumentar las posibilidades de obtener un número razonable de embriones de alta calidad adecuados para el implante. En una realización, cada depresión comprende una entalladura de una sección transversal más pequeña que la depresión para alojar cada objeto microscópico respectivo y medios objeto. Adicionalmente los dispositivos según la divulgación presentan preferentemente un perfil de superficie inferior correspondiente a los contornos de los portadispositivos que permiten la carga y el ajustado fácil de los dispositivos y esto puede ser parte de un sistema de control de orientación (véase más adelante).

Preferentemente, el dispositivo está provisto de medios para identificar exclusivamente cada depresión, tal como marcas de depresión. Las marcas son más preferentemente visibles a través del sistema de monitorización (véase más adelante) lo que permite identificar fácilmente una depresión monitorizada. Preferentemente, la marca es directamente visible a través del microscopio y de tamaño adecuado que permite la identificación de la vista preferida para la evaluación de los objetos, lo que significa que la marca es probablemente microscópica en cuanto a su tamaño para ser vista a través del microscopio, sin interferir con la vista el objeto a examinar. Por lo tanto, la

marca más preferentemente se encuentra en la periferia de la depresión. La marca puede ser un simple sistema de numeración o un sistema de coordenadas o cualquier otro sistema adecuado conocido en la técnica.

5 En una realización preferida dicho medio para la identificación exclusiva de cada depresión, comprende al menos un marcador para identificar una fila de depresiones y al menos un marcador para identificar una columna de depresiones en dicho dispositivo.

10 En una realización preferida la marca de depresión es de lectura mecánica, lo que puede proporcionarse mediante un sistema de coordenadas como se ha descrito anteriormente. Un sistema de coordenadas es muy preferido ya que permite utilizar dispositivos de diferentes tamaños.

Información de etiquetas y zona receptora de etiquetas

15 El dispositivo puede construirse adicionalmente para recibir una etiqueta identificadora que comprende una zona receptora de etiquetas. La zona receptora de etiquetas puede ser una zona receptora de etiquetas común o una zona receptora de etiquetas específica de depresión, colocada con respecto a cada depresión. La zona receptora de etiquetas puede ser una zona adecuada para poner pegatinas o adecuada para la recepción de mensajes escritos sencillos, tales como símbolos, letras o signos de color, que pueden utilizarse para enviar información de una evaluación de calidad.

20 Una etiqueta común puede tener forma de una etiqueta que se corresponde con la superficie superior o inferior de un dispositivo, por el que se puede ver información sobre cualquier embrión seleccionado durante el tratamiento ulterior de los objetos. La etiqueta informa al usuario sobre cuáles objetos se han seleccionado. En una realización la información está en forma de una abertura por encima de las depresiones que alojan los objetos seleccionados por lo que el procesamiento posterior se limita a los objetos seleccionados. En una realización más la etiqueta es una cubierta que cubre el dispositivo que aloja los objetos, donde solo se proporciona acceso a los objetos seleccionados. En una realización más se utiliza colorante para marcar depresiones que alojan objetos seleccionados.

25 Además es posible prefijar las etiquetas, que son termosensibles o fotosensibles, al dispositivo. Estas pueden activarse o inactivarse para el cultivo y sistema de monitorización, durante o al final de la evaluación de la calidad.

30 En una realización preferida el dispositivo según la divulgación comprende una zona receptora de etiquetas o una etiqueta prefijada.

35 El uso de un sistema de identificación, como se describe más adelante en el presente documento, proporciona más seguridad al procedimiento de manipulación de objetos microscópicos. En otra realización, el dispositivo puede comprender cualquiera de las características que se describen a continuación en relación con el sistema de identificación.

40 La evaluación de los objetos para su procesamiento posterior, como se ha descrito anteriormente, se puede realizar durante el cultivo de los objetos manualmente mediante monitorización directa o mediante análisis de fotografías o películas adquiridas durante el período de cultivo anterior o por métodos asistidos por ordenador para determinar el objeto y la calidad del embrión particular. Después de la selección de uno o más objetos para su procesamiento posterior, se prefiere que el sistema proporcione medios para el etiquetado de una depresión que aloja un objeto seleccionado, tal como una zona receptora de etiquetas específica de depresión en el dispositivo que aloja los objetos microscópicos. Como alternativa, cada dispositivo puede comprender una zona receptora de etiquetas común donde se deposita información en el que las depresiones contienen un objeto seleccionado por el sistema.

45 La etiqueta identificadora puede ser cualquier tipo de etiqueta adecuada, tal como un punto, una cruz, una pegatina, una cubierta con orificios u otro medio más sofisticado, tal como una placa construida especialmente para recibir un dispositivo que aloja objetos, donde la placa puede señalar las depresiones que contienen los objetos seleccionados usando luz u otros métodos de etiquetado. Puede ser una etiqueta común tal como una ilustración esquemática del dispositivo que señala las depresiones seleccionadas. El etiquetado puede ayudarse adicionalmente por la etiqueta identificadora y un método informatizado para la selección de los objetos, por el que el sistema está mínimamente influenciado por el individuo que manipula las muestras.

Medios de control de la orientación

50 Para aumentar adicionalmente la seguridad del sistema, se prefiere que el sistema comprenda medios de control de la orientación, de tal manera que la carga de los dispositivos solo es posible realizarla en una dirección. Preferentemente se construyen portadispositivos y dispositivos para permitir la carga de los dispositivos solo en una orientación, proporcionando un dispositivo con una superficie inferior que se corresponde con la parte receptora del portadispositivo. Esto puede mejorarse aún más construyendo pares de portadispositivos y dispositivos que encajan entre sí exclusivamente, controlando también por tanto qué dispositivo se inserta en qué portadispositivo.

65

Medios de control de la temperatura

5 Para un cultivo celular, es un requisito previo que la temperatura esté continuamente controlada para mantener una temperatura deseada dentro de la incubadora y, en particular, dentro de los dispositivos que alojan los objetos microscópicos. En una realización, el sistema según la divulgación, comprende una fuente de calor adecuada para proporcionar temperaturas para el cultivo de dichos al menos dos objetos microscópicos.

10 Como se ha descrito anteriormente en una realización preferida del presente sistema, los dispositivos que alojan los objetos pueden estar sujetos mediante medios de almacenamiento, en una realización adicional preferida, esto puede utilizarse para garantizar el contacto térmico entre dichos dispositivos y dicha fuente de calor. En una realización optimizada más preferida, dichos medios de almacenamiento comprenden un portadispositivo, que está adaptado para corresponderse con una superficie inferior proporcionada por dicho dispositivo.

15 Por consiguiente, el sistema puede proporcionarse con una capa termoconductora adaptada para proporcionar una temperatura estable determinada a al menos dichas depresiones, cuya temperatura es adecuada para el cultivo, en particular adecuada para la incubación de dichos al menos dos objetos microscópicos.

Sistema de monitorización

20 Los objetos microscópicos cultivados en un sistema según la divulgación, se monitorizan opcionalmente durante el cultivo. Dicha monitorización puede incluir la visualización de los objetos utilizando un microscopio incluido en el sistema. Esto puede ser factible combinando un sistema que comprende un microscopio con un sistema que comprende medios de almacenamiento que se disponen para colocar un dispositivo con respecto al microscopio, mediante lo cual se permite que al menos un objeto microscópico se vea a través del microscopio. El dispositivo a
25 monitorizar se transfiere a una posición de portadispositivo del microscopio o a una posición de monitorización. Dependiendo de la vista deseada, el aumento del sistema puede cambiarse, para permitir la monitorización de cada objeto individualmente o tener una vista de todo el dispositivo a uno o más aumentos.

30 Dependiendo de los criterios de elección a emplear para la evaluación de los objetos microscópicos, pueden implementarse diferentes procedimientos automatizados para la monitorización y evaluación. El microscopio se conecta preferentemente a una cámara capaz de adquirir imágenes del objeto microscópico colocado para verse por el microscopio. Las imágenes de objetos microscópicos individuales pueden adquirirse durante el período de cultivo de los objetos microscópicos a intervalos regulares y usarse para elegir objetos para un procesamiento continuo, como en el caso de los embriones para la implantación en un útero receptor. Como alternativa, la monitorización de
35 los objetos se puede realizar utilizando un equipo de video que puede adquirir grabaciones en directo.

El sistema de la divulgación comprende preferentemente un microscopio y adicionalmente medios de obtención de imágenes, tal como un equipo de cámara y/o video.

40 Como se mencionó anteriormente, se puede emplear cualquier método para elegir los embriones más prometedores.

Control de la posición

45 Cualquier monitorización de los objetos microscópicos, utilizando el microscopio y/o cualquier medio de obtención de imágenes requiere que los objetos microscópicos estén dispuestos exactamente en relación con el microscopio. Para permitir que los objetos microscópicos puedan verse a través del/con el microscopio y para garantizar la posición correcta del dispositivo durante el cultivo y monitorización, se prefiere que los medios de almacenamiento y en particular el medio de almacenamiento del microscopio comprenda:

- 50
- al menos un orificio vertical que se extiende a través del portadispositivo,
 - un emisor de luz, tal como un láser, que proporciona una luz vertical, y
 - un sensor de luz en el lado opuesto del dispositivo en relación con el emisor de luz para detectar la luz que se emite cuando el portadispositivo está en una posición correcta para la monitorización y/o el cultivo.

55 Adicionalmente se prefiere que el sistema comprenda medios de almacenamiento que adicionalmente comprenden una unidad de control para el posicionamiento automático de dicho dispositivo con respecto a dicho microscopio y/o dicha fuente de calor.

60 En una realización preferida, el sistema según la divulgación comprende una unidad de control adaptada para controlar la temperatura de dicha fuente de calor para obtener un ambiente estable en la incubadora, y/o adaptado para la monitorización y/o adquisición de imágenes de dichos objetos microscópicos, utilizando dichos medios de obtención de imágenes, y/o analizando dichas imágenes para una evaluación de la calidad de dichos objetos y/o mantener un registro de portaobjetos de reemplazo.

65

Diferentes aplicaciones del sistema según la divulgación pueden beneficiarse de mediciones no invasivas de la actividad metabólica en las depresiones individuales que alojan los objetos microscópicos. El pH de los medios puede cambiar durante el cultivo, y el contenido de gas puede cambiar localmente. Por tanto, en una realización más preferida el sistema comprende medios para realizar mediciones no invasivas de actividad metabólica que comprenden microsensores para medir, por ejemplo, el pH, el contenido de oxígeno y/o parámetros similares.

Método para el cultivo de objetos microscópicos

En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a un método para manipular dos objetos microscópicos que comprende el cultivo de dichos al menos dos objetos microscópicos en al menos dos dispositivos distintos en una incubadora que comprende medios de control de carga que pueden controlar que en el sistema solo puede cargarse un dispositivo simultáneamente.

Se prefiere que el método comprenda la etapa de cultivar y opcionalmente monitorizar dichos al menos dos objetos microscópicos utilizando un sistema como se describe en el presente documento. Se prefiere adicionalmente que se utilicen al menos dos dispositivos, como se describe en el presente documento, para alojar dichos al menos dos objetos microscópicos.

Durante la evaluación de la calidad regular de los embriones es habitual que el portadispositivo de los embriones se extraiga de la incubadora para evaluar la calidad justo antes de la selección, por lo que la selección se realiza identificando los objetos al final del período de cultivo.

El sistema, los dispositivos y el método descritos en el presente documento, son particularmente útiles para el cultivo de embriones antes de la implantación, ya que el sistema es idóneo para realizar evaluaciones de calidad sin interferir con el ambiente de cultivo. En una realización preferida adicional, los objetos microscópicos son embriones, tales como embriones fecundados *in vitro*.

Se prefiere adicionalmente que cualquiera o al menos parte de cualquier evaluación de calidad se realice mientras que los embriones están dentro de la incubadora.

Utilizando un sistema según la divulgación, es posible basar la evaluación de calidad en diversas vistas de cada embrión individual, tal como al menos dos vistas. Los objetos pueden examinarse en cualquier momento durante el período de cultivo, y el análisis puede posponerse adquiriendo fotografías o incluso grabando películas en directo de cada embrión. La evaluación de la calidad se puede realizar con un ordenador, o con un ordenador basándose solo en algunos criterios (o criterio) predeterminados.

La evaluación de la calidad se puede usar para seleccionar embriones para su implantación, congelación y/o destrucción basándose en diferentes criterios de selección.

Se prefiere que las depresiones que comprenden los embriones seleccionados se identifiquen y que esta información se comunique al usuario. En una realización preferida, la información sobre los embriones seleccionados se proporciona mediante una etiqueta unida al dispositivo, por ejemplo en forma de una etiqueta específica para la depresión o una etiqueta común que incluye información sobre todos los embriones alojados en el dispositivo específico.

En una realización alternativa, la información sobre los embriones seleccionados se proporciona mediante la activación o inactivación de una etiqueta prefijada incluida en el dispositivo, tal como una etiqueta termosensible o fotosensible.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para manipular un dispositivo que comprende al menos dos objetos microscópicos, comprendiendo dicho método la etapa de seleccionar un objeto mientras el dispositivo está dentro de una incubadora, en el que a dicho dispositivo se le proporciona la identificación de dicho objeto seleccionado.

Sistema de identificación

Como se describió anteriormente, un objeto puede seleccionarse manualmente o mediante un método informatizado. Como dichos objetos microscópicos pueden ser muy frágiles, se desea mantener los objetos en el mismo ambiente el mayor tiempo posible, por ejemplo, que cualquier selección se realice mientras los objetos se mantienen en una incubadora adecuada. Tras la selección de un objeto, éste se procesará adicionalmente mediante diversos procedimientos, según el tipo de objetos alojados en el sistema. El procesamiento adicional con implica más a menudo la extracción del objeto del dispositivo que aloja dicho objeto. El proceso de selección es preferentemente distinto al de la extracción del objeto y, por lo tanto, la información con respecto a un objeto seleccionado debe proporcionarse a la persona que manipula el procesamiento adicional de una manera segura y fácil para ayudar a la extracción de objetos seleccionados del dispositivo.

En un aspecto adicional, la presente solicitud describe un sistema para la identificación de un objeto seleccionado en un dispositivo que aloja al menos dos objetos microscópicos, en el que dicho sistema comprende medios para proporcionar a dicho dispositivo información sobre un objeto seleccionado.

5 El sistema según la invención identifica, señala o marca la ubicación de un objeto seleccionado. En una realización preferida, un objeto se selecciona basándose en una evaluación de calidad. Esto es muy adecuado, por ejemplo, para la selección de embriones para implantación.

10 Como se describió anteriormente, el dispositivo que aloja los objetos microscópicos puede construirse para recibir información con respecto a un objeto seleccionado, al comprender una zona receptora de etiquetas. Esta zona puede estar en una superficie superior del dispositivo, en una superficie inferior del dispositivo o, como alternativa, en una cubierta del dispositivo.

15 En una realización de la invención, la información sobre un objeto seleccionado se proporciona mediante una etiqueta de información en la zona receptora de etiquetas de información, tal como en la superficie superior del dispositivo, en una superficie inferior del dispositivo o, como alternativa, en una cubierta del dispositivo.

20 Para identificar un objeto seleccionado para el usuario del sistema, la etiqueta de información que proporciona la información sobre un objeto seleccionado es preferiblemente una marca visual. Una etiqueta de información puede tener, como se describió anteriormente, cualquier forma adecuada, siempre que el usuario pueda utilizar la información provista en la etiqueta. En una realización preferida, la información sobre un objeto seleccionado se proporciona mediante una marca visual, tal como un signo de color, un símbolo o un texto escrito. Se prefiere adicionalmente que dichas marcas visuales sean visibles durante la extracción al microscopio o cuando una etapa de control de selección implique la inspección con microscopio de objetos seleccionados.

25 En la realización específica donde la etiqueta de información se proporciona a una zona receptora de etiquetas de una cubierta de dispositivo, la etiqueta puede ser, en una realización preferida, una abertura en la cubierta de dispositivo, que proporciona un etiquetado físico de objetos seleccionados, en otros términos, un obstáculo físico obstruyendo la extracción de objetos no seleccionados.

30 Preferentemente, se proporciona una etiqueta en una zona receptora de etiquetas de información, ya sea directamente en dicha zona o en una etiqueta unida a dicha zona. Como se describe anteriormente, según la invención, pueden utilizarse etiquetas previamente fijadas que pueden ser termosensibles o fotosensibles.

35 El sistema de identificación puede incluir características adicionales para proporcionar un sistema dispuesto para cultivar y monitorizar dichos al menos dos objetos microscópicos. De este modo, un sistema comprende además preferentemente una incubadora y un equipo de monitorización.

40 Además, se contempla que el sistema de identificación pueda comprender cualquiera de las características del sistema dispuesto para realizar el cultivo y, opcionalmente, la monitorización de al menos dos objetos microscópicos como se describe anteriormente en el presente documento.

45 En una realización adicional, el sistema de identificación comprende un dispositivo para alojar al menos dos objetos microscópicos como se describe en el presente documento. Por lo tanto, en una realización preferida, el sistema de identificación está dispuesto para cultivar y monitorizar más de un dispositivo.

50 Utilizando características de uno o más del sistema de cultivo, sistema de identificación, los dispositivos descritos en este documento y los métodos descritos anteriormente, se obtiene un sistema muy seguro y funcional para el tratamiento de objetos microscópicos. Las características de seguridad incluyen la carga única preferentemente combinada con una etiqueta identificadora fijada al dispositivo que relaciona cada dispositivo con el origen de los objetos microscópicos alojados en dicho dispositivo. En segundo lugar, la selección del objeto puede realizarse mientras los objetos están dentro de una incubadora y la selección puede basarse además en diversas vistas de cada objeto. En total, esto proporciona una base para la selección de alta calidad. Al utilizar el sistema de identificación para relacionar los objetos seleccionados con su ubicación en el dispositivo, proporcionando la información sobre un objeto seleccionado a dicho dispositivo, la ubicación de un objeto seleccionado está claramente marcada para su manipulación posterior. En conclusión, el sistema permite métodos para garantizar la identificación individual del origen de los objetos del dispositivo que contiene dichos objetos y un objeto seleccionado desde el mismo.

60 Descripción detallada de los dibujos

65 Figura 1: Medio de control de carga. La incubadora está provista de un puerto de carga (1) que proporciona acceso a un solo dispositivo de alojamiento de objetos. La imagen revela dos dispositivos dentro de la incubadora, pero solo el dispositivo situado más a la izquierda puede extraerse fácilmente de la incubadora. Para extraer otros dispositivos de la incubadora, se requiere el reordenamiento de los dispositivos utilizando los medios de almacenamiento para transferir un segundo dispositivo a la posición de portadispositivo directamente dentro del puerto de carga.

Asimismo, la carga de los dispositivos debe realizarse de uno en uno, y requiere que haya una posición vacía del portadispositivo directamente dentro del puerto de carga.

5 Figura 2: Dispositivo que puede alojar 12 objetos microscópicos.

Figura 3: Vista lateral del dispositivo mostrado en la figura 2, que describe las depresiones (2) y las entalladuras (3) de dichas depresiones para dar cabida a los objetos microscópicos.

10 Figuras 4-6: Marcas identificadoras (4) de depresiones/entalladuras individuales mostradas a diferentes aumentos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema dispuesto para identificar un objeto seleccionado en un dispositivo que comprende depresiones para alojar al menos dos objetos microscópicos, alojando cada depresión uno de los al menos dos objetos microscópicos, comprendiendo dicho sistema medios para proporcionar a dicho dispositivo, información sobre un objeto seleccionado, seleccionándose dicho objeto preferentemente mediante una evaluación de calidad.
- 10 2. El sistema según la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende una zona receptora de etiquetas, tal como una zona receptora de etiquetas situada en una superficie superior, en una superficie inferior del dispositivo, proporcionándose dicha información sobre un objeto seleccionado preferentemente por marcas en la zona receptora de etiquetas de información.
- 15 3. El sistema según las reivindicaciones 1 a 2, en el que el medio para proporcionar información comprende una cubierta de dispositivo, comprendiendo dicha cubierta de dispositivo preferentemente una zona receptora de etiquetas de información, proporcionándose dicha información sobre un objeto seleccionado mediante una marca en la zona receptora de etiquetas de información de la cubierta del dispositivo, una marca tal como una abertura en la cubierta del dispositivo.
- 20 4. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la información sobre un objeto seleccionado se proporciona mediante una marca visual, tal como una marca visual proporcionada por un color, un símbolo o un texto escrito, siendo la marca visual preferentemente visible durante la extracción de un objeto seleccionado.
- 25 5. El sistema según la reivindicación 4, en el que la marca está en una zona receptora de etiquetas de información y/o en una etiqueta unida a una zona receptora de etiquetas de información.
- 30 6. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sistema está dispuesto para cultivar y monitorizar dichos al menos dos objetos microscópicos.
7. El sistema según la reivindicación 6, en el que el sistema comprende una incubadora y un equipo de monitorización.
8. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sistema está dispuesto para cultivar y monitorizar más de un dispositivo.
- 35 9. Un método para manipular un dispositivo que comprende depresiones para alojar al menos dos objetos microscópicos, comprendiendo dicho método la etapa de seleccionar un objeto mientras el dispositivo está dentro de una incubadora, en el que a dicho dispositivo se le proporciona una identificación de dicho objeto seleccionado.

FIG. 1

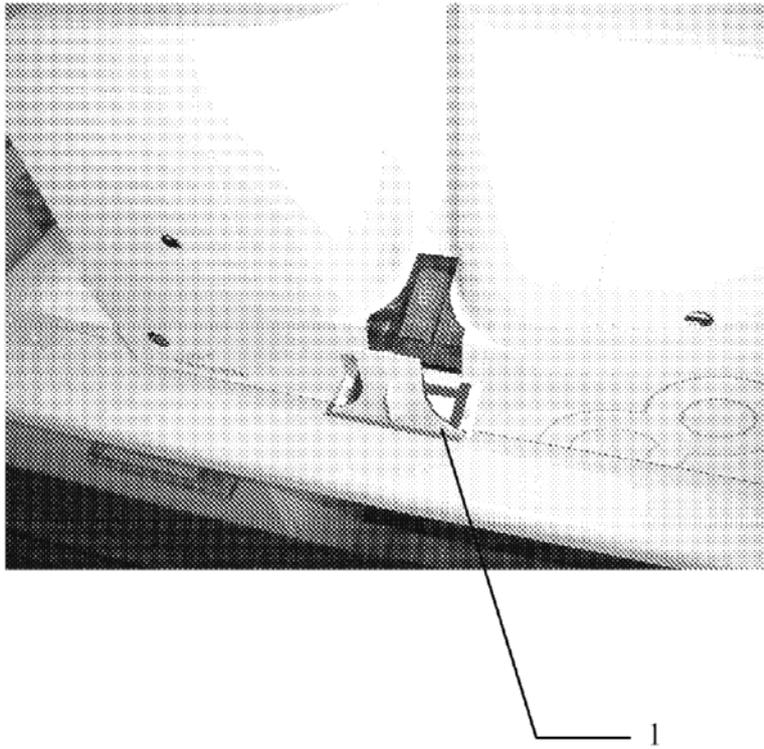


FIG. 2

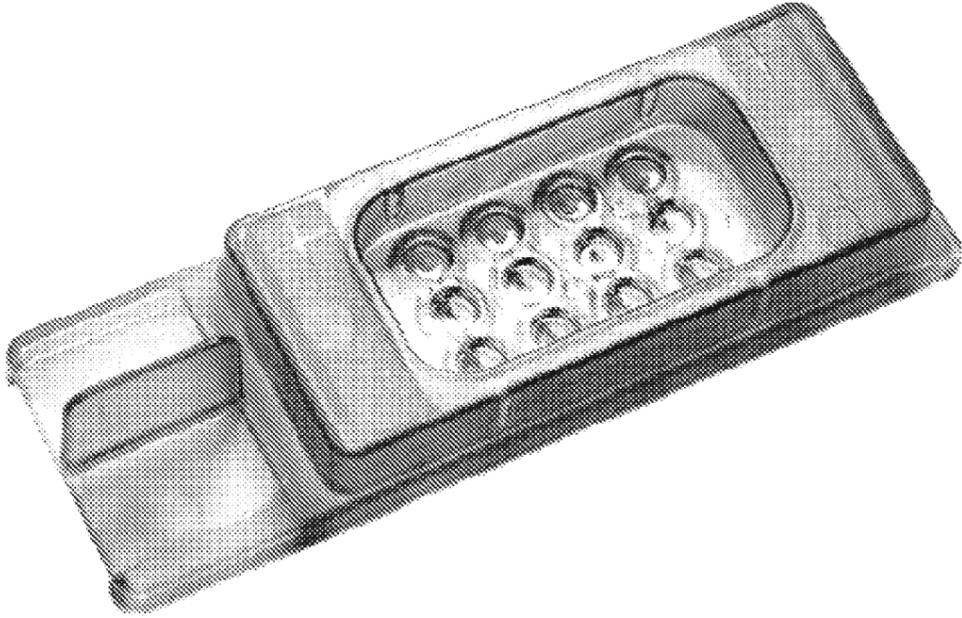


FIG. 3

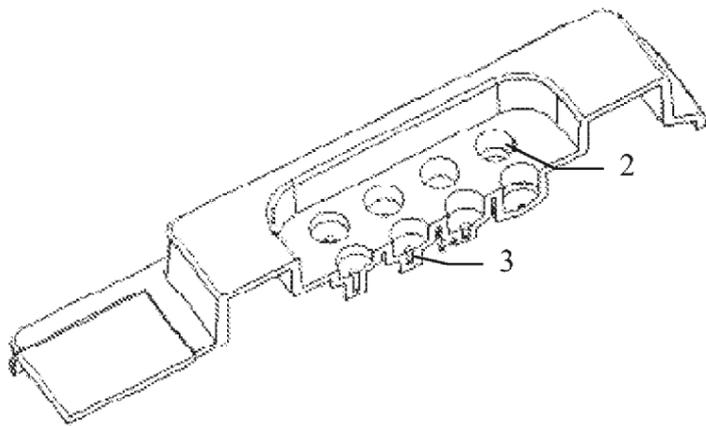
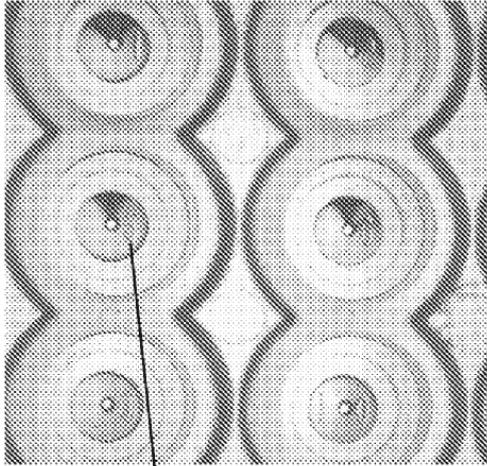
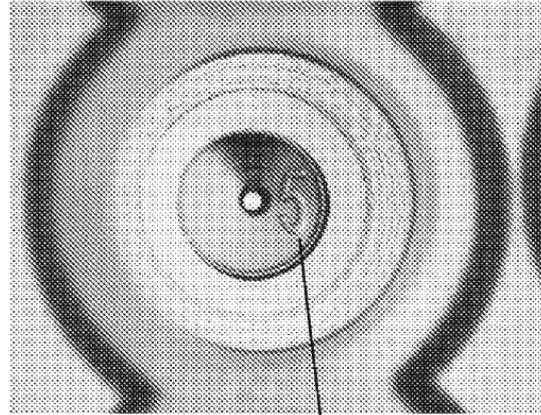


FIG. 4



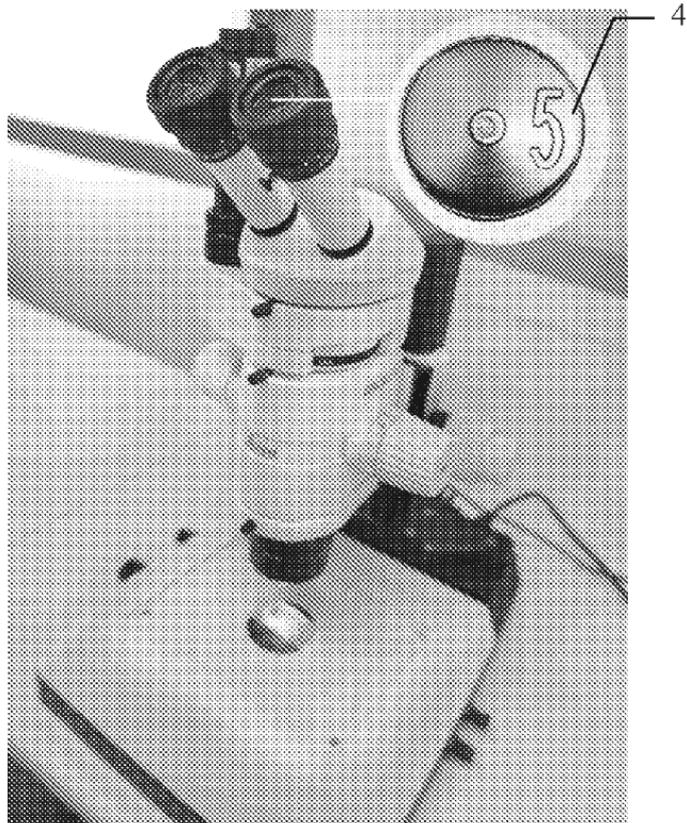
4

FIG. 5



4

FIG. 6



4