

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 890 699**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/58 (2006.01)

G01N 33/62 (2006.01)

C12M 1/26 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C12Q 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2016 PCT/AU2016/051142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17088013**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2016 E 16867446 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3380632**

54 Título: **Un kit para la detección de ureasa**

30 Prioridad:

27.11.2015 AU 2015904930

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

21.01.2022

73 Titular/es:

**INFAGEN (HONG KONG) LIMITED (100.0%)
9E, Tower 5, The Long Beach 8 Hoi Fai Road
Kowloon, CN**

72 Inventor/es:

MARSHALL, BARRY

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 890 699 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

Un kit para la detección de ureasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un kit para la detección de ureasa.

Antecedentes de la técnica

10

Muchas dolencias del sistema gastrointestinal en los seres humanos son causadas, al menos en parte, por bacterias. Tales bacterias incluyen las del género *Campylobacter*, y particularmente *Helicobacter pylori*. Por ejemplo, *Helicobacter pylori* puede causar infecciones bacterianas en la superficie mucosa del estómago. Los trastornos crónicos del estómago causados por *Helicobacter pylori* incluyen úlceras pépticas, gastritis y cáncer. Además, se sabe que *Helicobacter pylori* produce la enzima ureasa en grandes cantidades.

15

Por lo tanto, una vez que un paciente muestra síntomas de un trastorno estomacal, se pueden usar varias pruebas para diagnosticar la presencia de *Helicobacter pylori*. Una de tales pruebas que ha ganado una gran popularidad es la prueba rápida de ureasa, también conocida como prueba CLO (prueba de organismos similares a *Campylobacter*).

20

La prueba CLO se basa en la capacidad de la enzima ureasa para convertir la urea en amoníaco y dióxido de carbono. En consecuencia, la prueba CLO incluye las etapas de poner en contacto una muestra de tejido del estómago con una composición de gel que contiene urea y un indicador de pH que cambia de color cuando hay un aumento en el pH. El rojo de fenol se usa a menudo como un indicador adecuado, ya que sufre un cambio de color llamativo de amarillo a rojo. Si hay ureasa presente en el material gástrico, la urea se descompondrá en amoníaco para elevar el pH y, en última instancia, hará que el indicador de pH cambie de color.

25

Aunque la prueba CLO ha proporcionado grandes avances en la detección temprana de trastornos gastrointestinales, la urea y otros reactivos contenidos en la composición del gel tienen tendencia a degradarse con el tiempo. En consecuencia, una vez formulada, la composición de gel tiene una vida útil relativamente corta.

30

Para aumentar la vida útil de los kits de prueba CLO, se refrigera para ralentizar la degradación de la composición. De hecho, muchos países estipulan que los kits de prueba CLO deben refrigerarse a menos de 10 °C antes de permitir el transporte internacional. Tal refrigeración requiere grandes unidades de refrigeración que aumentan los costos de almacenamiento, tanto en los costos de capital para comprar las unidades como en los costos de funcionamiento y mantenimiento. Debido a esto, muchos países en desarrollo no pueden permitirse este tipo de kits de prueba de CLO. Además, muchos hospitales remotos no tienen un suministro eléctrico confiable para alimentar la refrigeración cerca de una sala de endoscopia. Por esta razón, se requiere un generador de energía dedicado para alimentar los refrigeradores, lo que genera costos adicionales. Alternativamente, los refrigeradores deben estar ubicados en el centro del hospital, alejados de la sala de endoscopia, lo cual es inconveniente ya que retrasa el diagnóstico del paciente al aumentar el tiempo requerido para buscar un kit de prueba CLO y requiere una enfermera adicional para el trabajo de búsqueda ambulante.

40

45 En vista de lo anterior, existe la necesidad de un kit de prueba CLO que tenga una vida útil mejorada.

Además, la prueba de ureasa normalmente forma solo parte del diagnóstico de un paciente que padece un trastorno gastrointestinal. En la mayoría de los casos, un cultivo bacteriano adicional para pruebas de ADN puede mejorar enormemente el diagnóstico. Desafortunadamente, el kit de prueba CLO actual descrito anteriormente no conserva la muestra bacteriana. Por esta razón, una vez que se usa la prueba CLO, el kit de prueba CLO que contiene la muestra bacteriana simplemente se desecha. Para los pacientes que fracasaron en el tratamiento de erradicación, se requerirá un examen endoscópico adicional para obtener una muestra de tejido adicional para cultivo bacteriano y pruebas de ADN. Claramente, esto puede ser problemático ya que el paciente tendría que hacer otra cita para ver al especialista. Esto no solo aumenta la carga de trabajo del especialista y las enfermeras, sino que también retrasa y extiende el tiempo de tratamiento del paciente, lo que conduce a un mayor número de pacientes en espera de un examen endoscópico.

50

Por tanto, existe una necesidad adicional de poder conservar la muestra bacteriana.

55

60 El documento US 2003/077684 describe un sistema y método para detectar infecciones bacterianas en el tracto gastrointestinal.

El documento EP 0 112 077 describe una sonda de diagnóstico para probar la presencia de una enzima en una muestra y que comprende un mango y una punta. La punta se forma para ser aplicada a la muestra y lleva un reactivo para reaccionar con la enzima y generar de esta manera una señal de color.

65

5 El documento US 2012/094371 describe un dispositivo de prueba que incluye un compartimento que define un entorno y que comprende una región de la muestra, un medio indicador dispuesto en el compartimento, un medio de separación dispuesto en el compartimento entre la región de la muestra y el medio indicador, un ingrediente activo adyacente a la región de la muestra, y un indicador de color dispuesto en el medio indicador y que responde a un compuesto químico producido por una reacción que involucra al ingrediente activo cambiando de un primer color a un segundo color.

10 La técnica anterior descrita anteriormente no pretende limitar la aplicación del kit como se describe en la presente descripción.

Resumen de la invención

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un kit para la detección de ureasa, el kit comprende: una composición que comprende reactivos húmedos proporcionados en forma de gel a base de agua que contiene un indicador de pH, en donde la composición está contenida en un pozo formado en un recipiente; una herramienta de suministro dispuesta para entregar una muestra de tejido en contacto con la composición, en donde la herramienta de suministro comprende una parte de sujeción y una parte de muestreo separadas por una conexión frangible que permite separar la parte de muestra de la parte de sujeción; y la urea transportada en la herramienta de suministro está ubicada en la parte de muestreo, por lo que la urea está dispuesta para ser administrada a la composición junto con la muestra de tejido; en donde el indicador de pH es adecuado para analizar el amoníaco que se formará durante el uso del kit cuando la ureasa descomponga la urea.

20 La composición puede tener un pH inferior a 6,8.

25 La composición puede comprender un tampón.

La composición puede comprender un conservante dispuesto para conservar una muestra de tejido suministrada a la composición.

30 El conservante puede ser fenol.

El indicador puede ser rojo de fenol.

35 La parte de sujeción puede comprender un vástago alargado dispuesto para formar un extremo puntiagudo después de la separación de la parte de muestreo.

La conexión frangible puede comprender una hendidura en el vástago.

40 La hendidura puede ser una ranura, muesca o receso.

La hendidura puede rodear el vástago.

45 La parte de muestreo puede comprender uno o más miembros salientes que se extienden lejos de la parte de sujeción.

Los miembros salientes pueden extenderse axialmente alejándose de la parte de sujeción.

Los miembros salientes pueden ser frágiles.

50 Los miembros salientes pueden comprender una o más púas.

Los miembros salientes pueden disponerse para definir un área de captación para recibir la muestra de tejido.

55 Los miembros salientes pueden comprender varias cerdas dispuestas en una estructura de cepillo.

La urea se puede proporcionar en los miembros salientes.

La urea se puede proporcionar como un recubrimiento en polvo en la herramienta de suministro.

60 La urea puede proporcionarse como un depósito obtenido de una solución líquida aplicada a la herramienta de suministro.

La urea se puede proporcionar como una parte integral de la herramienta de suministro.

65 La urea puede ser suficiente para dar como resultado una concentración eficaz de aproximadamente 20 mg de urea por ml de composición durante el uso después de que la urea se haya administrado a la composición.

La urea puede comprender de 0,1 a 100 mg.

La urea puede comprender de 5 a 20 mg.

5 El pozo puede disponerse para que contenga 0,3 ml de la composición.

El recipiente puede comprender un saliente de interferencia dispuesto para acoplarse con la herramienta de suministro.

10 El saliente de interferencia se puede proporcionar en una base del recipiente de manera que el saliente de interferencia se extienda al interior del pozo.

El saliente de interferencia puede disponerse para acoplar la herramienta de suministro para ayudar a entregar la muestra de tejido a la composición.

15 El recipiente puede comprender una cámara dispuesta para contener la herramienta de suministro antes de su uso.

El recipiente puede comprender una bandeja que tenga al menos tres pozos discretos en su interior.

20 El recipiente puede comprender una etiqueta que se adhiere de manera desmontable a la bandeja para cubrir de manera resellable todos los pozos.

La etiqueta puede disponerse para quitarse selectivamente para abrir uno de los pozos que contiene la composición o para abrir juntos los otros pozos.

25 La etiqueta puede comprender una fijación segura a la bandeja que se dispone para evitar que la etiqueta se retire y abra simultáneamente todos los pozos.

El accesorio seguro puede comprender una unión soldada entre la etiqueta y la bandeja.

30 La bandeja puede comprender una lente de aumento asociada con uno de los pozos.

Breve descripción de los dibujos

35 La presente invención se describirá ahora, a manera de ejemplo, con referencia a los dibujos esquemáticos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una modalidad de un kit para la detección de ureasa de acuerdo con la invención, el kit comprende una herramienta de suministro y un recipiente lleno de una composición;

40 La Figura 2 es una vista lateral ampliada de la herramienta de suministro mostrada en la Figura 1;

La Figura 3 es una vista en perspectiva ampliada del área indicada por la flecha III en la Figura 1, que muestra una parte de muestreo de la herramienta de suministro;

La Figura 4 es una modalidad alternativa de la parte de muestreo de la herramienta de suministro;

45 La Figura 5 es una vista en perspectiva ampliada del recipiente que se muestra en la Figura 1;

La Figura 6 es una vista lateral en sección del kit de las Figuras 1 a 5 mostrado durante el uso;

La Figura 7 es una vista en perspectiva de un kit para la detección de ureasa que no está de acuerdo con la invención;

La Figura 8 es una vista en perspectiva del kit de la Figura 7 mostrado en uso en una primera configuración; y

50 La Figura 9 es una vista en perspectiva alternativa del kit de la Figura 7 mostrado en uso en una segunda configuración.

Breve descripción de los dibujos

55 Con referencia a las Figuras 1 a 6, se muestra una modalidad de un kit 10 para la detección de ureasa. El kit 10 comprende una herramienta de suministro 12 para poner en contacto una muestra de tejido de biopsia gástrica con una composición 14 suministrada en un recipiente 40.

La herramienta de suministro 12 se muestra con mayor detalle en la Figura 2 y comprende una parte de sujeción 16 y una parte de muestreo 18. La parte de sujeción 16 tiene la forma de un vástago cilíndrico alargado 20 que tiene un mango 22 en un extremo. El mango 22 tiene la forma de una hoja rectangular plana agrandada, que se extiende tanto axial como radialmente hacia afuera desde el vástago 20, y está adaptado para permitir que una persona agarre y manipule fácilmente la herramienta de suministro 12. Se apreciará que el mango 22 puede tener cualquier otra forma o tamaño adecuado y simplemente debería poder ser agarrado de forma relativamente cómoda por la persona. Como tal, el mango 22 podría tener forma de disco, tener una apariencia plana y redonda, o podría tener cualquier otra forma que se asocie comúnmente con los instrumentos para ser agarrados por los dedos de una persona. Alternativamente, el mango 22 podría omitirse por completo, de manera que la herramienta de suministro

12 se parezca a un palillo de dientes; con la condición de que el vástago 20 sea suficientemente largo y grueso para poder sujetarlo cómodamente. En la modalidad ilustrativa, el vástago 20 tiene un diámetro de aproximadamente 3 mm mientras que la parte de sujeción 16 tiene una longitud de aproximadamente 50-80 mm.

5 La parte de muestreo 18 se proporciona en un extremo del vástago 20 opuesto al mango 22. La parte de muestreo 18 está dispuesta para ser usada para recolectar una muestra de tejido e insertar la muestra de tejido en la composición 14. La parte de muestreo 18 comprende un depósito de urea sobre la misma de manera que, en uso, la urea se suministra a la composición 14 junto con la muestra de tejido.

10 En una modalidad, mostrada en las Figuras 1-3, la parte de muestreo 18 comprende una cabeza 24 que está formada integralmente con el vástago 20. Se proporciona un cuello 26 entre la cabeza 24 y el vástago 20, cuyo cuello 26 define una conexión frangible que permite que la cabeza 24 se separe del vástago 20 durante el uso. El cuello 26 comprende una constricción anular del vástago 20 que reduce su diámetro a aproximadamente 1-2 mm. Sin embargo, se prevé que en otras modalidades el cuello 26 puede estar formado por una simple hendidura, tal como una ranura, muesca o rebaje cortado parcialmente en el vástago 20.

15 La cabeza 24 tiene el aspecto de una corona que comprende una base 28 que está dispuesta transversal al vástago 20 con una serie de salientes 30 que se extienden axialmente desde la base 28 distal al vástago 20. La base 28 tiene forma de disco y los salientes 30 tienen la forma de púas ahusadas 32 que están espaciadas circunferencialmente alrededor de un perímetro de la base 28. Aunque sólo se muestran tres púas 32, se pueden proporcionar púas adicionales. Alternativamente, se apreciará que la base 28 se puede proporcionar en otras formas, tales como poligonal, en donde se pueden proporcionar una o más púas 32 a lo largo de cada uno de los lados del polígono. De manera similar, las púas 32 pueden comprender cualquier forma puntiaguda, como cónica. Juntos, la base 28 y las púas 32 definen un área de captación 34 parcialmente cerrada dispuesta para recibir y retener la muestra de tejido durante el uso. En la modalidad ilustrativa, las púas 32 tienen una longitud de aproximadamente 2,5 mm.

20 En otra modalidad, la base 28 puede ser plana de manera que las púas 32 estén alineadas a lo largo de un plano común, haciendo que la cabeza 24 tenga la apariencia de una horquilla. En tal caso, la muestra de tejido se puede sujetar mediante las púas 32 que perforan la muestra de tejido o encajando la muestra de tejido entre las púas 32 de manera que se mantenga por fricción en los espacios intersticiales entre las púas 32.

25 En aun otra modalidad, mostrada en la Figura 4, la parte de muestreo 18 tiene la forma de un cepillo que comprende una serie de cerdas 36 que se extienden desde la base 28 que está formada integralmente con el vástago 20. En una adaptación de esta modalidad, las cerdas 36 pueden extenderse axialmente directamente desde el vástago 20, por ejemplo, teniendo un aspecto similar a un calamar. En otra adaptación adicional de esta modalidad, las cerdas 36 pueden extenderse radial o esféricamente desde el vástago 20, por ejemplo, siendo de apariencia similar a un alfilerero. En cada una de estas modalidades, las cerdas 36 también tendrán una longitud de aproximadamente 2,5 mm. Las cerdas son relativamente rígidas de manera que, en uso, la muestra de tejido blando puede ser perforada por las cerdas 36 y retenida en espacios intersticiales entre las cerdas 36.

30 En las modalidades anteriores, la urea se proporciona en la base 28 y en las púas 32 (o las cerdas 36). La urea se puede proporcionar como un recubrimiento en polvo mediante el uso de urea en polvo. Alternativamente, la urea se puede proporcionar como un recubrimiento líquido sumergiendo la base 28 y las puntas 32 en una solución de urea y dejando que el recubrimiento líquido se seque. Además, la urea se puede proporcionar formando integralmente la cabeza 24 completa, o al menos las púas 32, a partir de urea.

35 La parte de muestreo 18 contiene urea en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 100 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a 20 mg.

40 La composición 14 está contenida en el recipiente 40, que se muestra con mayor detalle en la Figura 5. El recipiente 40 comprende una base 42 del recipiente desde la cual se extienden paredes laterales 44 cilíndricas para definir un pozo 46 en el que está contenida la composición 14. En la modalidad ilustrativa, el pozo 46 tiene aproximadamente 8 mm de profundidad y contiene aproximadamente 0,3 ml de la composición 14. Aunque no se muestra en los dibujos, el recipiente 40 puede comprender una cubierta extraíble, tal como una película de plástico, para sellar herméticamente el pozo 46 para evitar la contaminación de la composición 14 antes de su uso.

45 El recipiente 40 incluye opcionalmente salientes 48 de interferencia que se extienden hacia el interior del pozo 46. Los salientes 48 pueden ser cualquier forma de contrafuerte que se adapte para acoplarse con las púas 32 o con las cerdas 36. Como tales, los salientes 48 pueden extenderse desde la base 42 o desde las paredes laterales 44. En la modalidad ilustrativa, los salientes 48 son una pluralidad de estructuras cónicas que se extienden desde la base 42.

50 La composición 14 comprende reactivos húmedos proporcionados en forma de gel a base de agua que contiene un indicador de pH. El indicador de pH se selecciona para que sea adecuado para analizar el amoníaco que se formará durante el uso del kit 10 cuando la enzima ureasa descomponga la urea. Aunque existen muchos de estos indicadores adecuados, el rojo de fenol se usa comúnmente en los kits de prueba de ureasa. Por esta razón, la

modalidad ilustrativa de la composición comprende rojo de fenol como indicador de pH. El rojo de fenol sufre un cambio de color de amarillo (que indica un estado ácido) a rojo (que indica un estado básico) a aproximadamente un pH de 6,9. Por consiguiente, la composición 14 se tampona para mantener un valor de pH por debajo de 6,8, de manera que cualquier aumento de pH debido a la formación de amoníaco hace que el indicador experimente un cambio de color de amarillo a rojo.

La composición 14 incluye además un conservante en una concentración eficaz para conservar la muestra de tejido cuando se inserta en el pozo 46 y se sumerge dentro de la composición 14. En la presente modalidad, el conservante es fenol.

El uso del kit 10 para detectar la presencia de ureasa en la muestra de tejido se describirá ahora con referencia a la Figura 6.

Se obtiene una muestra de tejido 52 por medio de una biopsia gástrica y se extrae de las pinzas de biopsia pasando la parte de muestreo 18 de la herramienta de suministro 12 a través de la muestra de tejido de manera que al menos parte de la muestra de tejido 52 se capture en la parte de muestreo 18. Como la muestra de tejido contiene inherentemente algo de humedad, el polvo de urea seco que recubre las púas 32 o las cerdas 36 comenzará a disolverse. Posteriormente, la muestra de tejido 52 se pone en contacto y se sumerge en la composición 14. A medida que la parte de muestreo 18 se inserta en la composición 14, los reactivos húmedos en el gel de la composición 14 disuelven cualquier polvo de urea restante en las puntas 32.

Se apreciará que antes de que la herramienta de suministro 12 entre en contacto con la muestra de tejido 52 o se inserte en la composición 14, el recubrimiento de urea en las púas 32 se mantiene seco. La urea solo se suministra a la composición 14 junto con la muestra de tejido, pero se mantiene separada de la misma antes de su uso.

La cantidad de polvo de urea proporcionada en la herramienta de suministro 12 está predeterminada, de manera que cuando la urea se disuelve o se mezcla en la composición 14, la concentración efectiva de urea dentro de la composición 14 es de aproximadamente 20 mg por mililitro. A esta concentración, hay suficiente urea para provocar un cambio de color suficientemente visible del indicador rojo de fenol.

Manteniendo la urea en forma de polvo separada de la composición 14 antes de su uso, la urea permanece más estable. Además, al mantener la urea separada de la composición 14, los requisitos de manipulación del kit 10 se vuelven más relajados. Por ejemplo, al mantener la urea separada de la composición 14, no hay necesidad de refrigerar ni la herramienta de suministro ni la composición 14 antes de su uso, como durante el almacenamiento o el envío. Además, las condiciones del proceso para fabricar la composición 14 se vuelven más relajadas debido a su estabilidad mejorada.

Al insertar la parte de muestreo 18 en el pozo 46, las púas 32 y/o las cerdas 36 entran en contacto contra las paredes laterales 44 o la base 42 del recipiente 40 para romperlas dentro del pozo 46 haciendo que la muestra de tejido permanezca sumergida en la composición 14. Por tanto, en la modalidad de la herramienta de suministro 12 mostrada en la Figura 4, las cerdas 36, que son relativamente delgadas, pueden romperse con bastante facilidad simplemente presionándolas contra la base 42. Las cerdas 36 pueden estar hechas de un material relativamente quebradizo, en donde las cerdas serán lo suficientemente elásticas para no romperse al rasparlas a través de la muestra de tejido para capturar la muestra de tejido, pero serán lo suficientemente frágiles para que se rompan cuando se presionen contra la base 42.

De manera similar, si se puede aplicar suficiente fuerza a la modalidad de la herramienta de suministro 12 mostrada en la Figura 3, también se pueden romper las púas 32. Sin embargo, como las púas 32 son más resistentes, se espera que no se rompan tan fácilmente. Por esta razón, las púas 32 se pueden maniobrar para acoplarse con las protuberancias de interferencia 48 y girar contra ellas de manera que la cabeza 24 se desprenda del vástago 20 en el cuello 26. Un extremo puntiagudo 50 permanece en el vástago 20 que puede usarse para obtener una muestra de tejido adicional para realizar una segunda prueba, o el extremo puntiagudo 50 puede usarse para raspar y limpiar las pinzas de biopsia.

Se prevé que la herramienta de suministro 12 esté hecha de plástico o madera de manera que la cabeza 24 pueda romperse con relativa facilidad durante el uso.

Con respecto a la modalidad en donde la cabeza 24 está hecha integralmente de urea, no será necesario romper la cabeza 24. En su lugar, se puede permitir que toda la cabeza 24 se disuelva en la composición 14 de manera que el vástago 20 pueda retirarse dejando la muestra de tejido 52 en la composición 14.

Posteriormente, la muestra de tejido 52 permanece en la composición 14 y es conservada por el fenol, lo que permite sellar el recipiente 40, por ejemplo, volver a sellar con su tapa, y enviarlo a un laboratorio de pruebas para realizar más pruebas en la muestra de tejido 52.

Con referencia ahora a las Figuras 7 a 9, se muestra un segundo kit 100 para la detección de ureasa. Este kit no

forma parte de la invención.

El kit 100 comprende una bandeja 102 en la que se proporciona una cámara alargada 104 que tiene el tamaño adecuado para contener una herramienta de suministro 106. La herramienta de suministro 106 tiene una estructura similar a la herramienta de suministro 12 y por lo tanto las partes respectivas de la herramienta de suministro 106 se indican mediante el uso de los mismos números de referencia que se usan en relación con la herramienta de suministro 12. Sin embargo, la herramienta de suministro 106 es una herramienta estéril y no contiene ni está provista de urea en su parte de muestreo 18.

La cámara 104 está sellada por una cubierta extraíble 108 de manera que la herramienta de suministro 106 se mantiene inicialmente en un entorno estéril dentro de la cámara 104. Sin embargo, si es necesario, la herramienta de suministro 106 se puede encerrar dentro de un sobre sellado herméticamente dentro de la cámara 104. Se proporciona un rebaje 110 para los dedos en un extremo de la bandeja 102 adyacente a la cámara 104. El rebaje 110 se extiende por debajo de un borde 112 de la cubierta 108 de manera que, en uso, el borde 112 puede ser fácilmente agarrado por el dedo de una persona para tirar de la cubierta 108 suelta de la bandeja 102 a fin de permitir que la herramienta de suministro 106 se retire de la cámara 104. Puede proporcionarse más de una herramienta de suministro 106 en la cámara 104.

Una etiqueta 114 está unida a la bandeja 102 para sellar varios pozos proporcionados en la bandeja 102. Los pozos comprenden un primer pozo de prueba 116 ubicado hacia un extremo de la bandeja 102, un segundo pozo de prueba 118 ubicado hacia un extremo opuesto de la bandeja 102 y un pozo de suministro 120 ubicado en las proximidades del segundo pozo de prueba 118. Los pozos de prueba primero y segundo 116, 118 son similares al pozo 46 en que cada uno de ellos contiene un volumen de la composición 14, es decir, que comprende los reactivos húmedos que incluyen un gel, un indicador de pH y un conservante. De manera similar, aunque no se muestran en las Figuras 7 - 9, el primer y segundo pozos de prueba 116, 118 también se proporcionan con salientes que son equivalentes a los salientes 48 mostrados en las Figuras 5 y 6. Por el contrario, el pozo de suministro 120 contiene un suministro de urea y no tiene salientes en el mismo.

Se apreciará que, en otros aspectos, la cubierta 108 y la etiqueta 114 pueden formarse integralmente como un solo artículo.

La etiqueta 114 se une de manera resellable a la bandeja 102 y, como tal, la etiqueta 114 tiene un recubrimiento adhesivo adecuado para permitir que se separe y se vuelva a unir a la bandeja 102. El adhesivo debería permitir que la etiqueta 114 se vuelva a unir completamente al menos una vez, preferentemente más de una vez. La etiqueta 114 tiene una forma sustancialmente rectangular y se dispone de manera que pueda separarse selectivamente de la bandeja 102 desde los extremos opuestos de la misma. La Figura 8 muestra la etiqueta 114 despegándose de la bandeja 102 para abrir y permitir el acceso al primer pozo de prueba 116, mientras que la Figura 9 muestra la etiqueta 114 despegándose de la bandeja 102 para abrirse y permitir el acceso tanto al segundo pozo de prueba 118 como al pozo de suministro 120.

En un aspecto, se prevé que la etiqueta 114 se unirá de forma segura a la bandeja 102 a lo largo de una parte central de la misma (indicada por la línea de trazos 122 en la Figura 7). Esto evitará que la etiqueta 114 se despegue demasiado inadvertidamente o se retire completamente de la bandeja 102, por lo que tanto el primer como el segundo pozo 116, 118 se abren simultáneamente. Tal fijación segura podría lograrse soldando la etiqueta 114 a la bandeja 102 en las proximidades de la línea 122, por ejemplo, mediante soldadura térmica o soldadura ultrasónica. Alternativamente, las lengüetas plegables pueden extenderse hacia fuera desde la etiqueta 114 en las proximidades de la línea 122 para doblarse y adherirse a la bandeja 102.

Se proporcionan rebajes 124 para los dedos en los extremos opuestos de la bandeja 102 para extenderse por debajo de los bordes opuestos 126, 128 de la etiqueta 114. Por lo tanto, en uso, cualquiera de los bordes 126, 128 de la etiqueta 114 se puede agarrar fácilmente para levantar temporalmente la parte asociada de la etiqueta 114 y alejarla de la bandeja 102, como se muestra en las Figuras 8 y 9, después de lo cual la etiqueta 114 se puede volver a colocar en la bandeja 102 para volver a sellar el primer o segundo pozo 116, 118.

En el aspecto ilustrativo, la etiqueta 114 es de color blanco o al menos tiene una cara inferior de color blanco que está unida a la bandeja 102. Además, la bandeja 102 está hecha de un material transparente de manera que la cara inferior de la etiqueta 114 pueda verse a través de la bandeja 102. De esta manera, la etiqueta 114 proporciona un fondo blanco contra el cual el color de la composición 14 en los pozos primero y segundo 116, 118 puede verse fácilmente y cualquier cambio de color del indicador en la composición 14 durante el uso, puede discernirse con relativa facilidad.

En uso, después de retirar la herramienta de suministro 106 de la cámara 104, se captura una muestra de tejido en la parte de muestreo 18. Esa muestra de tejido puede depositarse selectivamente en el primer o segundo pozo de prueba 116, 118 después de levantar la parte relevante de la etiqueta 114 y posteriormente volver a unir la etiqueta 114 a la bandeja 102 para cerrar los pozos 116, 118.

En la mayoría de los casos, se prevé que se coloquen muestras de tejido separadas en cada uno de los pozos de prueba primero y segundo 116, 118. Por tanto, inicialmente se depositará una primera muestra de tejido en el primer pozo de prueba 116. Esto se logra capturando la primera muestra de tejido en la parte de muestreo 18 y luego rompiendo la parte de muestreo 18 de la herramienta de suministro 106 en el primer pozo de prueba 116. Antes de capturar una segunda muestra de tejido, el extremo 50 puntiagudo restante de la herramienta de suministro 106 se sumerge primero en la urea contenida en el pozo de suministro 120 de manera que la urea se deposite junto con la segunda muestra de tejido en el segundo pozo 118 de prueba. Claramente, se entenderá que si se proporciona más de una herramienta de suministro 106 en la cámara 104, entonces también la segunda muestra de tejido (con urea) se puede suministrar al segundo pozo de prueba 118 rompiendo su cabeza de muestreo 18 en el mismo. Al proporcionar las muestras de tejido separadas en cada uno de los pozos de prueba primero y segundo 116, 118, la primera muestra de tejido se puede conservar en un ambiente estéril para una prueba posterior si es necesario, por ejemplo, pruebas de ADN, mientras que la segunda muestra de tejido puede proporcionar un resultado inmediato de una prueba de ureasa.

El orden anterior de depósito de muestras de tejido se considera preferible para evitar la posibilidad de que entre urea en el primer pozo de prueba 116, lo que podría conducir a un período más corto de conservación de la primera muestra de tejido. A este respecto, se apreciará que con un uso cuidadoso, puede ser posible invertir el orden de depósito sumergiendo solo parcialmente la parte de muestreo 18 en la urea y luego rompiendo la parte de muestreo 18 con la primera muestra de tejido en el segundo pozo de prueba 118, después de lo cual el extremo puntiagudo 50 se usa para depositar la segunda muestra de tejido en el primer pozo de prueba 116. Sin embargo, esto conlleva el riesgo de que un poco de urea se deposite inadvertidamente en el primer pozo de prueba 116. Se apreciará además que si se proporciona más de una herramienta de suministro 106, entonces se pueden usar herramientas de suministro separadas para depositar cada una de las primeras y segundas muestras de tejido y, en tal caso, el orden de depósito no es importante.

La prueba de ureasa inicial se realiza por medio de la inspección de la reacción entre la muestra de tejido y la urea dentro del segundo pozo de prueba 118. Posteriormente, la bandeja 102 se puede enviar a un laboratorio de pruebas donde la etiqueta 114 se puede separar y volver a unir repetidamente a la bandeja 102 para permitir que se retire una parte de la muestra de tejido en el primer pozo de prueba 116. Esto podría ocurrir en múltiples ocasiones, tales como realizar diferentes pruebas en la muestra de tejido o realizar la prueba en varios laboratorios.

En algunos casos, cuando el kit 100 permanece sin usar y se almacena durante un período prolongado, la composición 14 en los pozos de prueba 116, 118 puede envejecer y cambiar lentamente de color. Por ejemplo, la composición fresca 14 puede tener un color amarillento relativamente claro que se vuelve progresivamente más oscuro a medida que envejece para tener un color más miel. Este color más oscuro ocasionalmente puede dificultar la inspección visual del segundo pozo de prueba 118 cuando se realiza la prueba de ureasa, ya que no siempre es fácil discernir el cambio de color del amarillo más oscuro al rojo. El kit 100 tiene la ventaja de aliviar parcialmente esta dificultad porque la composición 14 en cada uno de los pozos de prueba primero y segundo 116, 118 debería envejecer al mismo ritmo. Por consiguiente, la composición 14 en el primer pozo de prueba 116 se puede usar como control, contra el cual se puede comparar cualquier cambio de color en la composición 14 en el segundo pozo de prueba 118 durante una prueba de ureasa. Esto ayuda a identificar cualquier pequeño cambio de color.

En aun otro aspecto adicional que no se muestra en los dibujos, se prevé que la parte inferior del segundo pozo de prueba 118 se pueda curvar de manera convexa para formar un tipo de lupa para proporcionar un efecto de aumento visual cuando se mira a través de la misma. Esto ayudaría a discernir cualquier cambio de color en la composición 14 durante una prueba de ureasa. La curva convexa podría proporcionarse para curvarse hacia fuera o hacia dentro del segundo pozo de prueba 118.

Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención como se muestra en las modalidades específicas sin apartarse del alcance de la invención como se describe ampliamente. Las presentes modalidades, por lo tanto, deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

Por ejemplo, aunque se muestra que la etiqueta 114 se levanta de los extremos opuestos de la bandeja 102 con los pozos de prueba 116, 118 alineados sustancialmente en el centro de la bandeja 102, sería posible reorganizar los pozos de manera que estén alineados diagonalmente a través de la bandeja 102 por lo que la etiqueta 114 estaría dispuesta para ser levantada desde las esquinas diagonalmente opuestas de la bandeja 102. Además, en lugar de soldar la etiqueta 114 a la bandeja 102, sería posible proporcionar aletas centrales en la etiqueta 114 que pudieran doblarse alrededor de la bandeja 102 para evitar que la etiqueta 114 se abra demasiado.

En las reivindicaciones que siguen y en la descripción anterior de la invención, excepto cuando el contexto requiera lo contrario debido a un lenguaje expreso o una implicación necesaria, la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" se usa en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas pero no para excluir la presencia o adición de características adicionales en varias modalidades de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un kit para la detección de ureasa, el kit que comprende:
 - 5 una composición que comprende reactivos húmedos proporcionados en forma de gel a base de agua que contiene un indicador de pH, en donde la composición está contenida en un pozo formado en un recipiente;
 - una herramienta de suministro dispuesta para entregar una muestra de tejido en contacto con la composición, en donde la herramienta de suministro comprende una parte de sujeción y una parte de muestreo separadas por una conexión frangible que permite separar la parte de muestreo de la parte de sujeción; y
 - 10 la urea transportada en la herramienta de suministro está ubicada en la parte de muestreo, por lo que la urea está dispuesta para ser administrada a la composición junto con la muestra de tejido;
 - en donde el indicador de pH es adecuado para analizar el amoníaco que se formará durante el uso del kit cuando la ureasa descomponga la urea.
2. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recipiente comprende una cámara dispuesta para contener la herramienta de suministro antes de su uso.
- 20 3. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el recipiente comprende una bandeja que tiene al menos tres pozos discretos en su interior.
4. Un kit de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el recipiente comprende una etiqueta que se fija de manera extraíble a la bandeja para cubrir de manera liberable todos los pozos; opcionalmente, la etiqueta se dispone para retirarse selectivamente para abrir uno de los pozos que contiene la composición o para abrirlos junto a los otros pozos y la etiqueta comprende una fijación segura a la bandeja que está dispuesta para evitar que la etiqueta se retire y abra simultáneamente todos los pozos.
- 25 5. Un kit de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde la bandeja comprende una lente de aumento asociada con uno de los pozos.
6. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la parte de sujeción comprende un vástago alargado que está dispuesto para formar un extremo puntiagudo después de la separación de la parte de muestreo.
- 35 7. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la parte de muestreo comprende uno o más miembros salientes que se extienden lejos de la parte de sujeción, opcionalmente los miembros salientes se extienden axialmente alejándose de la parte de sujeción, opcionalmente los miembros salientes son frágiles, opcionalmente los miembros salientes comprenden una o más púas.
- 40 8. Un kit de acuerdo con la reivindicación 7, en donde los miembros salientes se disponen para definir un área de captación para recibir la muestra de tejido.
9. Un kit de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde los miembros salientes comprenden varias cerdas dispuestas en una estructura de cepillo.
- 45 10. Un kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la urea se proporciona en los miembros salientes.
- 50 11. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la urea se proporciona como un recubrimiento en polvo en la herramienta de suministro, opcionalmente, la urea se proporciona como un depósito obtenido de una solución líquida aplicada a la herramienta de suministro, opcionalmente la urea se proporciona como parte integral de la herramienta de suministro.
- 55 12. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la urea comprende de 0,1-100 mg, preferentemente la urea comprende 5-20 mg.
13. Un kit de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el recipiente comprende un saliente de interferencia que está dispuesto para acoplar la herramienta de suministro, opcionalmente el saliente de interferencia se proporciona en una base del recipiente de manera que el saliente de interferencia se extiende dentro del pozo, opcionalmente el saliente de interferencia se dispone para acoplar la herramienta de suministro para ayudar a entregar la muestra de tejido en la composición.
- 60 14. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende un conservante dispuesto para conservar una muestra de tejido suministrada a la composición, opcionalmente el conservante es fenol, opcionalmente el indicador es rojo de fenol.
- 65

Figura 1

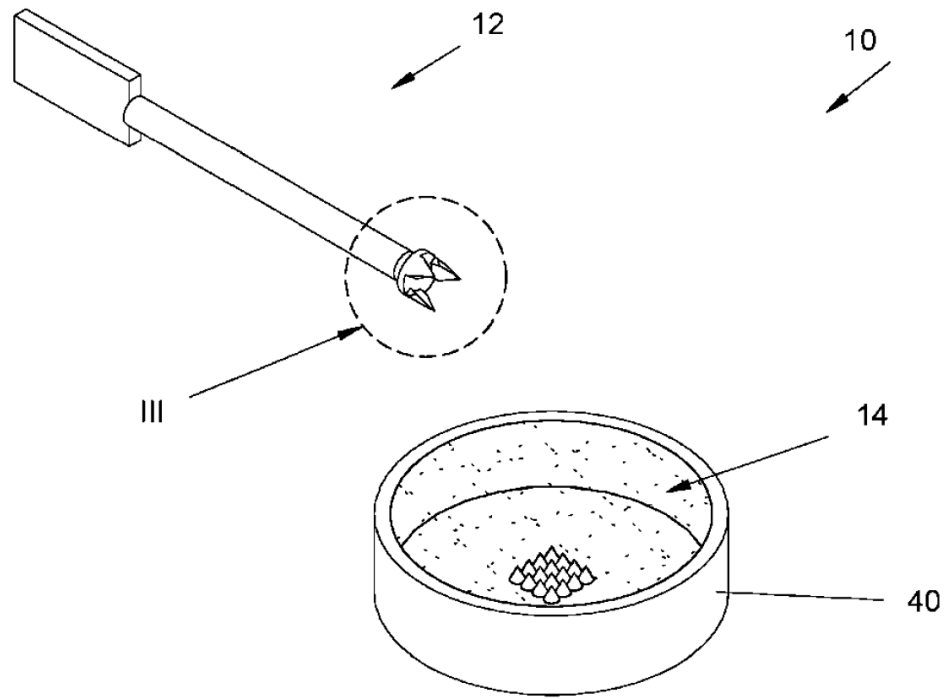


Figura 2

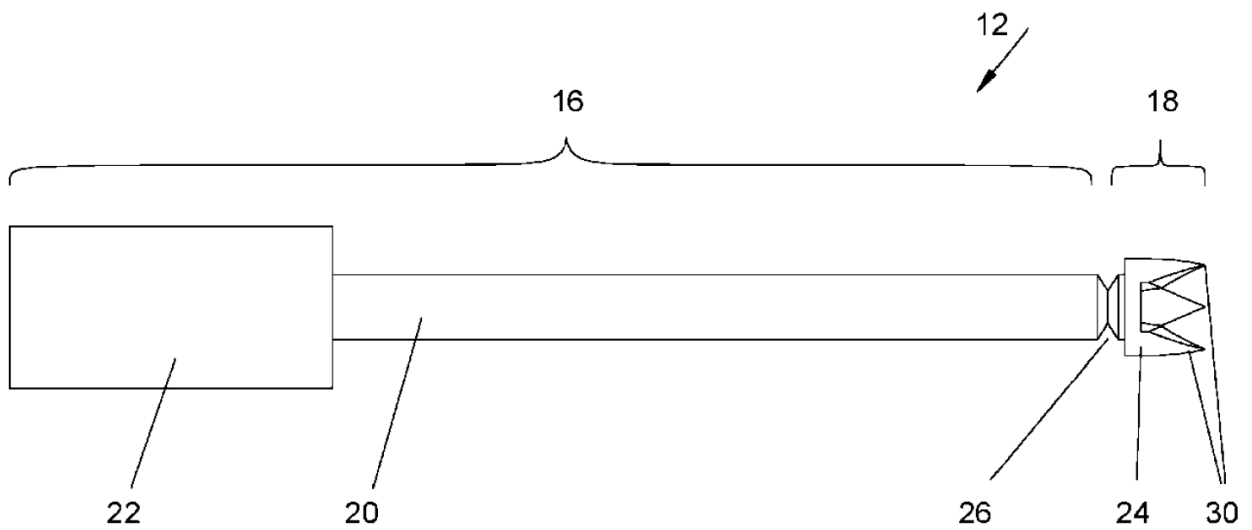


Figura 3

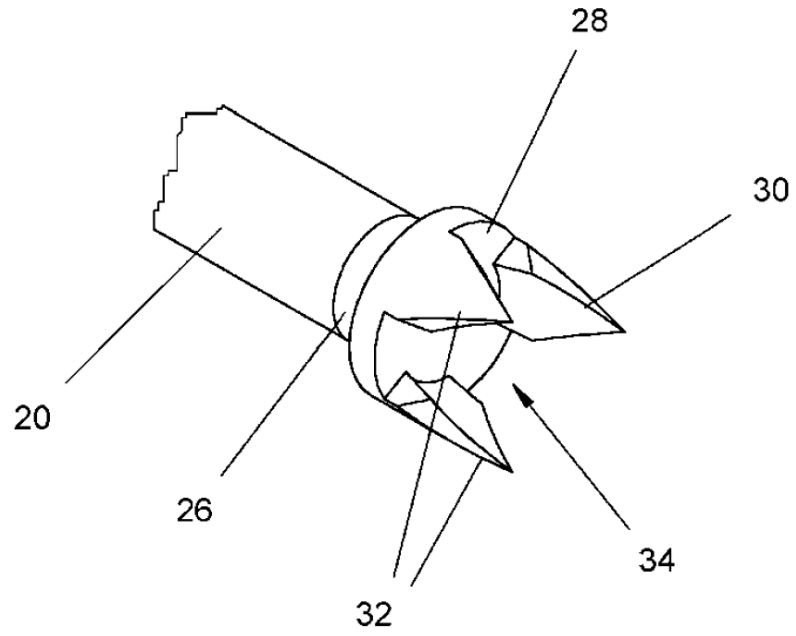


Figura 4

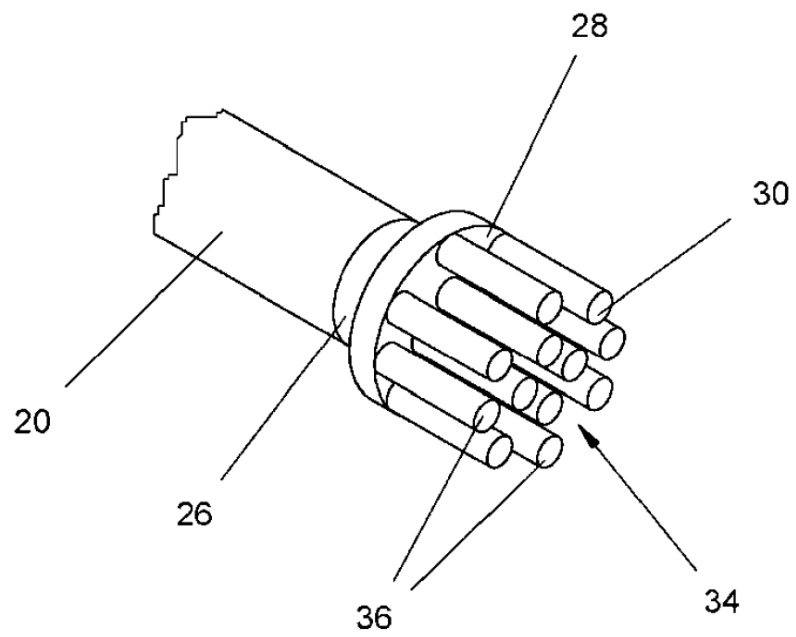


Figura 5

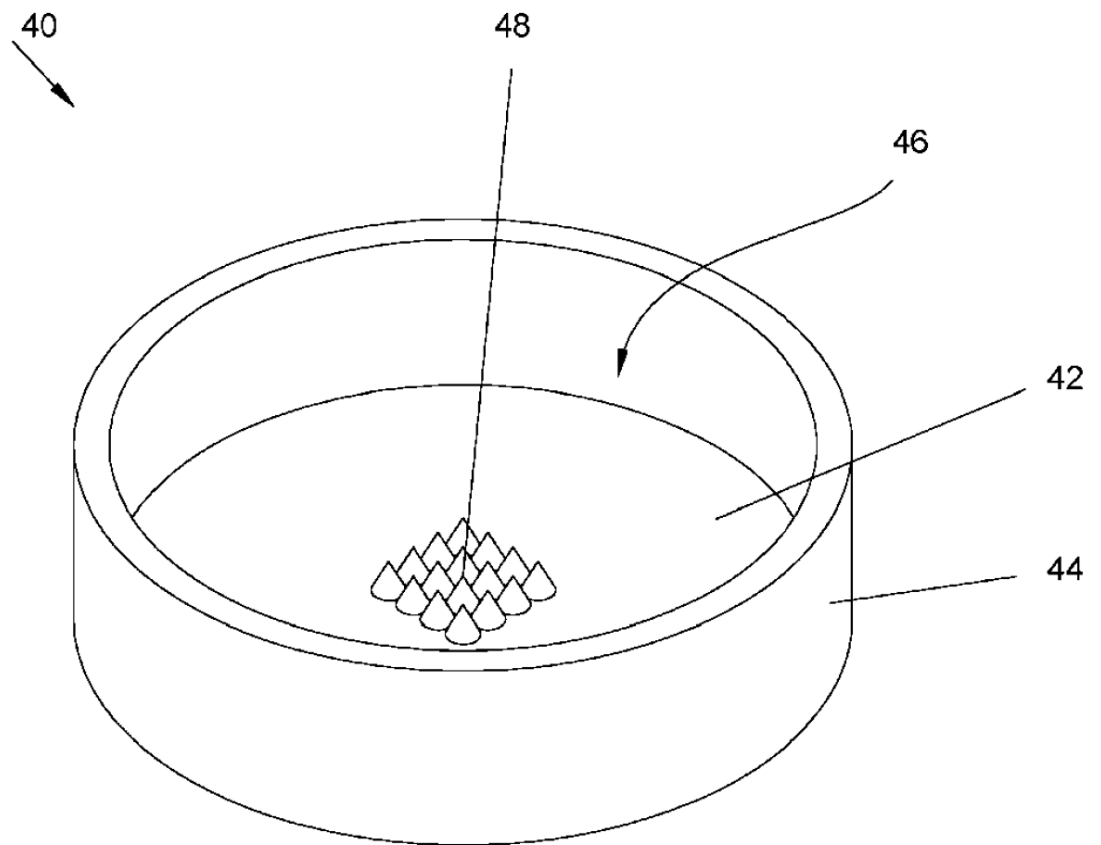


Figura 6

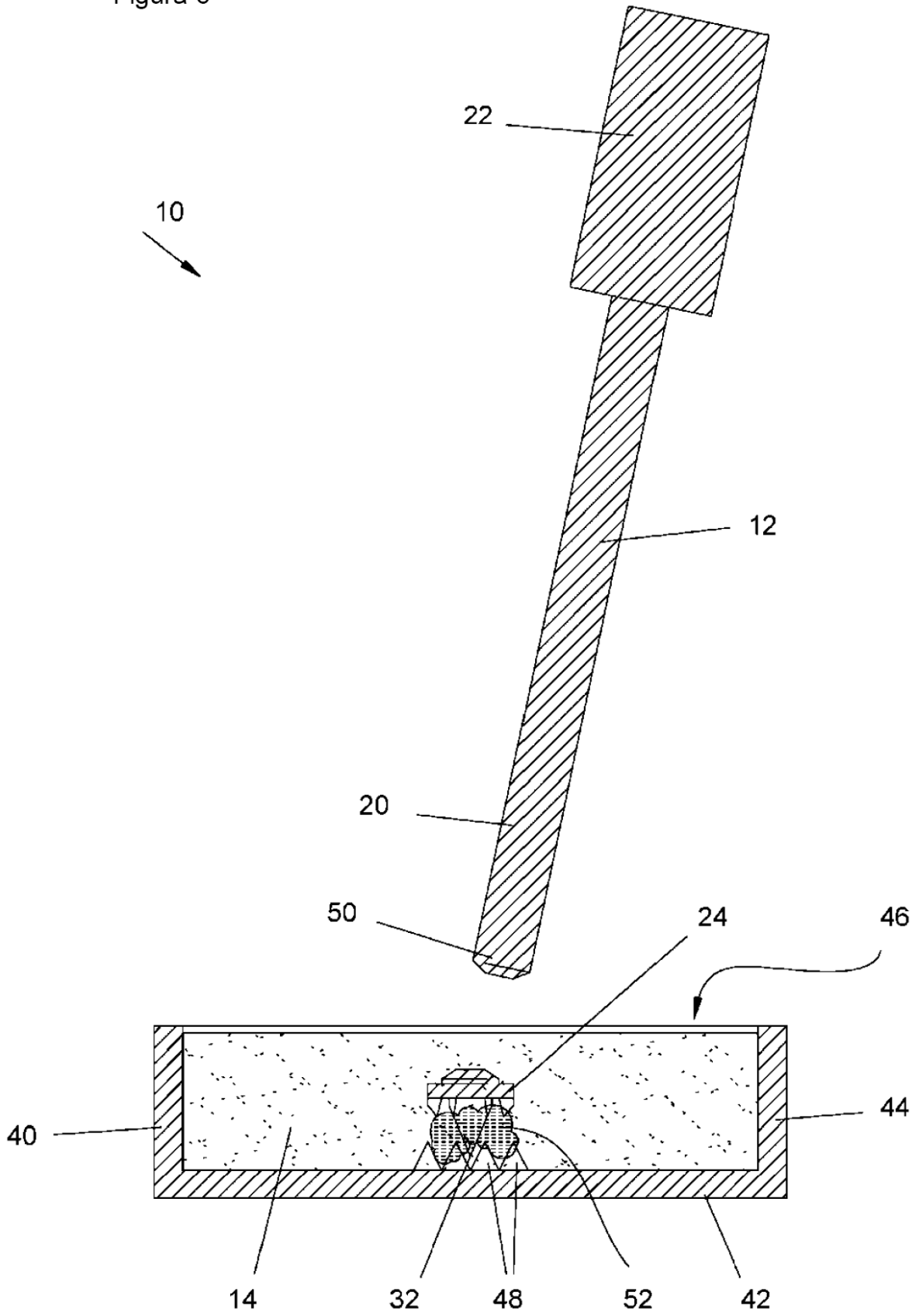
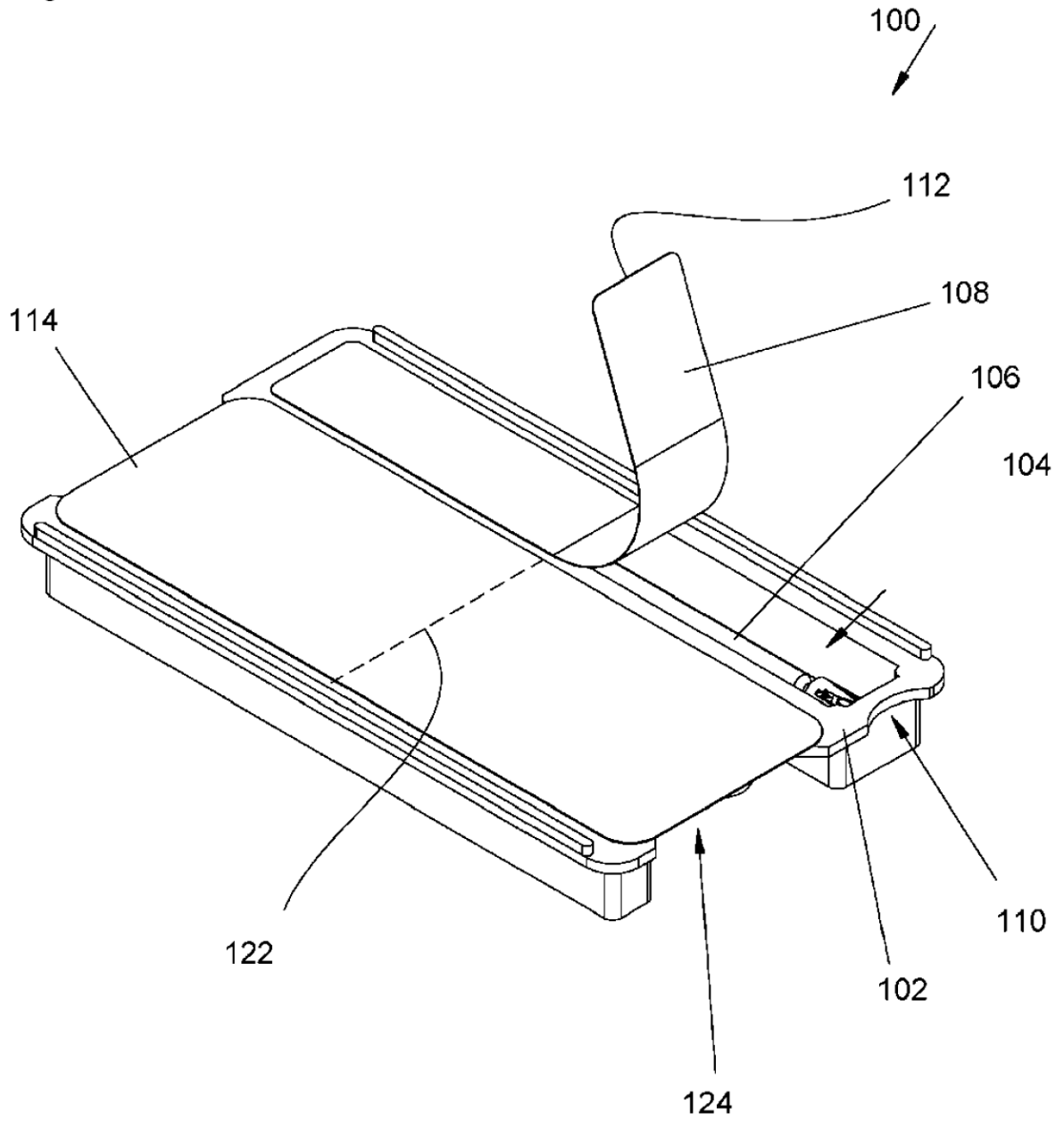


Figura 7



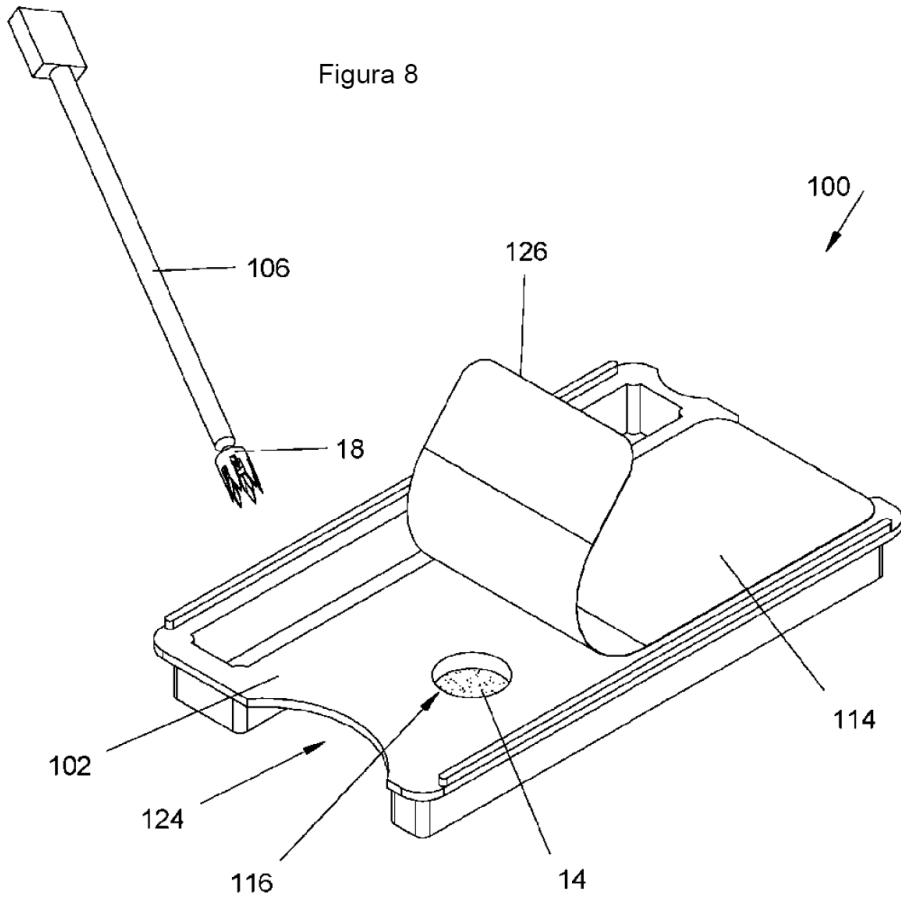


Figura 9

