



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0817683-3 B1



(22) Data do Depósito: 23/10/2008

(45) Data de Concessão: 30/04/2019

(54) Título: RECIPIENTE DE TECIDO PARA DIAGNÓSTICOS MOLECULARES E HISTOLÓGICOS INCORPORANDO UMA MEMBRANA QUEBRÁVEL

(51) Int.Cl.: A61B 10/00; B01L 3/00; B01L 3/14; B65D 17/50; B65D 51/20; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/10/2007 US 60/982.057.

(73) Titular(es): BECTON, DICKINSON AND COMPANY.

(72) Inventor(es): BENJAMIN BARTFELD; C.MARK NEWBY.

(86) Pedido PCT: PCT US2008081005 de 23/10/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/055605 de 30/04/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/04/2010

(57) Resumo: RECIPIENTE DE TECIDO PARA DIAGNÓSTICOS MOLECULARES E HISTOLÓGICOS INCORPORANDO UMA MEMBRANA QUEBRÁVEL A presente invenção refere-se a um recipiente para armazenar uma amostra biológica para teste de diagnóstico molecular e/ou teste histológico. O recipiente inclui uma primeira câmara para receber um porta-amostra, uma segunda câmara e uma tampa para fechar o recipiente. Uma membrana quebrável, tal como uma lâmina perfurável, se estende dentro do recipiente e separa as duas câmaras. Quando a membrana quebrável é quebrada, o fluido pode passar entre a primeira e a segunda câmaras. A membrana pode ser quebrada através de um ativador na tampa, tal como um elemento pressionável ou um carregador giratório, levando o porta-amostra a quebrar através da membrana .

"RECIPIENTE DE TECIDO PARA DIAGNÓSTICOS MOLECULARES E HISTOLÓGICOS INCORPORANDO UMA MEMBRANA QUEBRÁVEL"

Referência Cruzada a Pedido Relacionado

Este pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente U.S. No. 60/982.057, depositado em 23 de Outubro de 2007, intitulado "Recipiente de Tecido para Diagnósticos Moleculares e Histológicos Incorporando uma Membrana Quebrável", sua descrição inteira é aqui incorporada a título de referência.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um recipiente de amostra de tecido. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um recipiente de amostra para conter um espécime de tecido biológico para teste de diagnostico molecular e/ou teste histológico.

Fundamentos da Invenção

As amostras biológicas são frequentemente obtidas por um pesquisador ou médico para avaliação diagnóstica para determinar a presença de certas doenças e para determinar um tratamento apropriado para a doença. Essas amostras são também obtidas para diagnóstico molecular e análise de ácido nucleico, particularmente análise de RNA e DNA, que se tornaram comuns na pesquisa para o tratamento de numerosas doenças. Uma exigência essencial para a análise precisa de RNA e DNA é a presença de RNA e DNA intacto e de alta qualidade dentro da amostra biológica.

Frequentemente, a análise histológica ou citológica será executada imediatamente após a amostra ser removida do paciente ou fonte para evitar alterações moleculares que podem ocorrer durante o armazenamento. Essas alterações, tal como transcrição gênica, resultam da degradação de ácidos nucleicos dentro da amostra causada pela exposição de uma amostra não tratada a certos estresses ambientais. Entretanto, a análise da amostra imediatamente após a amostra ser coletada é frequentemente impossível ou impraticável. Então, é necessário fornecer um sistema para armazenar uma amostra sob condições controladas por um certo período de tempo enquanto mantendo a integridade estrutural e molecular da amostra.

Tradicionalmente, uma forma de executar esse armazenamento foi submergindo a amostra em um único reagente fixador. Um típico reagente fixador é formalina a 10%, mas pode também incluir alcoóis miscíveis com água, misturas etanol/acetona, e misturas etanol/ácido acético. Os recipientes usados para tal armazenamento são geralmente compostos de uma única cavidade integrada que poderia alojar um volume eficaz de reagente para tratar uma amostra particular de tecido biológico. A amostra de tecido biológico é localizada no recipiente junto com o reagente, o recipiente é fechado, e a amostra é então armazenada e transportada enquanto sendo preservada pelo agente fixador. Um exemplo de tal recipiente pode ser visto na Patente U.S. No. 7.147.826 de Haywood e outros. Esses recipientes

experimentaram algum sucesso na indústria, mas estão sujeitos a certas limitações.

Sumário da Invenção

De acordo com uma modalidade da presente invenção, um recipiente para armazenar uma amostra biológica inclui um alojamento se estendendo entre uma primeira extremidade aberta e uma segunda extremidade definindo o interior do recipiente. O recipiente inclui uma tampa removível para fechar a primeira extremidade aberta, e ao menos uma membrana quebrável separando o interior do recipiente em ao menos uma primeira câmara e uma segunda câmara. A segunda câmara está em isolamento de fluido da primeira câmara, com a primeira câmara alinhada com a primeira extremidade aberta do alojamento e adaptada para receber um porta-amostra. A membrana quebrável é quebrável para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara e a segunda câmara.

O porta-amostra pode ser conectado de forma desconectável à tampa para inserção na primeira câmara do interior do recipiente. A tampa pode ser rosqueada no alojamento. Em uma configuração, o porta-amostra pode ser rotacionado com relação à tampa para manter o porta-amostra em uma posição substancialmente estacionária dentro da primeira câmara durante o engate da tampa com o alojamento. Opcionalmente, o recipiente pode incluir uma plataforma conectada à tampa e adaptada para receber o porta-amostra para inserção na primeira câmara do interior do recipiente. Em uma configuração adicional, a tampa pode ser rosqueada com o alojamento, e a plataforma pode ser rotacionada com relação à tampa para manter o porta-amostra em uma posição estacionária dentro da primeira câmara durante o engate da tampa com o alojamento.

O porta-amostra pode incluir um alojamento que pode ser fechado definindo uma cavidade interna para manter uma amostra biológica, com o alojamento tendo uma pluralidade de aberturas de fluido adaptadas para permitir que o fluido contido dentro de ao menos uma da primeira câmara e da segunda câmara passe na cavidade interna. Em uma configuração, o porta-amostra é um cassete histológico. Opcionalmente, um primeiro fluido pode ser disposto dentro da primeira câmara e um segundo fluido pode ser disposto dentro da segunda câmara com o primeiro fluido sendo diferente do segundo fluido.

Ao menos uma membrana quebrável pode ser uma lâmina perfurável. Em uma configuração adicional, o alojamento pode ter um eixo longitudinal e a membrana quebrável pode se estender através de ao menos uma parte do interior do recipiente transversal ao eixo longitudinal, estabelecendo desse modo a primeira e a segunda câmaras. Alternativamente, o alojamento pode ter um eixo longitudinal, e a membrana quebrável pode se estender através de ao menos uma parte do interior do recipiente paralela ao eixo longitudinal, estabelecendo desse modo a primeira e a segunda câmaras. O recipiente pode adicionalmente incluir uma segunda membrana quebrável espaçada da membrana quebrável e se estendendo através de ao menos uma parte do interior do recipiente paralela ao eixo longi-

tudinal com a primeira câmara sendo estabelecida entre a membrana quebrável e a segunda membrana quebrável.

O recipiente pode também incluir uma estrutura móvel se estendendo a partir do interior do recipiente a um exterior do recipiente tal que o movimento da estrutura móvel leve a membrana quebrável a quebrar, estabelecendo desse modo comunicação de fluido entre a primeira e a segunda câmaras. A estrutura móvel pode incluir um elemento pressionável e o porta-amostra pode ser conectado ao elemento pressionável tal que pressionar o elemento pressionável leva uma parte do porta-amostra a quebrar a membrana quebrável. O elemento pressionável pode ser um botão elastomérico flexível. Uma capa removível pode ser disposta sobre o elemento pressionável para impedir movimento deste. Alternativamente, a estrutura móvel pode incluir um carregador giratório e o porta-amostra pode ser conectado ao carregador giratório tal que a rotação dele leva ao menos uma parte do porta-amostra a quebrar a membrana quebrável.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, um recipiente para armazenar uma amostra biológica inclui um alojamento tendo uma primeira extremidade aberta, uma segunda extremidade, e definindo um interior de recipiente. O alojamento tem um eixo longitudinal. O recipiente também inclui uma membrana quebrável se estendendo através do interior do recipiente transversal ao eixo longitudinal separando o interior do recipiente em ao menos uma primeira câmara e uma segunda câmara. A membrana quebrável é quebrável para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara e a segunda câmara. A primeira câmara é alinhada com a primeira extremidade aberta do alojamento e é adaptada para receber um porta-amostra. O recipiente também inclui uma tampa removível para fechar a primeira extremidade aberta. A tampa removível inclui um elemento pressionável com o porta-amostra conectado com ele, tal que pressionando o elemento pressionável leva uma parte do porta-amostra a quebrar a membrana quebrável.

De acordo com outra modalidade da presente invenção, um recipiente para armazenar uma amostra biológica inclui um alojamento tendo uma primeira extremidade aberta, uma segunda extremidade, e uma parede lateral se estendendo entre elas definindo um interior de câmara. O alojamento tem um eixo longitudinal. O recipiente também inclui uma primeira membrana quebrável se estendendo através do interior do recipiente paralela ao eixo longitudinal, e uma segunda membrana quebrável espaçada da primeira membrana quebrável e se estendendo através do interior do recipiente paralela ao eixo longitudinal. Uma primeira câmara é estabelecida entre a primeira membrana quebrável e a segunda membrana quebrável, e uma segunda câmara é estabelecida entre a parede do alojamento e ao menos uma dentre a primeira membrana quebrável e a segunda membrana quebrável. A primeira câmara é alinhada com a primeira extremidade aberta do alojamento e é adaptada para receber um porta-amostra. Ao menos uma dentre a primeira membrana quebrável e a

segunda membrana quebrável é quebrável para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira e a segunda câmaras. O recipiente adicionalmente inclui uma tampa removível para fechar a primeira extremidade aberta. A tampa removível inclui um carregador giratório e tendo o porta-amostra conectado a ele, onde a rotação do carregador giratório leva ao menos uma parte do porta-amostra a quebrar ao menos uma dentre a primeira e a segunda membranas quebráveis.

De acordo com ainda outra modalidade da presente invenção, um método para armazenar uma amostra biológica dentro de ao menos um líquido inclui a etapa de fornecer um recipiente tendo um alojamento se estendendo entre uma primeira extremidade aberta e uma segunda extremidade e definindo um interior de recipiente. O recipiente inclui ao menos uma membrana quebrável separando o interior do recipiente em ao menos uma primeira câmara e uma segunda câmara. A primeira câmara é alinhada com a primeira extremidade aberta do alojamento e é adaptada para receber um porta-amostra. Ao menos a segunda câmara contém um líquido e é isolada da primeira câmara pela membrana quebrável. O método adicionalmente inclui a etapa de inserir um porta-amostra contendo uma amostra biológica na primeira câmara do alojamento do recipiente. O método também inclui a etapa de quebrar a membrana quebrável para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara e a segunda câmara, tal que o líquido contido dentro da segunda câmara entra em contato com a amostra biológica dentro da primeira câmara.

Opcionalmente, o recipiente inclui uma tampa removível para cobrir a primeira extremidade aberta do alojamento, com o porta-amostra conectado de forma móvel à tampa. A etapa de quebrar a membrana quebrável adicionalmente inclui mover ao menos uma parte do porta-amostra com relação à tampa para quebrar a membrana quebrável.

Breve Descrição dos Desenhos

A FIG. 1 é uma vista em perspectiva de um recipiente para armazenar uma amostra biológica de acordo com uma modalidade da presente invenção.

A FIG. 2 é uma vista em perspectiva explodida do recipiente da FIG. 1.

A FIG. 3A é uma vista em perspectiva de um porta-amostra do recipiente da FIG. 1 em uma modalidade da presente invenção.

A FIG. 3B é uma vista em perspectiva de um porta-amostra da FIG. 3A mostrado em uma posição aberta.

A FIG. 4A é uma vista em perspectiva de topo de uma tampa do recipiente da FIG. 1 em uma modalidade da presente invenção.

A FIG. 4B é uma vista em perspectiva de baixo da tampa da FIG. 4A incluindo um porta-amostra.

A FIG. 4C é uma vista em perspectiva de baixo da tampa da FIG. 4A incluindo um porta-amostra mostrado separadamente.

A FIG. 5 é uma vista em perspectiva de topo do alojamento do recipiente da FIG. 1 em uma modalidade da presente invenção.

A FIG. 6A é uma vista transversal do recipiente tomada ao longo das linhas 6-6 da FIG. 1 com o porta-amostra contido dentro da primeira câmara.

5 A FIG. 6B é uma vista transversal do recipiente como mostrado na FIG. 6A após a membrana quebrável ter sido quebrada.

A FIG. 6C é uma vista transversal do recipiente mostrado em uma modalidade alternativa com a membrana quebrável se estendendo através da tampa 28.

10 A FIG. 7 é uma vista em perspectiva de um sistema de recipiente para armazenar uma amostra biológica de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A FIG. 8 é uma vista em perspectiva explodida do alojamento do recipiente da FIG. 8.

A FIG. 9 é uma vista em perspectiva explodida do recipiente da FIG. 7.

15 A FIG. 10 é uma vista em perspectiva de topo de uma tampa e alojamento do recipiente da FIG. 7 em uma modalidade da presente invenção, incluindo um porta-amostra.

A FIG. 11 é uma vista transversal do recipiente tomada ao longo das linhas 11-11 da FIG. 7.

A FIG. 12 é uma vista transversal do recipiente tomada ao longo das linhas 12-12 da FIG. 7.

20 A FIG. 13A é uma vista transversal do recipiente tomada ao longo das linhas 13-13 da FIG. 12 mostrada com a membrana intacta.

A FIG. 13B é uma vista transversal do recipiente como na FIG. 13A mostrada com a membrana quebrada.

25 A FIG. 14A é uma vista em perspectiva de uma modalidade alternativa de uma plataforma para uso em conjunto com a presente invenção.

A FIG. 14B é uma vista frontal da plataforma da FIG. 14A.

A FIG. 14C é uma vista lateral da plataforma tomada ao longo da linha A-A da FIG. 14B.

A FIG. 14D é uma vista lateral da plataforma da FIG. 14A.

30 A FIG. 14E é uma vista de topo da plataforma da FIG. 14A.

Descrição Detalhada das Modalidades Preferenciais

Para propósitos da descrição a seguir, os termos de orientação espacial, se usados, devem se referir à modalidade referida à medida que ela é orientada nos desenhos em anexo ou, de outra forma, descrita na seguinte descrição detalhada. Entretanto, entende-se
35 que as modalidades descritas aqui podem assumir muitas variações e modalidades alternativas. Entende-se também que os dispositivos específicos ilustrados nos desenhos em anexo e descritos aqui são simplesmente exemplificados e não deveriam ser considerados co-

mo limitantes.

O recipiente da presente invenção permite armazenamento de uma amostra biológica, tal como uma amostra de tecido para diagnóstico molecular e histológico, e em particular, teste histopatológico. Em particular, o recipiente inclui uma extremidade aberta e uma extremidade fechada, com uma membrana quebrável separando o interior do recipiente em uma primeira câmara e uma segunda câmara em isolamento de fluido uma da outra. Consequentemente, um meio líquido pode estar contido em ao menos uma das câmaras, tal como a segunda câmara. Dessa maneira, uma amostra de tecido contida, por exemplo, na primeira câmara pode ser manipulada ou processada antes de contatar o tecido com a solução na segunda câmara. Como será discutido em mais detalhes aqui, em uma modalidade da invenção, a primeira câmara pode estar vazia representando uma câmara de armazenamento, e a segunda câmara pode incluir um meio líquido, tal como um reagente na forma de uma solução fixadora de tecido para fixar uma amostra para diagnóstico histopatológico. Dessa maneira, uma amostra de tecido pode ser localizada dentro da primeira câmara, e quando desejado, a membrana separando a primeira e a segunda câmaras podem ser quebrada tal como para localizar a amostra de tecido em contato de fluido com a solução dentro da segunda câmara.

Em uma modalidade adicional da invenção, a primeira câmara pode conter um primeiro fluido, tal como uma solução fixadora de tecido, e a segunda câmara pode conter um segundo fluido, tal como um reagente na forma de uma solução de estabilização de ácido nucleico, tal que uma amostra de tecido pode ser localizada na primeira câmara em contato de fluido com o primeiro fluido por um período de tempo desejado, após o qual a membrana que separa a primeira câmara da segunda câmara pode ser quebrada tal como para localizar a amostra de tecido em contato de fluido com a solução dentro da segunda câmara. As modalidades descritas aqui são representativas de recipientes capazes de uso em quaisquer dessas maneiras.

Com relação aos desenhos, nos quais caracteres de referência similares referem-se a partes similares por todas as várias vistas desses, as FIGs. 1 a 6 ilustram um recipiente 10 de acordo com uma modalidade da presente invenção. Geralmente, o recipiente 10 inclui um alojamento 12, uma primeira câmara 20, uma segunda câmara 26, uma membrana quebrável 32, uma tampa 50, e um porta-amostra 40. Os componentes individuais do recipiente 10 podem ser feitos de qualquer material adequado que é impermeável a líquido e/ou gás, tal como vidro e/ou plástico. Em uma modalidade, o alojamento 12 pode ser feito de um ou mais dos seguintes materiais representativos: polipropileno, tereftalato de polietileno (PET), vidro, ou combinações desses.

O recipiente 10 geralmente inclui um alojamento 12 tendo uma parede de alojamento 14 se estendendo entre a primeira extremidade aberta 16 e uma segunda extremidade

18, definindo um eixo X do recipiente, designado para propósitos aqui como um eixo central ou longitudinal, junto com um interior de recipiente. Como será discutido mais detalhadamente aqui, uma membrana quebrável 32 se estende transversalmente através do eixo do interior do alojamento 12 separando o alojamento 12 em uma primeira câmara 20 e uma segunda câmara 26.

Em particular, a parede do alojamento 14 define a primeira câmara 20, com a primeira extremidade aberta 16 se estendendo na primeira câmara 20. A primeira câmara 20 define um primeiro volume de preenchimento pretendido e pode incluir uma cavidade que pode ter tamanho a receber e acomodar o porta-amostra 40, como será discutido em mais detalhes. Por exemplo, a primeira câmara 20 pode incluir uma superfície de parede inferior definida pela membrana quebrável 32. A membrana quebrável 32 pode se estender inteiramente através do interior do alojamento 12, se estendendo desse modo em torno do perímetro interior inteiro ou superfície da parede do alojamento 14. Alternativamente, uma superfície de parede 22 pode se estender radialmente para dentro a partir de partes do interior da parede do alojamento 14 através do interior do alojamento 12, com superfícies de parede lateral de estendendo para baixo 24a, 24b, 24c e 24d e a superfície de parede inferior definida pela membrana quebrável 32 definindo uma cavidade de forma geralmente retangular geralmente correspondendo ao tamanho e forma do porta-amostra 40.

A parede do alojamento 14 adicionalmente define a segunda câmara 26 abaixo da membrana quebrável 32, definindo um segundo volume de preenchimento pretendido, que é desejavelmente diferente do primeiro volume de preenchimento pretendido da primeira câmara 20. A segunda câmara 26 pode ser posicionada adjacente à segunda extremidade ou extremidade inferior 18 do alojamento 12. A segunda extremidade 18 pode ser uma extremidade aberta se estendendo na segunda câmara 26. Em tal arranjo, o recipiente 10 adicionalmente inclui uma tampa 28 para encaixar o alojamento 12 sobre a segunda extremidade 18, fornecendo desse modo um acesso à segunda câmara 26 que pode ser fechado. A tampa 28 pode ser encaixada com o alojamento 12 de qualquer maneira, tal como um ajuste por atrito, encaixada, rosqueada, engate estrutural de encaixe, ou outra maneira, fornecendo uma vedação impermeável a líquido. Por exemplo, roscas correspondentes podem ser fornecidas em torno do perímetro de uma superfície externa da tampa 28 e dentro do perímetro de uma superfície interna da parede do alojamento 14 do alojamento 12 na segunda extremidade 18, ou podem ser fornecidas dentro do perímetro de uma superfície interna da tampa 28 e em torno do perímetro de uma superfície externa da parede de alojamento 14 do alojamento 12 na segunda extremidade 18.

Em uma modalidade alternativa mostrada na FIG. 6C, a membrana quebrável 32a pode se estender através da tampa 28 oposta para se estender entre as superfícies 24a, 24b, 24c, e 24d. Dessa maneira, a segunda câmara 26 é formada abaixo da membrana

quebrável 32a como uma estrutura separada com a tampa 28, que pode ser encaixada com o alojamento 12 como descrito acima.

A porta-amostra 40 é adicionalmente fornecida para uso com o recipiente 10 e é adaptado para ser recebido dentro da primeira câmara 20 do alojamento 12. O porta-amostra 40 pode formar uma parte do recipiente 10 ou pode ser separadamente fornecido para uso com o recipiente 10. O porta-amostra 40 pode estar na forma de um cassete histológico convencional (um "histo-cassete") como é conhecido na técnica para armazenar uma amostra de tecido biológico durante a preparação da amostra para teste de diagnóstico. Tais porta-amostras ou histo-cassetes são conhecidos para conter espécimes biológicos durante o processamento com fluidos para preparar o espécime para análise posterior. Tipicamente, tais porta-amostras ou histo-cassetes são geralmente estruturas de alojamento planas retangulares tendo uma cavidade interna, com uma pluralidade de aberturas através da superfície de parede para fornecer fluxo de fluido através do alojamento. Frequentemente, uma tampa removível ou aberta fecha a estrutura, tal como através de uma dobradiça situada ao longo de uma extremidade da estrutura de alojamento para fornecer uma tampa semelhante a uma porta para a estrutura de alojamento. Também, uma superfície plana, que pode ser inclinada, é frequentemente fornecida em tais porta-amostras ou histo-cassetes agindo como uma superfície para etiquetar ou escrever. As dimensões para tal porta-amostra, por exemplo, podem incluir uma altura de aproximadamente 0,762 cm (0,3 polegada) (mais ou menos 0,254 cm (0,1 polegada)), um comprimento de aproximadamente 4,394 cm (1,73 polegadas) (mais ou menos 0,254 cm (0,1 polegada)), e uma largura de aproximadamente 2,844 cm (1,12 polegadas) (mais ou menos 0,254 cm (0,1 polegada)). Exemplos de porta-amostras que podem ser úteis aqui são mostrados na Patente U.S. No. 4.220.252 para Beall e outros e na Patente U.S. No. 4.034.884 para White, ambas são expressamente incorporadas aqui a título de referência.

Por exemplo, como mostrado nas FIGs. 3A e 3B, o porta-amostra 40 inclui um alojamento plano geralmente retangular 42 tendo paredes opostas definindo uma cavidade interna 44 para manter uma amostra de tecido biológico. Ao menos uma das paredes do alojamento 42 pode ser inclinada, tal como a parede inclinada 45, fornecendo uma superfície para aplicar uma etiqueta ou para escrever, tal como para fornecer um mecanismo para identificação de uma amostra contida dentro do porta-amostra 40, como apropriado. O alojamento 42 do porta-amostra 40 é uma estrutura que pode ser fechada, e pode incluir uma estrutura articulada similar a uma porta 46 ligada ao alojamento 42 permitindo desse modo acesso à cavidade interna 44 para armazenar uma amostra de tecido ou remover uma amostra de tecido da cavidade interna 44. A estrutura similar a uma porta 46 pode ser formada integradamente com o alojamento 42 tal como para fornecer uma estrutura unitária com a porta 46 conectada ao alojamento 42 através de uma aba para fornecer um mecanismo para

articular a porta 46 com relação ao alojamento 42, ou a porta 46 pode ser, de outra forma, conectada ao alojamento 42, tal como através de um ponto pivô 43 agindo como uma dobradiça para abrir a porta 46 a partir de uma lateral do alojamento 42 para ganhar acesso à cavidade interna 44. O alojamento 42 do porta-amostra 40 inclui ao menos uma, e preferencialmente uma pluralidade de aberturas de fluido 48 adaptadas para permitir que o fluido flua através delas. Dessa maneira, quando o alojamento 42 é posicionado dentro da primeira câmara 20, o fluido dentro da primeira câmara 20 pode fluir através das aberturas 48 e entrar em contato com a amostra de tecido biológico contida dentro da cavidade interna 44.

O recipiente 10 adicionalmente inclui a tampa 50 para fechar a primeira extremidade aberta 16 do alojamento 12. A tampa 50 é encaixada com o alojamento 12 na primeira extremidade aberta 16 de qualquer maneira, tal como um ajuste por atrito, encaixada, rosqueada, engate estrutura de encaixe, ou outra maneira fornecendo uma vedação impermeável a líquido. Desejavelmente, a tampa 50 e o alojamento 12 incluem roscas correspondentes tal que a tampa 50 pode ser rosqueada com o alojamento 12 para fornecer uma vedação impermeável a líquido entre elas. Por exemplo, tais roscas correspondentes podem ser fornecidas em torno do perímetro de uma superfície externa da tampa 50 e dentro do perímetro de uma superfície interna da parede de alojamento 14 do alojamento 12 na primeira extremidade 16 ou podem ser fornecidas dentro do perímetro de uma superfície interna da tampa 50 e em torno do perímetro de uma superfície externa da parede de alojamento 14 do alojamento 12 na primeira extremidade 16.

Como notado, o porta-amostra 40 pode ser fornecido como um elemento separado para uso dentro da primeira câmara 20, ou pode estar interconectado com uma parte do recipiente 10. Desejavelmente, o porta-amostra 40 é encaixado com a tampa 50. Tal encaixe pode ser executado fornecendo o porta-amostra 40 como uma parte integrada conectada ou formada com a tampa 50 ou porta-amostra 40 pode ser uma estrutura separada que é removivelmente encaixada ou conectada de forma desconectada com a tampa 50. Como mostrado na FIG. 4C, a tampa 50 pode incluir uma plataforma 52 se estendendo a partir de uma superfície inferior da tampa 50 para acomodar o porta-amostra 40. A plataforma 52 pode incluir a estrutura para manter o porta-amostra 40 ligado à tampa 50 como mostrado na FIG. 4B, tal como em um engate por encaixe, e o porta-amostra 40 pode ser liberável a partir da plataforma 52. Em particular, a plataforma 52 pode ser uma estrutura geralmente retangular definindo uma reentrância retangular para acomodar o tamanho e a forma gerais do porta-amostra 40. A plataforma 52 pode incluir um ou mais dedos 62 se estendendo a partir dela para engatar com o porta-amostra 40, mantendo desse modo o porta-amostra 40 dentro da reentrância definida pela plataforma 52. Tais dedos 62 podem ser defletidos, tal que quando uma borda do porta-amostra 40 adjacente à parede inclinada 45 é mantida no lugar contra um dedo ou protusão correspondente 65 da plataforma 52 e o porta-amostra 40

é pressionado na reentrância da plataforma 52, os dedos 62 defletem a partir das paredes do porta-amostra 40 e então retornam a sua posição inicial contra saliências 64 do porta-amostra 40, encaixando desse modo o porta-amostra 40 no lugar. Os dedos 62 podem travar o porta-amostra 40 no lugar permanentemente com relação à plataforma 52 e a tampa 50 ou podem ser defletidos para remover o porta-amostra 40 da plataforma 52, se desejado.

A plataforma 52 pode também ser fornecida com uma forma geral a permitir a abertura da porta 46 do porta-amostra 40, enquanto mantendo o alojamento 42 do porta-amostra 40 contido nela, fornecendo desse modo acesso à cavidade interna 44 do porta-amostra 40, enquanto este é mantido no lugar dentro da plataforma 52 e com relação à tampa 50. Por exemplo, a superfície de parede da plataforma 52 pode ter uma parte de corte 57 para acomodar uma protusão similar a uma pega 47 da porta 46, e as dimensões gerais e a altura das paredes da plataforma 52 podem ser projetadas tal como para fornecer abertura manual da porta 46 por contato da pega 47 e articulação da porta 46 através da plataforma 52 sem interferência. As paredes da plataforma 52 podem adicionalmente incluir elementos de punção na forma de pontos perfurantes 80, que são orientados em direção à membrana quebrável 32 e projetados para como para perfurar ou tear a membrana quebrável 32 quando os pontos perfurantes 80 são contatados com a membrana quebrável 32 tal como através da aplicação de pressão à plataforma 52 contra a membrana quebrável 32, como será discutido aqui.

A tampa 50 pode adicionalmente incluir um elemento pressionável, tal como um botão pressionável 54, que é defletido para baixo a partir da tampa 50 no interior da primeira câmara 20 do alojamento 12. O botão 54 está interconectado com o porta-amostra 40, tal como através da plataforma 52. Em particular, o botão 54 pode incluir uma parte rebaixada 56 no interior dele para acomodar um dedo se estendendo 58 da plataforma 52, mantendo desse modo a plataforma 52 com relação ao botão 54 e com relação à tampa 50. O botão 54 pode ser construído de qualquer material adequado adaptado para levar a plataforma a defletir no interior da primeira câmara 20, tal como um polímero flexível ou elastomérico.

Como notado acima, a primeira câmara 20 pode ter tamanho a receber e acomodar o porta-amostra 40 nela. Em tal arranjo, quando o porta-amostra 40 é encaixado com a tampa 50 e esta está em engate rotacional com o alojamento 12, tal como rosqueado, o porta-amostra 40 pode ser fornecido para rotação com relação à tampa 50. Isso pode ser executado, por exemplo, fornecendo a plataforma 52 como uma estrutura que é giratória com relação à tampa 50, tal como através de uma conexão giratória fornecida através do dedo 58 da plataforma 52 se estendendo dentro da parte rebaixada 56 do botão 54 da tampa 50 e fornecendo o porta-amostra 40 dentro da plataforma 52. Dessa maneira, quando o porta-amostra 40 é localizado dentro da primeira câmara 20 e a tampa 50 é engatada de forma rotacional com o alojamento 12, ou a plataforma 52 e/ou o porta-amostra 40 ou ambos en-

trarão em contato com uma ou mais das superfícies de parede lateral 24a 24b, 24c e 24d mediante rotação da tampa 50, mantendo desse modo o porta-amostra 40 no lugar dentro da primeira câmara 20 do alojamento 12 do recipiente 10.

A membrana quebrável 32 fornece ao alojamento 12 características estruturais, tal que a primeira câmara 20 e a segunda câmara 26 podem ser seletivamente localizadas em comunicação de fluido uma com a outra. Por exemplo, com a membrana quebrável 32 se estendendo transversalmente através do alojamento 12, a primeira câmara 20 e a segunda câmara 26 estão em isolamento de fluido, tal que qualquer fluido contido dentro da primeira câmara 20 e/ou a segunda câmara 26 está isolado da outra câmara. De modo a fornecer comunicação de fluido entre a primeira câmara 20 e a segunda câmara 26, a membrana quebrável 32 deve ser quebrada. Desejavelmente, a membrana quebrável 32 é construída de um material que é facilmente rompido ou quebrado pela aplicação de pressão a ele. Por exemplo, a membrana quebrável 32 pode ser um material polimérico, e é desejavelmente uma lâmina perfurável, tal como aquelas comumente usadas na indústria de embalagens.

O recipiente 10 pode ser montado e fornecido com meios líquidos, tal como soluções ou reagentes, armazenado dentro da primeira câmara 20 e/ou da segunda câmara 26 no ponto de fabricação. Alternativamente, quaisquer tais meios líquidos podem ser preenchidos na primeira câmara 20 e/ou na segunda câmara 26 em qualquer ponto antes do uso, tal como diretamente antes de inserir uma amostra de tecido no porta-amostra 40.

Como notado, o recipiente 10 pode ser fornecido para uso com um sistema de um reagente. Dessa maneira, uma solução de único reagente, tal como um fixador de tecido como formalina, pode ser fornecida dentro da segunda câmara 26. Tais soluções fixadoras estabilizam o RNA dentro de uma amostra de tecido para conduzir teste de diagnóstico molecular. Alternativamente, o recipiente 10 pode ser fornecido para uso com duas soluções ou uma solução de dois reagentes. Por exemplo, uma solução de lavagem pode ser fornecida na segunda câmara 26 para diluir o primeiro fixador de reagente na primeira câmara 20. É também possível que cada câmara contenha o mesmo reagente desde que possa ser vantajoso renovar o mesmo reagente após um período de tempo decorrido. Ou, uma primeira solução de reagente, tal como um fixador de tecido como formalina, pode ser usada dentro da primeira câmara 20, e uma segunda solução de reagente, tal como um estabilizante na forma de um reagente de estabilização de ácido nucleico, para estabilizar a morfologia da amostra de tecido, pode ser fornecida dentro da segunda câmara 26.

Quaisquer reagentes podem ser usados com o recipiente da presente invenção. Por exemplo, o fixador pode ser formalina, soluções de etanol, solução de Carnoy I (etanol e ácido acético), solução de Carnoy II (etanol, clorofórmio e ácido acético), methacarn (metanol, clorofórmio e ácido acético), fixador de Clark, Boonfix e seus similares. Uma lista não limitante de fixadores comercialmente disponíveis inclui, mas não está limitada a, MIRSKY'S

FIXATIVE (disponível a partir de National Diagnostics, Inc. de Atlanta, GA), GLYOFIX (disponível a partir de Shandon Lipshaw, Inc. de Pittsburgh, PA), HISTOCHOICE® (disponível a partir de Amresco), HISTOFIX (disponível a partir de Trend Scientific, New Brighton, MN), KRYOFIX® (disponível a partir de Merck), MICROFIX (disponível a partir de Energy Beam Sciences, Inc., East Granbury, CT), NEOFIX (disponível a partir de Merck); NOTOX (disponível a partir de Earth Safe Industries, Inc., Belle Mead, NJ), OMNIFIX II e OMNIFIX 2000 (disponível a partir de AnCon Genetics, Inc, Mellville, NY), PREFER (disponível a partir de Anatech Ltd, Battle Creek, MI), PRESERVE (disponível a partir de Energy Beam Sciences, Inc., East Granbury, CT), SAFEFIX II (disponível a partir de Thermo Fischer Scientific, Inc.), STATFIX (disponível a partir de StatLab Medical Products, Inc. de Lewisville, TX), STF (disponível a partir de Streck Laboratories, Omaha, NE), UMFIX (disponível a partir de Sakura Finetek USA, Inc., Torrance, CA) e FINEFIX (disponível a partir de Milestone Medical de Shelton, CT). Os estabilizantes comercialmente disponíveis incluem, mas não estão limitados a RNALATER (disponível a partir de Ambion, Inc., Austin TX) e RNEASY (disponível a partir de Qiagen, Inc., Valencia, CA). Quaisquer outros reagentes conhecidos ou aqui descobertos para uso como fixadores e/ou estabilizantes são úteis na presente invenção.

Para montar o recipiente 10, a segunda câmara 26 é preenchida com o meio líquido desejado. Em modalidades onde a segunda extremidade 18 é uma extremidade fechada, tal meio líquido pode ser fornecido dentro da segunda câmara 26 através de uma porta ou abertura. Alternativamente, o alojamento 12 é fornecido com uma segunda extremidade aberta 18, com a tampa 28 localizada sobre a segunda extremidade 18 e encaixada com ela após preencher a segunda câmara 26 para conter o meio líquido dentro da segunda câmara 26. Então, a primeira câmara 20 pode ser preenchida com um meio líquido diferente (por exemplo, em modalidades envolvendo um sistema de dois reagentes) através da primeira extremidade aberta 16. A tampa 50, com ou sem o porta-amostra 40 se estendendo a partir dela, é então localizada sobre a primeira extremidade aberta 16 do alojamento 12 e rosqueada a ele. O recipiente 10 assim montado pode ser embalado em uma embalagem separada, se desejado, e armazenado para uso.

Em uso, uma amostra biológica, tal como uma amostra de tecido extraída de um paciente para teste de diagnóstico molecular ou histológico, é localizada dentro da cavidade 44 dentro do porta-amostra 40, tal como através da porta articulada 46. Em modalidades onde o porta-amostra 40 é fornecido como um elemento separado, a tampa 50 pode ser removida do alojamento 12 e o porta-amostra 40 pode ser então inserido na plataforma 52 da tampa 50. Alternativamente, se o porta-amostra 40 é fornecido com a tampa 50, a amostra de tecido pode ser localizada dentro do porta-amostra 40 após a tampa 50 ser removida do alojamento 12, ou com o porta-amostra 40 conectado a ela ou removendo o porta-amostra 40 dela e então reconectando-o a ela.

A tampa 50 com o porta-amostra 40 contendo a amostra de tecido neste é então localizada sobre a primeira extremidade aberta 16 do alojamento 12, com o porta-amostra 40 alinhado dentro e localizado na primeira câmara 20. A tampa 50 é então encaixada com o alojamento 12, tal como rotacionando a tampa 50 e/ou o alojamento 12 com relação um ao outro em um engate rosqueado. Durante tal respectiva rotação, o porta-amostra 40 pode manter sua orientação dentro da primeira câmara 20 em modalidades nas quais a primeira câmara 20 tem tamanho e é orientada para acomodar a forma particular do porta-amostra 40 como discutido acima.

Em modalidades incluindo um sistema de um reagente como discutido acima, a amostra de tecido nesse ponto está contida dentro do porta-amostra 40 na primeira câmara 20 em isolamento do reagente dentro da segunda câmara 26. Quando se deseja o contato da amostra de tecido com o reagente, o botão 54 é pressionado, levando desse modo o porta-amostra 40 conectado a esse a se mover para baixo e entrar em contato com a membrana quebrável 32. Tal pressão leva a membrana quebrável 32 a quebrar (como mostrado na FIG. 6B) para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara 20 e a segunda câmara 26. Desejavelmente, a plataforma 52 pode incluir um elemento de punção, tal como os pontos perfurantes 80 na plataforma 52, que levam a membrana quebrável 32 a quebrar quando o botão 54 é pressionado. Em ainda uma modalidade adicional, um elemento separado pode ser fornecido se estendendo através de uma parte do recipiente 10, tal como através da tampa 50 ou alojamento 12, que pode ser manipulado para quebrar a membrana quebrável 32.

Após a membrana quebrável 32 ser quebrada, o recipiente 10 pode ser invertida, agitada, ou, de outra forma, movido para levar o reagente dentro da segunda câmara 26 a fluir através do ponto de barreira da membrana quebrada 32 e na primeira câmara 20, fluindo desse modo através das aberturas de fluido do porta-amostra 40 para entrar em contato com a amostra de fluido contida dentro da cavidade 44 neste. Mantendo a amostra de tecido separada do reagente contido dentro da segunda câmara 26 dessa maneira, o contato entre a amostra e o reagente pode ser precisamente regulado até um tempo desejado, e o comprimento de tempo de contato da amostra de tecido e o reagente pode ser precisamente regulado e monitorado.

Observa-se adicionalmente que um sistema de um reagente pode ser usado, onde o reagente é localizado dentro da primeira câmara 20 e a amostra de tecido é imediatamente contatada com o reagente quando localizada dentro da primeira câmara 20, e após contato por um período de tempo desejado, a membrana quebrável 32 pode ser quebrada como notado acima, tal como para drenar o reagente a partir da primeira câmara 20 na segunda câmara 26, isolando desse modo a amostra de tecido de contato adicional com o reagente.

Em modalidades incluindo um sistema de dois reagentes como discutido acima,

quando o porta-amostra 40 é localizado dentro da primeira câmara 20, a amostra de tecido é localizada em contato com o primeiro reagente contido dentro da primeira câmara 20, com tal reagente fluindo através das aberturas de fluido 48 do porta-amostra 40, contatando desse modo a amostra de tecido contida dentro da cavidade interna 44 desse. A amostra de tecido pode ser mantida em contato com o reagente dentro da primeira câmara 20 por um período de tempo especificado, tempo após o qual a membrana quebrável 32 pode ser quebrada para levar o fluido a fluir entre a primeira câmara 20 e a segunda câmara 26. Assim, o segundo reagente mantido dentro da segunda câmara 26 pode fluir para a primeira câmara 20, contatando desse modo a amostra de tecido nesta. Além disso, observa-se que o primeiro reagente dentro da primeira câmara 20 fluirá igualmente para a segunda câmara 26, misturando desse modo com o segundo reagente. Consequentemente, as concentrações do primeiro e do segundo reagentes podem ser especificamente medidas para assegurar que qualquer mistura dos dois reagentes não terá um efeito prejudicial na funcionalidade pretendida do reagente quando em contato com a amostra de tecido. Após o segundo reagente ser deslocado para a primeira câmara 20 e contatado com a amostra de tecido por um período de tempo desejado, a tampa 50 pode ser removida tal como para remover a amostra de tecido do porta-amostra 40 para qualquer teste de diagnóstico desejado.

Quando o porta-amostra 40 é conectado com a tampa 50, acesso à amostra de tecido contida dentro do porta-amostra 40 pode ser alcançado removendo-se a tampa 50 do recipiente 10 e invertendo-o, localizando a superfície externa em um sentido oposto, fornecendo desse modo o porta-amostra 40 exposto. Qualquer fluido que está contido dentro do porta-amostra 40 pode pingar para baixo dentro da superfície inferior ou interna da tampa 50 e pode ser pego pela borda em torno da tampa 50, impedindo desse modo qualquer vazamento ou derramamento na superfície oposta. A porta articulada 46 do porta-amostra 40 pode ser aberta com o porta-amostra 40 conectado à tampa 50, fornecendo desse modo simples acesso à amostra de tecido contida neste e fornecendo um suporte apropriado para manter o porta-amostra 40 no lugar sem ter que fisicamente contatar qualquer parte do porta-amostra para mantê-lo no lugar, enquanto acessando a amostra, impedindo desse modo qualquer potencial para contaminação da amostra baseado em contato pelo usuário.

Então, o recipiente 10 pode ser lavado e reutilizado, ou mais preferencialmente, será descartado para impedir contaminação cruzada com outras amostras.

Em uma modalidade adicional mostrada nas FIGs. 7 a 13B, o recipiente 110 inclui componentes similares ao recipiente 10 descrito acima em conjunto com a modalidade das FIGs. 1 a 6, mas incluindo um elemento giratório integrado com a tampa oposto ao elemento pressionável para quebrar a membrana quebrável 132. Em particular, o recipiente 110 inclui um alojamento 112, uma primeira câmara 120, uma segunda câmara 126, ao menos uma, e desejavelmente um par de membranas quebráveis 132 e 133, uma tampa 150 com um por-

ta-amostra 140, e um elemento giratório 160. Como com a modalidade descrita acima, os componentes individuais do recipiente 110 podem ser feitos de qualquer material adequado que é impermeável a líquido e/ou gás, tal como vidro e/ou plástico. Em uma modalidade, o alojamento 112 pode ser feito de um ou mais dos seguintes materiais representativos: polipropileno, tereftalato de polietileno (PET), vidro, ou combinações desses.

O recipiente 110 geralmente inclui um alojamento 112 tendo uma parede de alojamento 114 se estendendo entre uma primeira extremidade aberta 116 e uma segunda extremidade 118, definindo um eixo Y do recipiente, referido geralmente aqui como o eixo central ou longitudinal do recipiente, junto com um interior do recipiente. Como será discutido mais detalhadamente aqui, ao menos um, e desejavelmente um par de membranas quebráveis 132, 133 se estende paralelo ao eixo Y do alojamento do recipiente 112 separando o interior do recipiente em ao menos uma primeira câmara 120 e uma segunda câmara 126.

Em particular, a parede do alojamento 114 define a primeira câmara 120, com a primeira extremidade aberta 116 se estendendo na primeira câmara 120. A primeira câmara 120 define um primeiro volume de preenchimento pretendido, e pode incluir uma cavidade que pode ter tamanho para receber e acomodar o porta-amostra 140. A primeira câmara 120 e a segunda câmara 126 podem ser estabelecidas com membranas quebráveis 132, 133 se estendendo diretamente entre as laterais opostas da parede do alojamento 114 através do interior do recipiente 112. Em uma modalidade particular mostrada na FIG. 8, o alojamento 112 pode ser configurado arranjando um inserto de alojamento 113 dentro do interior do alojamento formado pela parede do alojamento 114. Tal inserto de alojamento pode incluir uma superfície de parede inferior 122, bem como as superfícies de parede lateral 124a e 124b se estendendo a partir da placa superior 125. As membranas quebráveis 132, 133 se estendem entre a superfície de parede inferior 122 e as superfícies de parede lateral 124a, 124b, definindo desse modo a primeira câmara 120 dentro do interior do recipiente como uma cavidade de forma geralmente retangular geralmente correspondendo ao tamanho e à forma do porta-amostra 140. Dessa maneira, as membranas quebráveis 132, 133 junto com as superfícies de parede lateral 124a, 124b e a superfície de parede inferior 122 formam a primeira câmara 120 suspensa dentro do alojamento 112, tal que a segunda câmara 126 circunda a primeira câmara 120. O alojamento 112 pode adicionalmente incluir as paredes de suporte 115 se estendendo através das partes opostas da parede de alojamento 114 fornecendo estrutura de suporte para a placa superior 125 se apoiar. Além disso, as paredes de suporte 115 adicionalmente definem o volume interno do alojamento 112, fornecendo desse modo um volume de preenchimento desejado para a segunda câmara 126 enquanto mantendo um diâmetro externo especificado para o alojamento 114.

Em particular, a parede do alojamento 114 adicionalmente define a segunda câmara 126 adjacente à primeira câmara 120, separada e isolada dela através das membranas

quebráveis 132, 133. A segunda câmara 126 define um segundo volume de preenchimento pretendido, que pode ser diferente do primeiro volume de preenchimento pretendido da primeira câmara 120. A segunda câmara 126 pode se estender até a segunda extremidade ou extremidade inferior 118 do alojamento 112. A segunda extremidade 118 pode ser uma extremidade aberta se estendendo até a segunda câmara 126 com o recipiente 110 adicionalmente incluindo uma tampa separada (não mostrada) para encaixar no alojamento 112 sobre a segunda extremidade 118 para fornecer um acesso que pode ser fechado à segunda câmara 126, ou a segunda extremidade 118 pode ser uma extremidade fechada do alojamento do recipiente 112, com uma porta de acesso (não mostrada) fornecida para preencher o interior da segunda câmara 126.

O porta-amostra 140 é adicionalmente fornecido para uso com o recipiente 110 e é adaptado para ser recebido dentro da primeira câmara 120 do alojamento 112. O porta-amostra 140 é como descrito acima, com número similares representando partes similares. Como anteriormente descrito, o porta-amostra 140 pode formar uma parte do recipiente 110 ou pode ser separadamente fornecido para uso com o recipiente 110. Desejavelmente, o porta-amostra 140 inclui um alojamento que pode ser fechado 142 definindo uma cavidade interna 144 para manter uma amostra de tecido biológico, com uma estrutura similar a uma porta articulada 146, para acessar a cavidade interna 144, e com aberturas de fluido 148 adaptadas para permitir que o fluido flua através delas.

O recipiente 110 adicionalmente inclui a tampa 150 para fechar a primeira extremidade aberta 116 do alojamento 112. A tampa 150 é encaixada no alojamento 112 na primeira extremidade 116 de qualquer maneira, e desejavelmente, em um engate rosqueado com o alojamento 112 para fornecer uma vedação impermeável a líquido entre eles como descrito acima. Ademais, o porta-amostra 140 pode ser encaixado com a tampa 150, tal como fornecendo o porta-amostra 140 como uma parte integrada conectada ou formada com a tampa 150 ou como uma estrutura separada que é removivelmente encaixada ou conectada de forma desconectável com a tampa 150, tal como através de uma plataforma 152 se estendendo a partir de uma superfície inferior da tampa 150, para acomodar o porta-amostra 140. Por exemplo, a plataforma 152 pode incluir estrutura para manter o porta-amostra 140 conectado à tampa 150 como mostrado na FIG. 10, tal como em um engate por encaixe, e o porta-amostra 140 pode ser liberável da plataforma 152.

Como notado acima, a primeira câmara 120 pode ter tamanho a receber e acomodar o porta-amostra 140. Em tal arranjo, quando o porta-amostra 140 é encaixado na tampa 150 e esta é rotacionalmente engatada com o alojamento 112, tal como através de um engate rosqueado, o porta-amostra 140 pode ser fornecido para rotação com relação à tampa 150. Isso pode ser executado, por exemplo, fornecendo a plataforma 152 como uma estrutura que é giratória com relação à tampa 150, tal como através de uma conexão pivotante es-

tabelecida entre o braço 158 da plataforma 152 se estendendo através da tampa 150, tal como através da bucha 160, e conectada a uma pega externa 162, e fornecendo o porta-amostra 140 dentro da plataforma 152. Dessa maneira, quando o porta-amostra 140 é localizado dentro da primeira câmara 120 e a tampa 150 é giratoriamente engatada com o alojamento 112, a plataforma 152 e o porta-amostra 140 rotacionarão com relação à tampa 150, mantendo desse modo o porta-amostra 140 no lugar dentro da primeira câmara 120 do alojamento 112 do recipiente 110.

A tampa 150 adicionalmente inclui um mecanismo para causar manualmente a rotação da plataforma 152 e do porta-amostra 140 com relação à tampa 150. Em particular, a pega 162 se estende através da tampa 150 e bucha 160, e conecta com a plataforma 152 e/ou porta-amostra 140. Como tal, a pega 162 e a plataforma 152 rotacionam com relação à tampa 150. Desejavelmente, a parte de pega 162 que se estende externamente do recipiente 110 inclui as superfícies de engate de dedo e pode incluir estrutura para definir a orientação do porta-amostra 140 dentro do recipiente 110. Ademais, a pega 162 pode incluir uma trava para impedir a rotação da pega 162 com relação ao alojamento 112 até um tempo desejado. Tal trava pode estar na forma de qualquer engate de interferência entre a plataforma 152 e uma parte do alojamento 112 que impede a rotação da plataforma 152 para uma posição que levará as membranas quebráveis 132, 133 a romperem até que um limite seja superado.

As membranas quebráveis 132, 133 fornecem ao alojamento 112 características estruturais tal que a primeira câmara 120 e a segunda câmara 126 possam ser seletivamente localizadas em comunicação de fluido uma com a outra. Por exemplo, com as membranas quebráveis 132, 133 se estendendo paralelas ao eixo definido pelas primeira e segunda extremidades do alojamento 112 entre a superfície de parede inferior 122 e as superfícies de parede lateral 124a e 124b do inserto de alojamento 113, a primeira câmara 120 e a segunda câmara 126 estão em isolamento de fluido, tal que qualquer fluido contido dentro da primeira câmara 120 e/ou segunda câmara 126 é isolado da outra câmara. De modo a fornecer comunicação de fluido entre a primeira câmara 120 e a segunda câmara 126, uma ou ambas as membranas quebráveis 132, 133 precisam ser quebradas. Desejavelmente, as membranas quebráveis 132, 133 são construídas de um material que é facilmente rompido ou quebrado mediante a aplicação de pressão a esse, tal como uma lâmina perfurável, como discutido acima. Também, a plataforma 152 pode incluir pontos perfurantes 180 para causar rompimento ou ruptura da lâmina mediante contato com eles.

O recipiente 110 pode ser montado e fornecido com meios líquidos, tal como soluções ou reagentes, armazenado dentro da primeira câmara 120 e/ou da segunda câmara 126, ou no ponto de fabricação ou em qualquer ponto antes do uso. Ademais, o recipiente 110 pode ser fornecido para uso com um sistema de um reagente ou um sistema de dois

reagentes, como descrito em conjunto com a modalidade das FIGs. 1 a 6.

Para montar o recipiente 110, a segunda câmara 126 é preenchida com o meio líquido desejado, tal como através de uma abertura ou porta, ou fornecendo a segunda extremidade 118 como uma extremidade aberta com uma tampa separada. Alternativamente, o alojamento 112 pode ser primeiro preenchido com o meio líquido desejado através da primeira extremidade aberta 116 e o inserto do alojamento 113 incluindo as membranas quebráveis 132, 133 contíguas com ele pode ser inserido no alojamento 112 através da extremidade aberta 116 e fixado em posição neste. Então, a primeira câmara 120 pode ser preenchida com um meio líquido diferente (por exemplo, em modalidades envolvendo um sistema de dois reagentes) através da extremidade aberta. A tampa 150, com ou sem o porta-amostra 140 se estendendo a partir dela, é então localizada sobre a primeira extremidade aberta 116 do alojamento 112 e encaixada de forma rosqueada com ela, tal como rotacionando a tampa 150 com relação ao alojamento 112. Durante tal rotação, a pega 162 rotaciona com relação à tampa 150 através da bucha 160, para impedir a rotação interna da plataforma 152 e do porta-amostra 140, impedindo desse modo a quebra prematura das membranas 132, 133. O recipiente 110 assim montado pode ser embalado em uma embalagem separada, se desejado, e armazenado para uso.

Em uso, uma amostra biológica, tal como uma amostra de tecido extraída de um paciente para teste de diagnóstico molecular ou histológico é localizada dentro da cavidade 144 dentro do porta-amostra 140, e a tampa 150 com o porta-amostra 140 contendo a amostra de tecido neste é então localizada sobre a primeira extremidade aberta 116 do alojamento 112, com o porta-amostra 140 alinhado dentro e localizado na primeira câmara 120, e a tampa 120 é então encaixada com o alojamento 112. Quando se deseja contatar a amostra de tecido com o reagente na segunda câmara 126, a pega 162 é rotacionada com relação ao alojamento de recipiente 112, levando desse modo o porta-amostra 140 conectado a esse através da plataforma 152 a se mover em torno do eixo do recipiente 110 e a contatar uma ou ambas as membranas quebráveis 132, 133. Tal rotação leva os pontos perfurantes 180 a contatarem e romperem ou quebrarem através de uma ou ambas as membranas quebráveis 132, 133 (como mostrado na FIG. 13B) para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara 120 e a segunda câmara 126. O recipiente 110 pode ser invertido, agitado, ou de outra forma, movido para levar o reagente dentro da segunda câmara 126 a fluir através do ponto de barreira de membranas quebradas 132, 133 e na primeira câmara 120, contatando desse modo a amostra de tecido contida dentro do porta-amostra 140.

Como notado, o recipiente 110 pode ser usado em conjunto com um sistema de um reagente ou um sistema de dois reagentes como descrito em conjunto com a modalidade das FIGs. 1 a 6. Consequentemente, a descrição de contato da amostra como discutido a-

cima se aplica similarmente à presente modalidade.

Em uma modalidade, a plataforma pode incluir estrutura tornando-a capaz de acomodar histo-cassetes ou porta-amostras de diferentes tamanhos e formas. Por exemplo, como mostrado em uma modalidade alternativa representada nas FIGs. 14A a 14E, a plataforma 52a pode incluir dedos 90a e 92a, que agem como elementos compressíveis para apoio contra as superfícies de parede de porta-amostras de vários tamanhos. Tais dedos 90a e 92a podem agir como elementos de inclinação ou molas em folha para exercer uma força de inclinação contra a superfície de parede de um porta-amostra localizado dentro da plataforma 52a, inclinando o porta-amostra contra as paredes laterais da plataforma 52a para mantê-lo no lugar. Mais particularmente, os dedos 90a aplicam uma força de inclinação contra um porta-amostra contido dentro da plataforma 52a, enquanto a superfície oposta 91a mantém uma extremidade do porta-amostra nesta e o dedo ou protusão 65a mantém uma borda separada do porta-amostra nesta. Também, o dedo 92a aplica uma força de inclinação contra o porta-amostra enquanto a protusão oposta 65a mantém a extremidade do porta-amostra no lugar. Tais forças opostas e iguais ajudam a manter os porta-amostras de vários tamanhos e formas no lugar. Ademais, a parte de corte de parede 57a pode também ser fornecida para acomodar uma parte de pega da porta do porta-amostra, como discutido acima, enquanto também fornecendo acesso à parte de pega para abrir a porta enquanto o porta-amostra está no lugar na plataforma, se desejado. Dessa maneira, o recipiente 10 pode ser fornecido com uma única plataforma que pode acomodar vários tamanhos e formas de histo-cassetes para uso com o recipiente 10. Adicionalmente, a plataforma 52a pode incluir uma pluralidade de orifícios 98a para fluxo de fluido através deles, como discutido acima. Tais orifícios 98a podem incluir um padrão ou orientação tal que o fluxo de fluido através da plataforma ao porta-amostra será suficiente para contato com uma amostra contida dentro do porta-amostra sem considerar o tamanho, forma, e/ou geometria do porta-amostra. Tal plataforma 52a pode ser usada em lugar das plataformas descritas acima em conjunto com as modalidades das FIGs. 1 a 6 ou FIGs. 7 a 13.

Enquanto as modalidades da presente invenção são satisfeitas de muitas formas diferentes, modalidades específicas da invenção são mostradas nas figuras e descritas aqui em detalhes, com o entendimento de que a presente descrição é considerada como exemplificada dos princípios da invenção e não é destinada a limitar a invenção às modalidades ilustradas. Várias outras modalidades estarão aparentes e prontamente produzidas pelos versados na técnica, sem abandonar o escopo e espírito da invenção. O escopo da invenção será medido pelas reivindicações em anexo e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Recipiente (10, 110) para armazenar uma amostra biológica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

um alojamento (12, 112) que se estende entre uma primeira extremidade aberta (16, 116) e uma segunda extremidade (18, 118), definindo um interior de recipiente;

uma tampa removível (50, 150) para fechar a primeira extremidade aberta (16, 116);

e

ao menos uma membrana quebrável (32, 132) separando o interior do recipiente (10, 110) em ao menos uma primeira câmara (20, 120) e uma segunda câmara (26, 126) em isolamento de fluido a partir da primeira câmara (20, 120), onde a primeira câmara (20, 120) é aberta para a primeira extremidade aberta (16, 116) do alojamento (12, 112) e é adaptada para receber um porta-amostra (40, 140), a membrana quebrável (32, 132) é quebrável para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara (20, 120) e a segunda câmara (26, 126),

em que o porta-amostra (40, 140) compreende um alojamento (42) que pode ser fechado definindo uma cavidade interna (44) para manter uma amostra biológica.

2. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o porta-amostra (40, 140) é conectado de forma desconectável à tampa (50, 150) para inserção na primeira câmara (20, 120) do interior do recipiente (10, 110).

3. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a tampa (50, 150) é encaixada de forma rosqueada com o alojamento (12, 112).

4. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o porta-amostra (40, 140) é giratório com relação à tampa (50, 150) para manter o porta-amostra (40, 140) em uma posição substancialmente estacionária dentro da primeira câmara (20, 120) durante engate da tampa (50, 150) com o alojamento (12, 112).

5. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** adicionalmente pelo fato de que compreende uma plataforma (52, 152) conectada à tampa (50, 150) e adaptada para receber o porta-amostra (40, 140) para inserção na primeira câmara (20, 120) do interior do recipiente (10, 110).

6. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a tampa (50, 150) é encaixada de forma rosqueada com o alojamento (12, 112) e onde a plataforma (52, 152) é giratória com relação à tampa (50, 150) para manter o porta-amostra (40, 140) em uma posição estacionária dentro da primeira câmara (20, 120) durante engate da tampa (50, 150) com o alojamento (12, 112).

7. Recipiente, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de o alojamento (42) compreender uma pluralidade de aberturas de fluido (48, 148) adaptadas para permitir que o fluido contido dentro de ao menos uma dentre a primeira câmara (20,

120) e da segunda câmara (26, 126) passe na cavidade interna (44).

8. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o porta-amostra (40, 140) é um cassete histológico.

5 9. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** adicionalmente pelo fato de que compreende um primeiro fluido disposto dentro da primeira câmara (20, 120) e um segundo fluido disposto dentro da segunda câmara (26, 126), onde o primeiro fluido é diferente do segundo fluido.

10 10. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que ao menos uma membrana quebrável (32, 132) é uma lâmina perfurável.

11. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o alojamento (12, 112) adicionalmente compreende um eixo longitudinal (Y), e a membrana quebrável (32, 132) se estende através de ao menos uma parte do interior do recipiente transversal ao eixo longitudinal (Y), estabelecendo desse modo a primeira e a segunda câmaras.

15 12. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o alojamento (12, 112) adicionalmente compreende um eixo longitudinal (Y), e a membrana quebrável (32, 132) se estende através de ao menos uma parte do interior do recipiente (10, 110) paralela ao eixo longitudinal (Y), estabelecendo desse modo a primeira (20, 120) e a segunda câmaras (26, 126).

20 13. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 12, **CHARACTERIZADO** adicionalmente pelo fato de que compreende uma segunda membrana quebrável (133) separada da membrana quebrável (32, 132) e se estendendo através de ao menos uma parte do interior do recipiente (10, 110) paralela ao eixo longitudinal (Y), onde a primeira câmara (20, 120) é estabelecida entre a membrana quebrável (32, 132) e a segunda membrana
25 quebrável (133).

14. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o recipiente (10, 110) adicionalmente compreende uma estrutura móvel (54) se estendendo a partir do interior do recipiente (10, 110) a um exterior do recipiente (10, 110) tal que o movimento da estrutura móvel (54) leva a membrana quebrável (32, 132) a quebrar, estabelecendo desse modo comunicação de fluido entre a primeira (20, 120) e a se-
30 gunda câmaras (26, 126).

15. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 14, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a estrutura móvel (54) compreende um elemento pressionável e onde o porta-amostra (40, 140) é conectado ao elemento pressionável tal que pressionando o elemento
35 pressionável leva ao menos uma parte do porta-amostra (40, 140) a quebrar a membrana quebrável (32, 132).

16. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pe-

lo fato de que o elemento pressionável compreende um botão elastomérico flexível.

17. Recipiente (10,110), de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** adicionalmente pelo fato de que compreende uma tampa removível (28) disposta sobre o elemento pressionável para impedir o movimento do elemento pressionável.

5 18. Recipiente (10, 110), de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a estrutura móvel (54) compreende um carregador (152) giratório e onde o porta-amostra (40, 140) é conectado ao carregador giratório (152) tal que a rotação deste leva ao menos uma parte do porta-amostra (40, 140) a quebrar a membrana quebrável (32, 132).

10 19. Recipiente (10, 110) para armazenar uma amostra biológica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

um alojamento (12, 112) tendo uma primeira extremidade aberta (16, 116), uma segunda extremidade (18, 118), e definindo um interior de recipiente (10, 110), o alojamento (12, 112) tendo um eixo longitudinal (Y);

15 uma membrana quebrável (32, 132) se estendendo através do interior do recipiente (10, 110) transversal ao eixo longitudinal (Y), separando desse modo o interior do recipiente em ao menos uma primeira câmara (20, 120) e uma segunda câmara (26, 126), a membrana quebrável (32, 132) é quebrável para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara (20, 120) e a segunda câmara (26, 126), onde a primeira câmara (20, 120) é alinhada com a primeira extremidade aberta (16, 116) do alojamento (12, 112) e é adaptada para receber um porta-amostra (40, 140); e

20 uma tampa removível (50, 150) para fechar a primeira extremidade aberta (16, 116), a tampa removível (50, 150) compreendendo um elemento pressionável e tendo o porta-amostra (40, 140) conectado a ela, onde pressionando o elemento pressionável leva ao menos uma parte do porta-amostra (40, 140) a quebrar a membrana quebrável (32, 132),

em que o porta-amostra (40, 140) compreende um alojamento (42) que pode ser fechado definindo uma cavidade interna (44) para manter uma amostra biológica.

20. Recipiente (10, 110) para armazenar uma amostra biológica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

30 um alojamento (12, 112) tendo uma primeira extremidade aberta (16, 116), uma segunda extremidade (18, 118), uma parede lateral se estendendo entre elas e definindo um interior de recipiente, o alojamento (12, 112) tendo um eixo longitudinal (Y);

uma primeira membrana quebrável (32, 132) se estendendo através do interior do recipiente (10, 110) paralela ao eixo longitudinal (Y);

35 uma segunda membrana quebrável (133) separada da primeira membrana quebrável (32, 132) e se estendendo através do interior do recipiente (10, 110) paralela ao eixo longitudinal (Y), com uma primeira câmara (20, 120) estabelecida entre a primeira membra-

na quebrável (32, 132) e a segunda membrana quebrável (133), e uma segunda câmara (26, 126) estabelecida entre a parede do alojamento (12, 112) e ao menos uma dentre a primeira membrana (32, 132) quebrável e a segunda membrana quebrável (133), onde a primeira câmara (20, 120) é alinhada com a primeira extremidade aberta (16, 116) do alojamento (12, 112) e é adaptada para receber um porta-amostra (40, 140), ao menos uma dentre a primeira membrana quebrável (32, 132) e a segunda membrana quebrável (133) é quebrada para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira (20, 120) e a segunda câmaras (26, 126); e

uma tampa removível (50, 150) para fechar a primeira extremidade aberta (16, 116), a tampa removível (50, 150) compreendendo um carregador giratório e tendo o porta-amostra (40, 140) conectado a ela, onde a rotação do carregador giratório leva ao menos uma parte do porta-amostra (40, 140) a quebrar ao menos uma dentre a primeira (32, 132) e a segunda membranas quebráveis (133).

21. Método para armazenar uma amostra biológica dentro de ao menos um líquido,

CARACTERIZADO pelo fato de que compreende:

fornecer um recipiente (10, 110) tendo um alojamento (12, 112) que se estende entre uma primeira extremidade aberta (16, 116) e uma segunda extremidade (18, 118) e definindo um interior de recipiente (10, 110), o recipiente compreendendo ao menos uma membrana quebrável (32, 132) separando o interior do recipiente (10, 110) em ao menos uma primeira câmara (20, 120) e uma segunda câmara (26, 126), a primeira câmara (20, 120) alinhada com a primeira extremidade aberta (16, 116) do alojamento (12, 112) e adaptada para receber um porta-amostra (40, 140), ao menos a segunda câmara (26, 126) contendo um líquido e estando isolada da primeira câmara (20, 12) pela membrana quebrável (32, 132), em que o porta-amostra (40, 140) compreende um alojamento (42) que pode ser fechado definindo uma cavidade interna (44) para manter uma amostra biológica;

inserir um porta-amostra (40, 140) contendo uma amostra biológica na primeira câmara (20, 120) do alojamento de recipiente (12, 112); e

quebrar a membrana quebrável (32, 132) para estabelecer comunicação de fluido entre a primeira câmara (20, 120) e a segunda câmara (26, 126), tal que o líquido contido dentro da segunda câmara (26, 126) entre em contato com a amostra biológica dentro da primeira câmara (20, 120).

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o recipiente (10, 110) adicionalmente compreende uma tampa removível (50, 150) para cobrir a primeira extremidade aberta (16, 116) do alojamento (12, 112) com o porta-amostra (40, 140) conectado de forma móvel à tampa (50, 150), e onde a etapa de quebrar a membrana quebrável (32, 132) adicionalmente compreende mover ao menos uma parte do porta-amostra (40, 140) com relação à tampa (50, 150) para quebrar a membrana quebrável (32,

132).

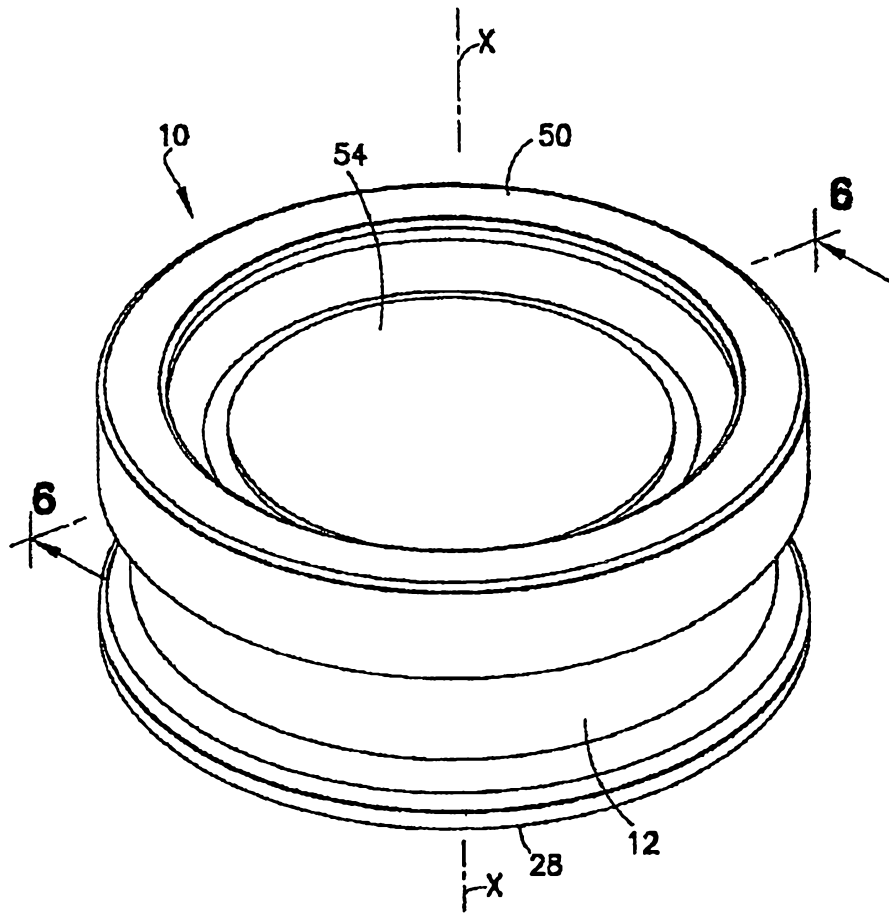
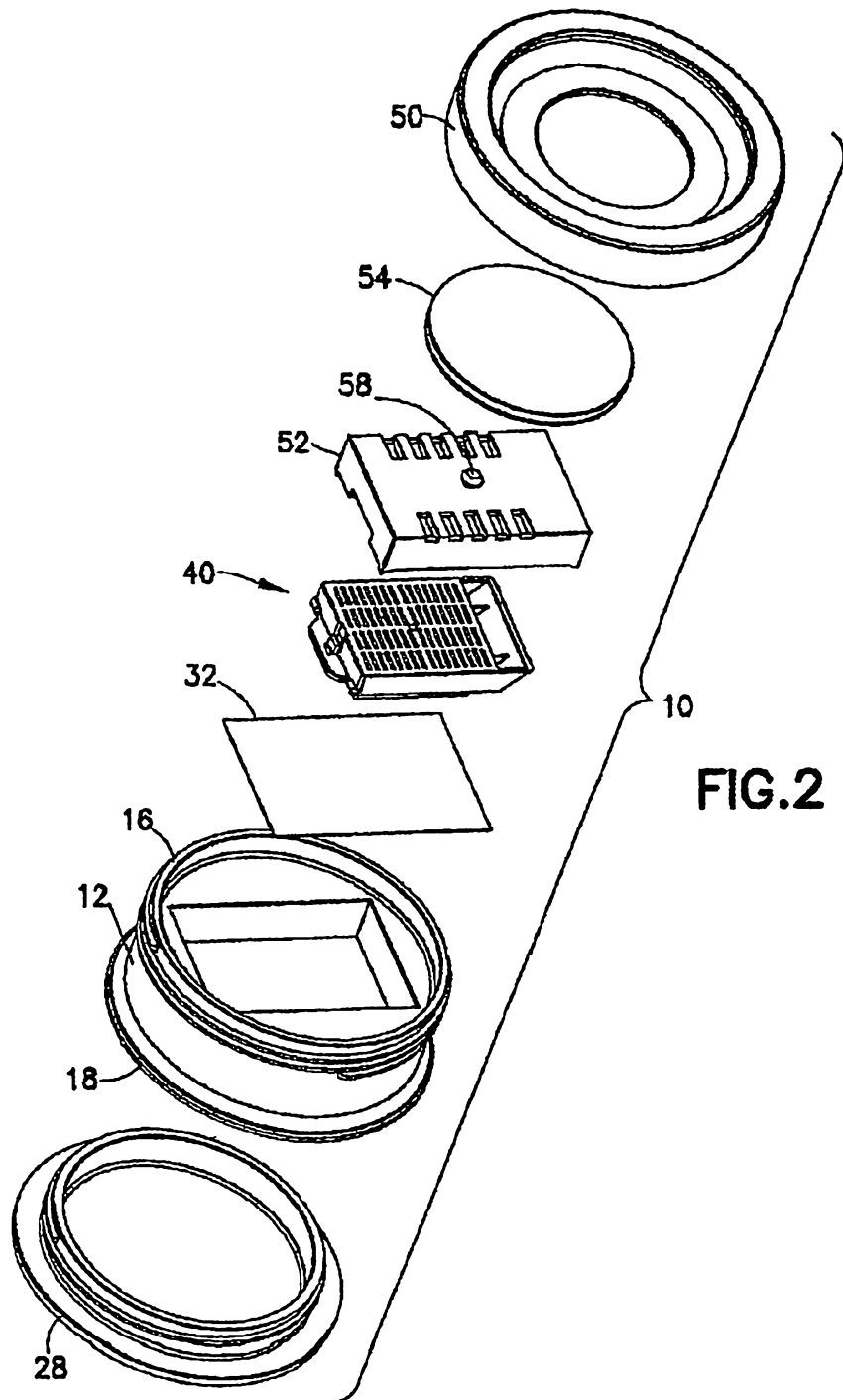


FIG. 1



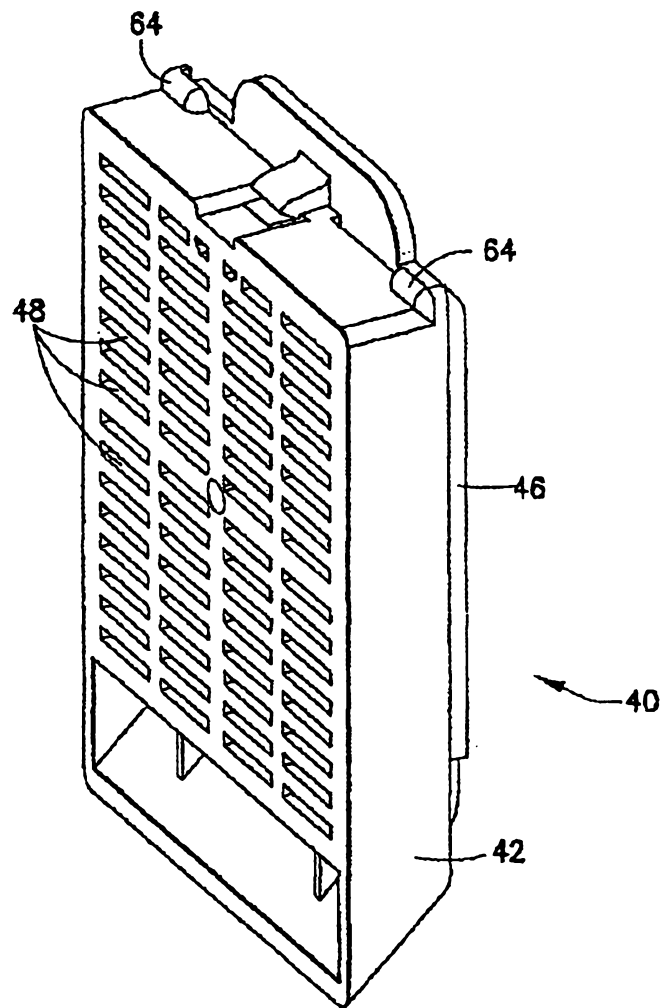
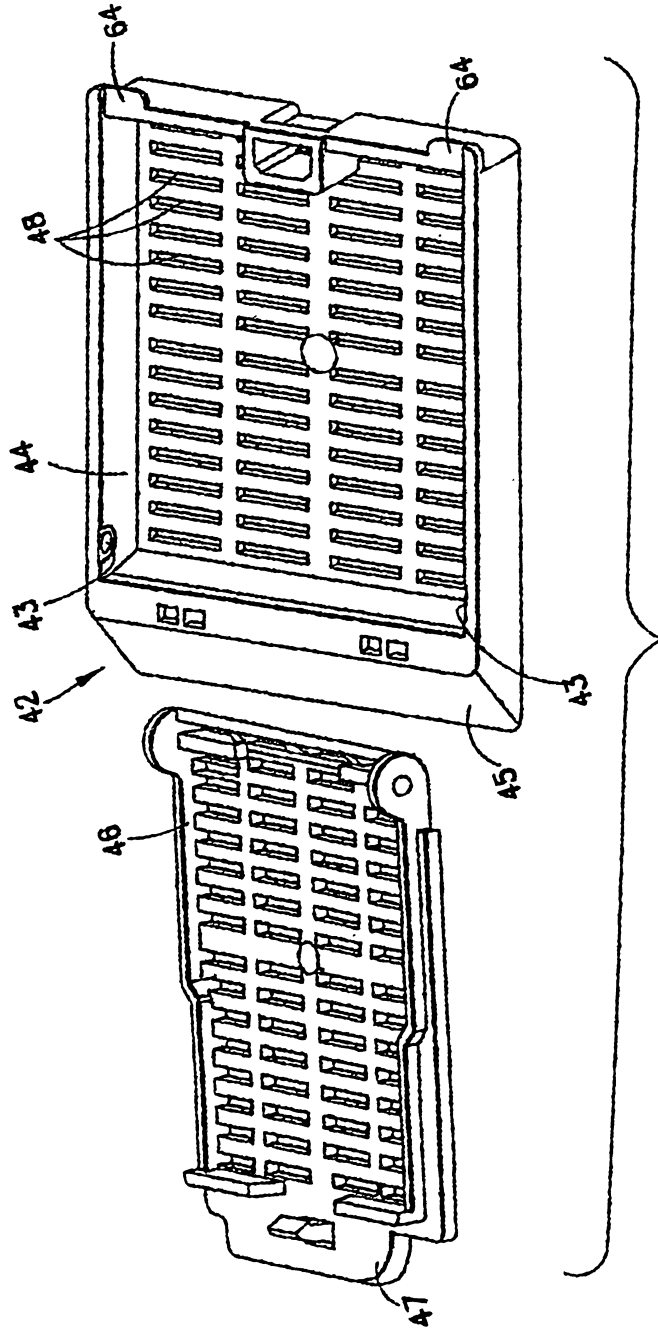


FIG.3A

A



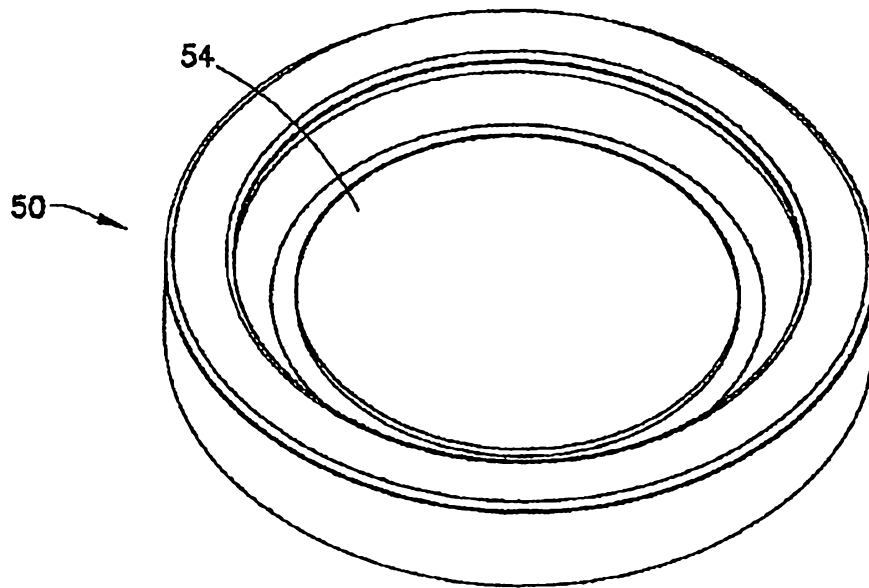


FIG. 4A

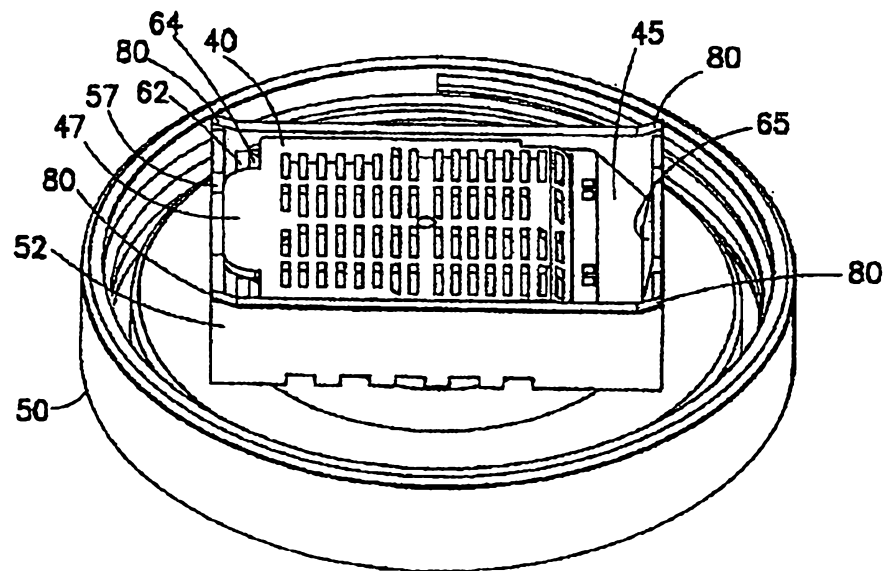


FIG. 4B

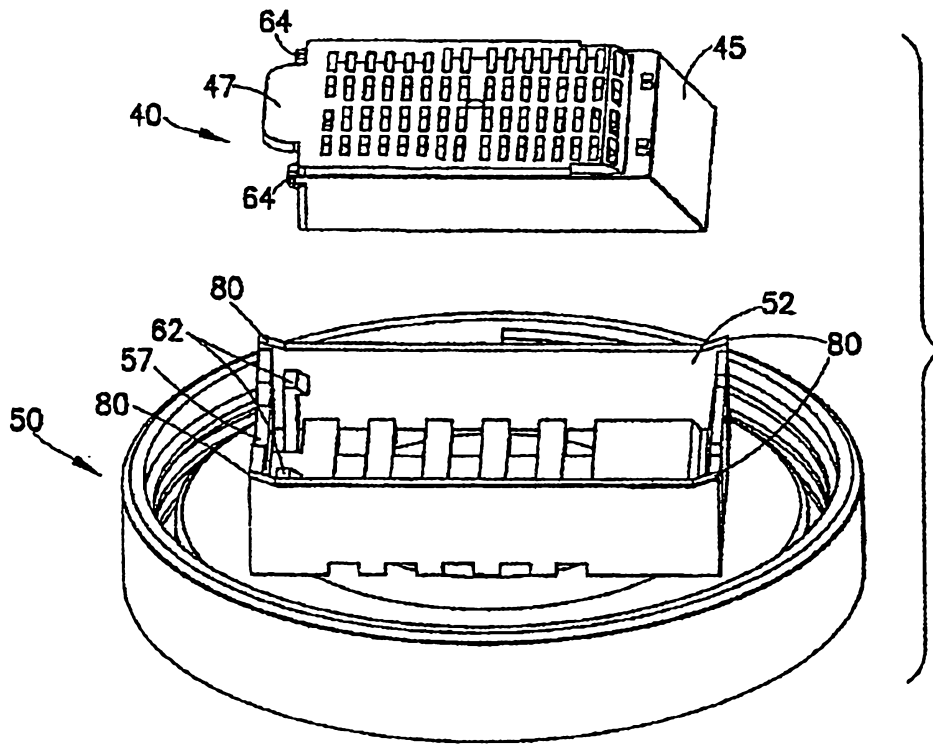
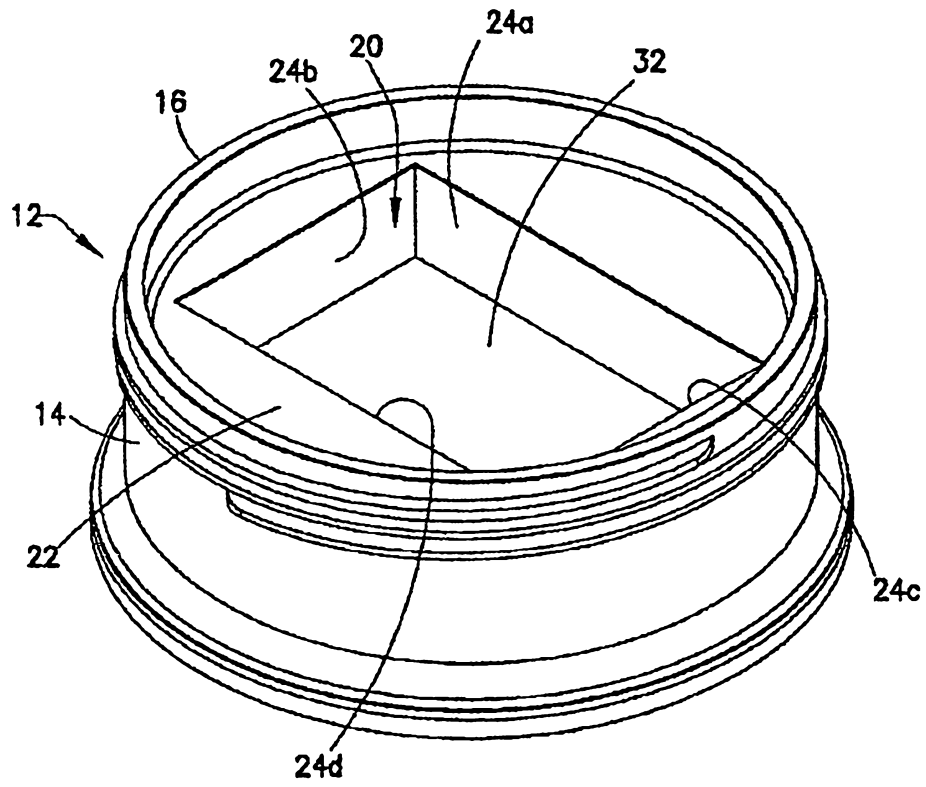


FIG. 4C

**FIG.5**

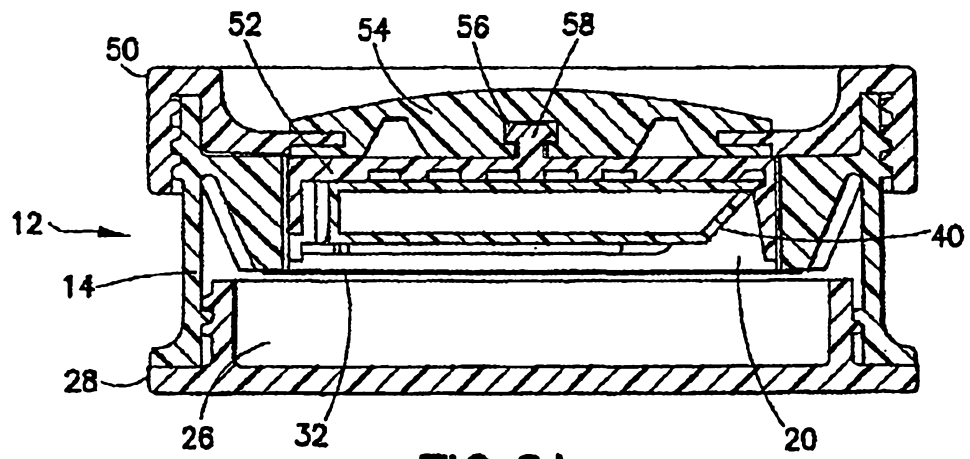


FIG. 6A

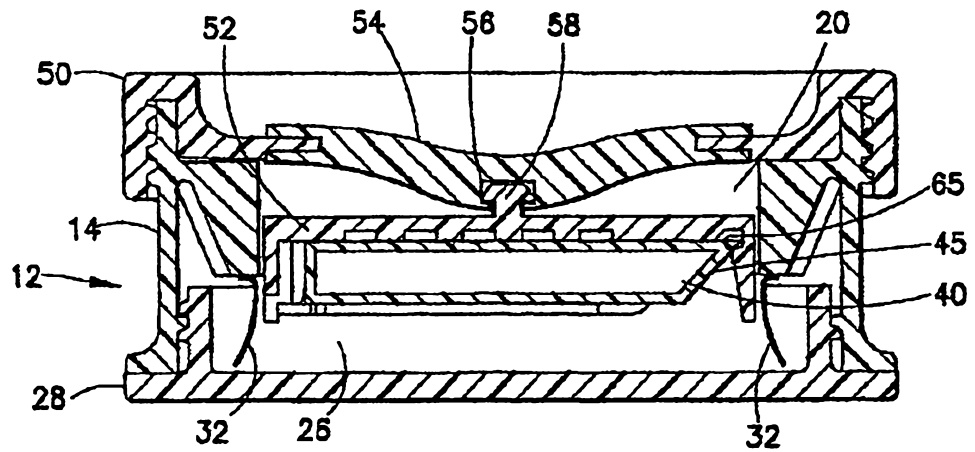
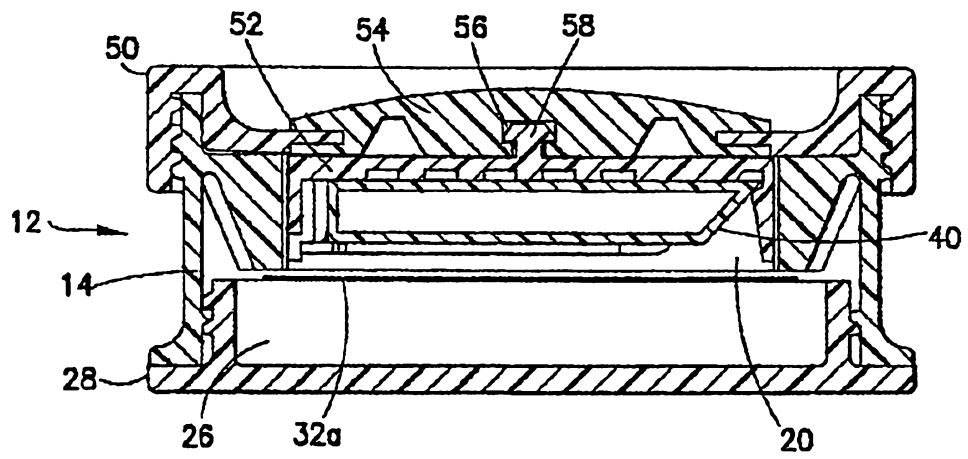


FIG. 6B

**FIG.6C**

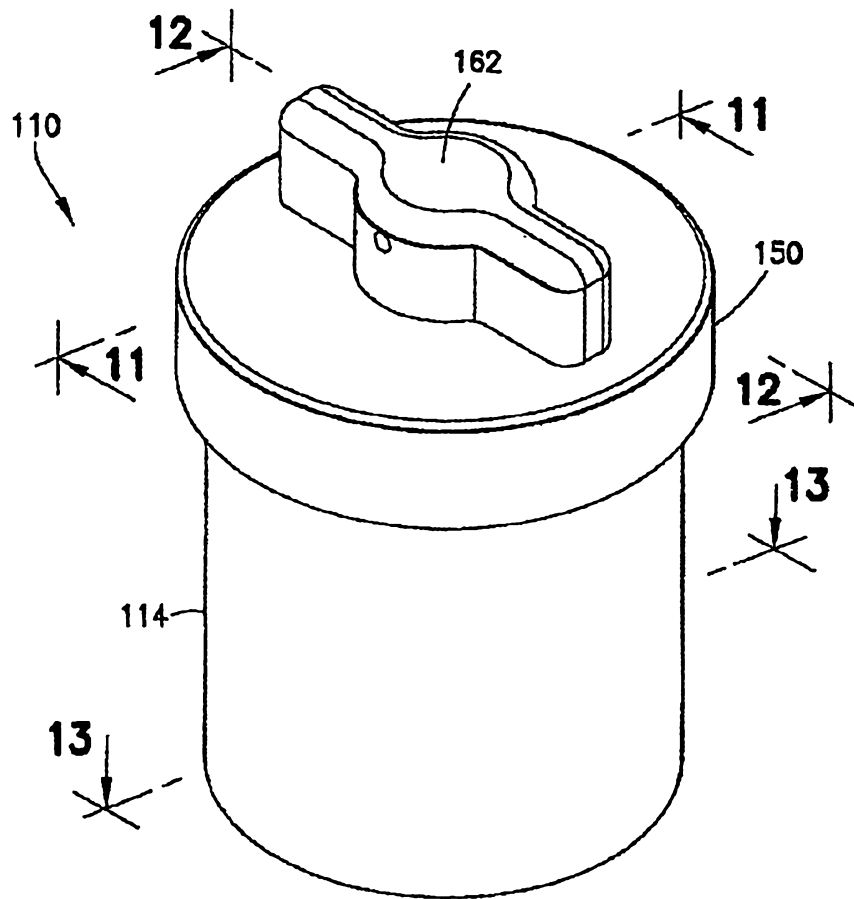
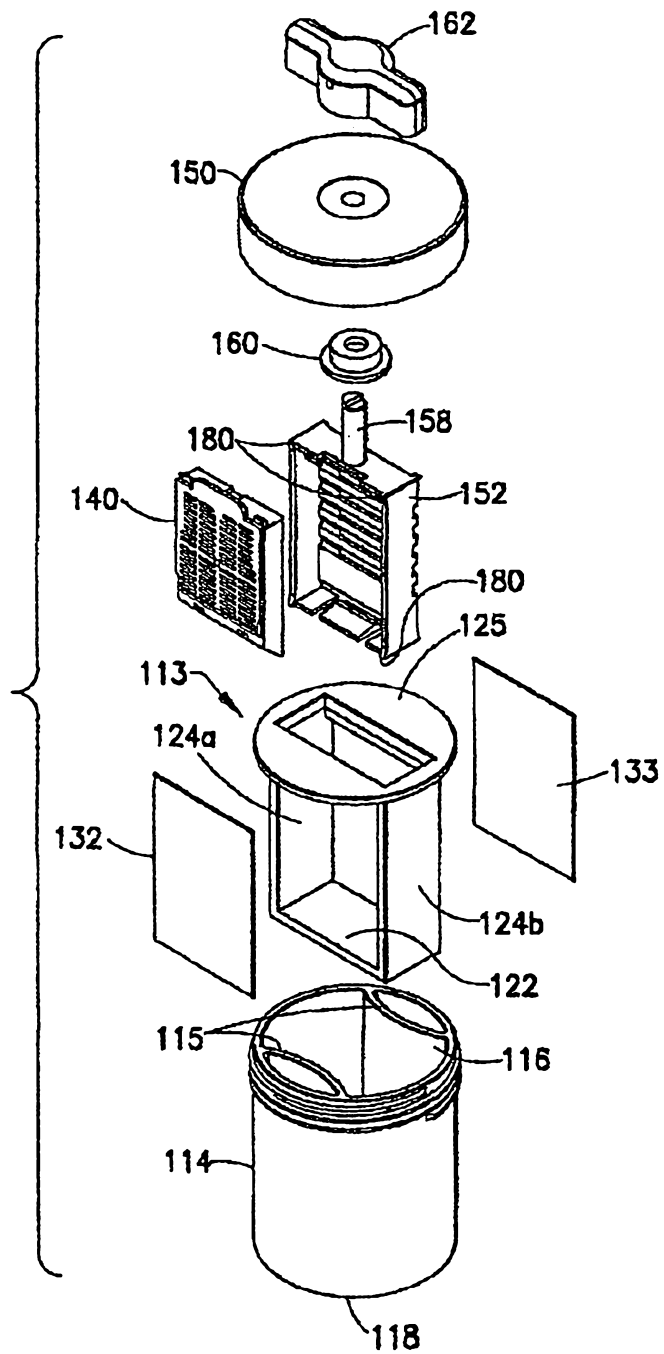


FIG. 7

**FIG.9**

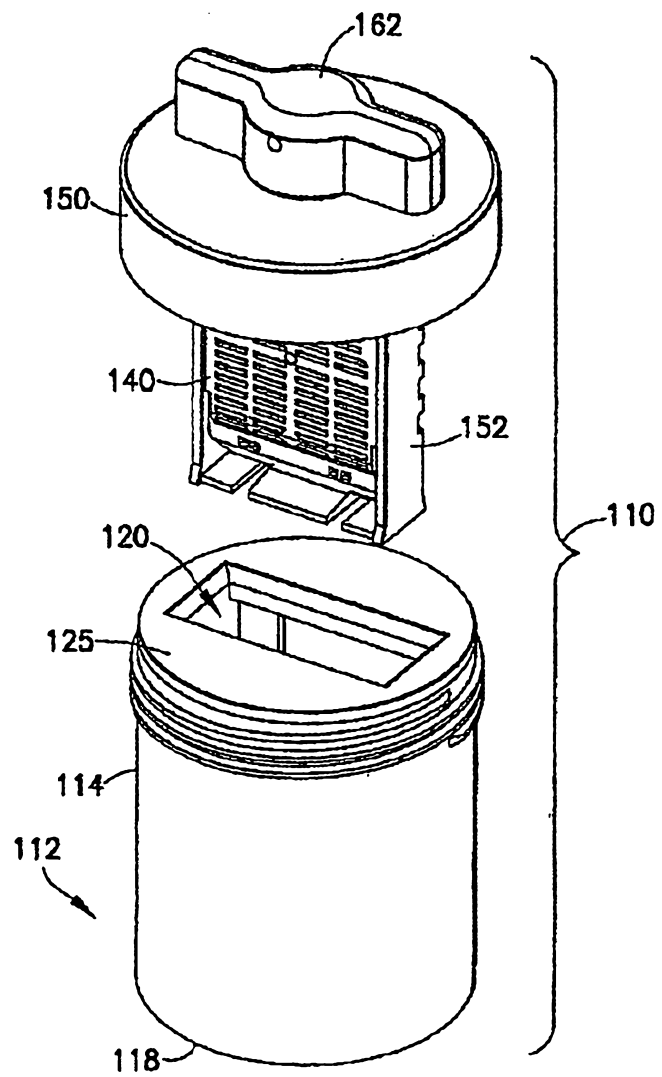


FIG.10

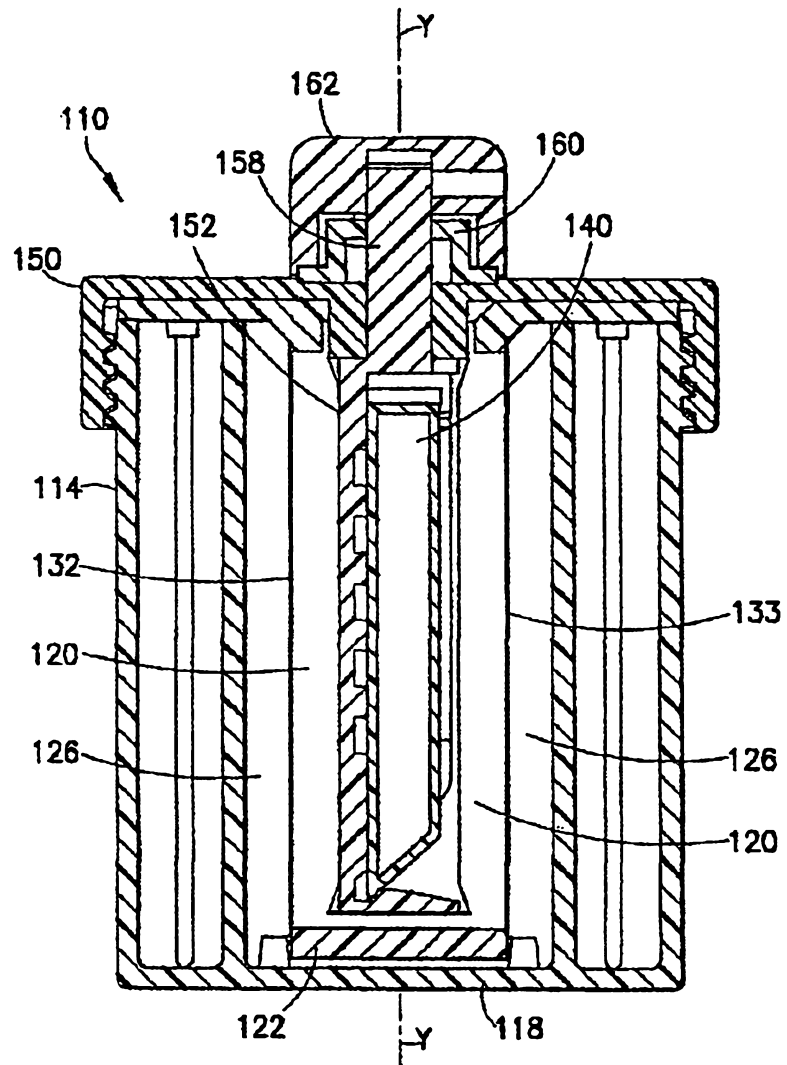


FIG.11

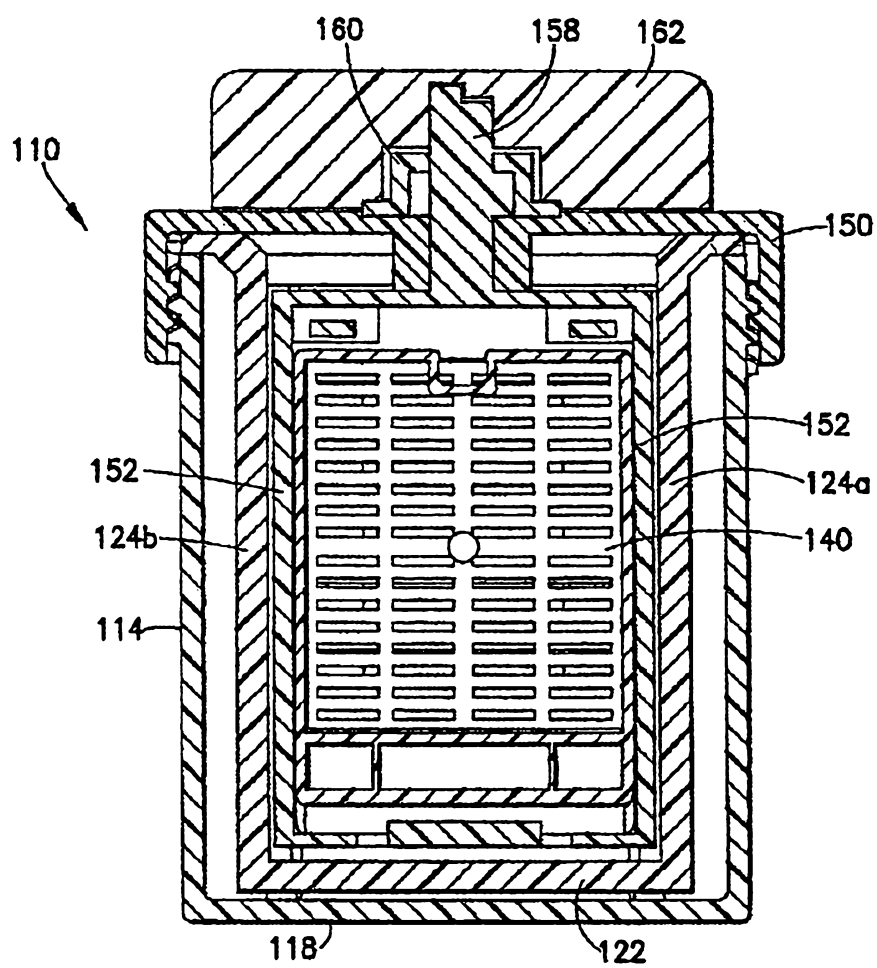


FIG.12

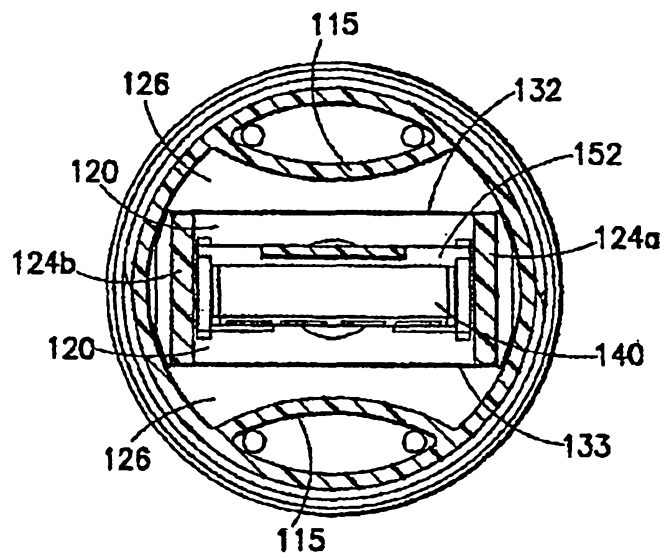


FIG. 13A

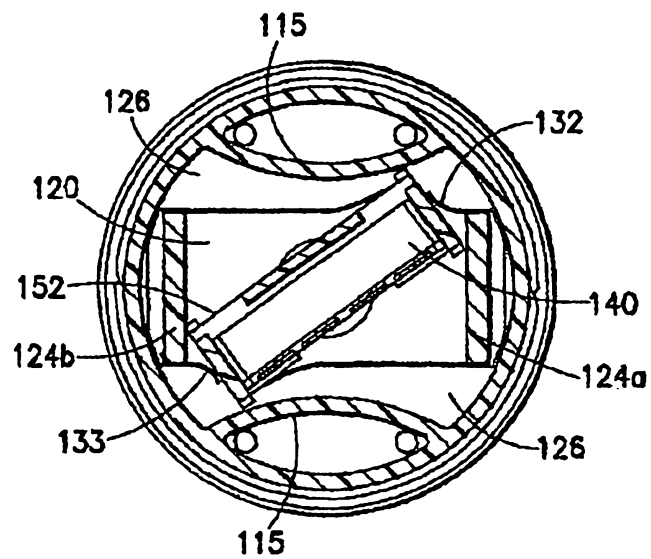


FIG. 13B

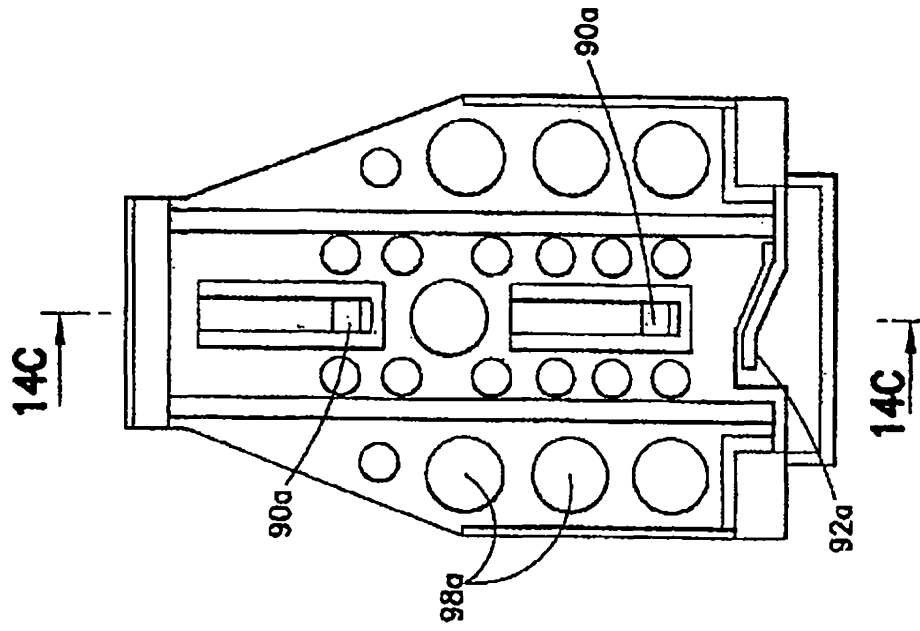


FIG. 14B

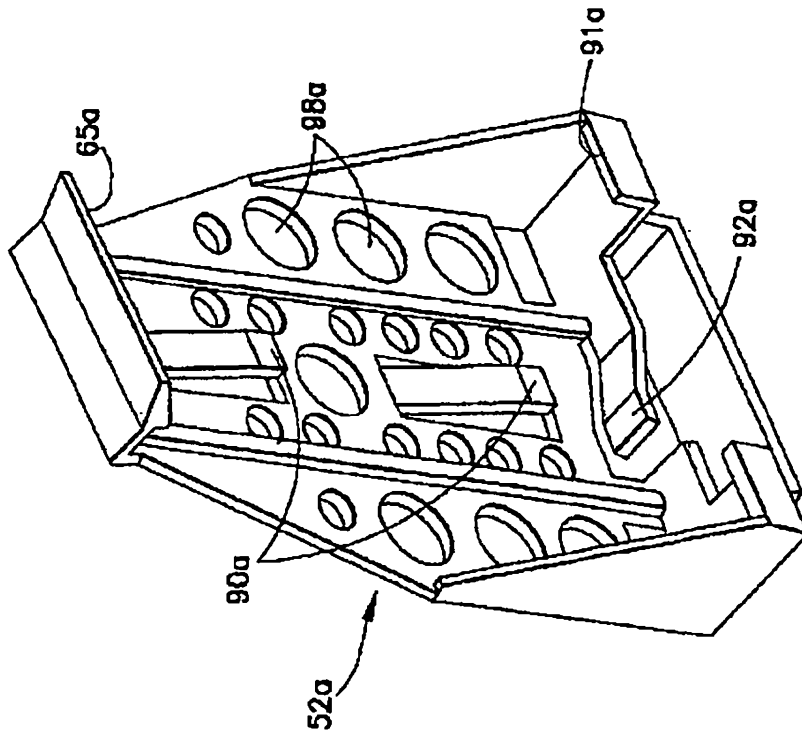


FIG. 14A

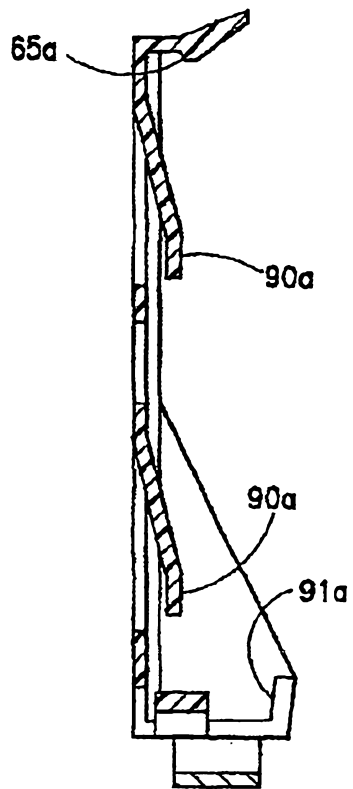


FIG. 14C

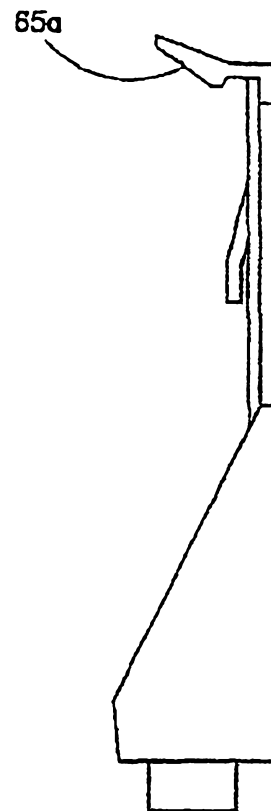


FIG. 14D

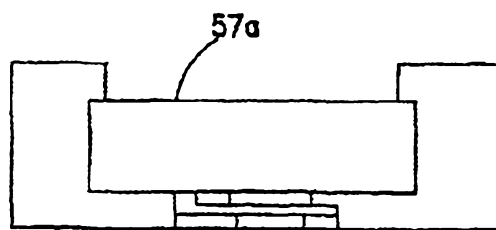


FIG. 14E

RESUMO

"RECIPIENTE DE TECIDO PARA DIAGNÓSTICOS MOLECULARES E HISTOLÓGICOS INCORPORANDO UMA MEMBRANA QUEBRÁVEL"

A presente invenção refere-se a um recipiente para armazenar uma amostra biológica para teste de diagnóstico molecular e/ou teste histológico. O recipiente inclui uma primeira câmara para receber um porta-amostra, uma segunda câmara e uma tampa para fechar o recipiente. Uma membrana quebrável, tal como uma lâmina perfurável, se estende dentro do recipiente e separa as duas câmaras. Quando a membrana quebrável é quebrada, o fluido pode passar entre a primeira e a segunda câmaras. A membrana pode ser quebrada através de um ativador na tampa, tal como um elemento pressionável ou um carregador giratório, levando o porta-amostra a quebrar através da membrana.