



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

B01L 3/502 (2018.08); B01L 3/5027 (2018.08); G01N 1/08 (2018.08); G01N 1/31 (2018.08)

(21) (22) Заявка: 2017102491, 29.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.06.2015

Дата регистрации:
06.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.06.2014 EP 14175012.5

(43) Дата публикации заявки: 30.07.2018 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 06.05.2019 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 30.01.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2015/064677 (29.06.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/001126 (07.01.2016)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВИМБЕРГЕР-ФРИДЛЬ Райнхольд (NL),
НЕЙЗЕН Якобус Херманус Мария (NL),
ВАН ДЕ СТОЛЬПЕ Аня (NL)

(73) Патентообладатель(и):

КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС Н.В. (NL)

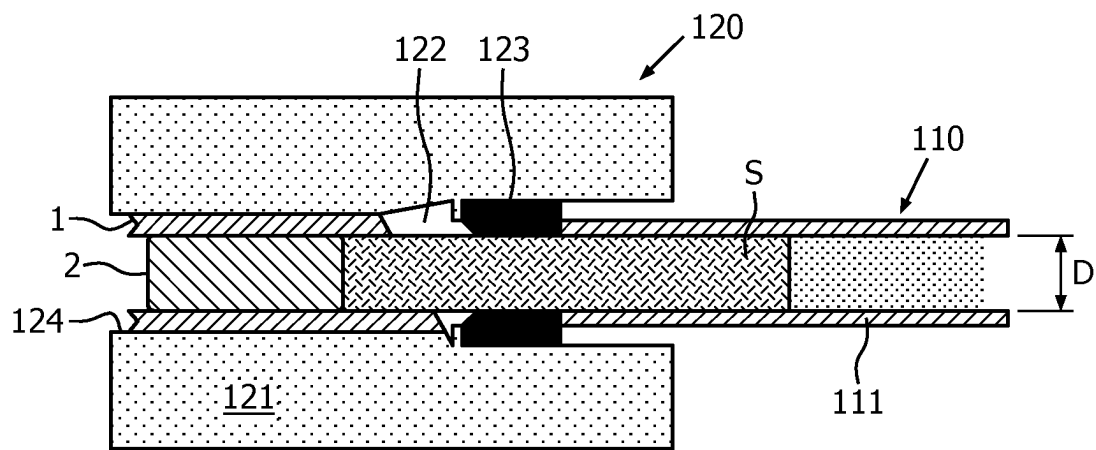
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2003049833 A1, 13.03.2003. GB
2289222 A, 15.11.1995. US 5919356 A,
06.07.1999. RU 2298798 C1, 10.05.2007.

(54) ПРОБОДЕРЖАТЕЛЬ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ

(57) Реферат:

Изобретение относится к прободержателю. Система (100, 200) для обработки биологической пробы (S), являющейся биопсийной, содержащая прободержатель (110, 210) и по меньшей мере один дополнительный компонент (120, 130, 150), причем прободержатель содержит трубчатый элемент (111, 211), при этом трубчатый элемент (111, 211) содержит стенку, которая состоит по меньшей мере частично из прозрачного материала, и каждый из упомянутого по меньшей

мере одного дополнительного компонента (120, 130, 150) имеет направляющую (123, 132, 232, 152), которая может соединяться с по меньшей мере частью трубчатого элемента (111, 211) прободержателя (110, 210), отличается тем, что трубчатый элемент (111, 211) содержит область, где стенка является проницаемой для реагентов. Технический результат – упрощение конструкции. 2 н. и 13 з.п. ф-лы, 9 ил.



ФИГ. 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(19) **RU** (11)**2 686 937⁽¹³⁾ C2**

(51) Int. Cl.

A61B 10/00 (2006.01)**B01L 3/00** (2006.01)**B01D 63/00** (2006.01)

(52) CPC

B01L 3/502 (2018.08); **B01L 3/5027** (2018.08); **G01N 1/08** (2018.08); **G01N 1/31** (2018.08)(21) (22) Application: **2017102491, 29.06.2015**(24) Effective date for property rights:
29.06.2015Registration date:
06.05.2019

Priority:

(30) Convention priority:
30.06.2014 EP 14175012.5(43) Application published: **30.07.2018 Bull. № 22**(45) Date of publication: **06.05.2019 Bull. № 13**(85) Commencement of national phase: **30.01.2017**(86) PCT application:
EP 2015/064677 (29.06.2015)(87) PCT publication:
WO 2016/001126 (07.01.2016)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**WIMBERGER-FRIEDL, Reinhold (NL),
NEIJZEN, Jacobus Hermanus Maria (NL),
VAN DE STOLPE, Anja (NL)**

(73) Proprietor(s):

Koninklijke Philips N.V. (NL)(54) **SAMPLE HOLDER FOR BIOLOGICAL SAMPLES**

(57) Abstract:

FIELD: physics.

SUBSTANCE: invention relates to a sample holder. System (100, 200) for biological sample (S) processing, being biopsy, containing sample holder (110, 210) and at least one additional component (120, 130, 150), the sample holder comprising tubular element (111, 211), wherein tubular element (111, 211) comprises a wall which is at least partially made of a transparent material,

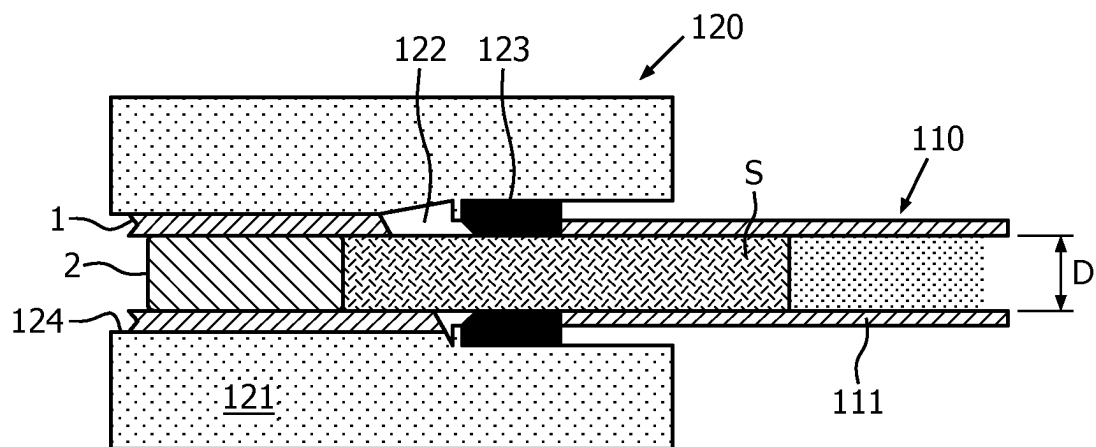
and each of said at least one additional component (120, 130, 150) has guide (123, 132, 232, 152), which can be connected to at least part of tubular member (111, 211) of sample holder (110, 210), characterized in that tubular element (111, 211) comprises a region where the wall is permeable for reagents.

EFFECT: technical result is simplified design.

15 cl, 9 dwg

R U 2 6 8 6 9 3 7 C 2

R U 2 6 8 6 9 3 7 C 2



ФИГ. 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение относится к прободержателю для удерживания биологической пробы, например, во время ее оптического исследования. Кроме того, изобретение относится к системе и способу для обработки биологической пробы.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Биологические пробы, например, биопсийные образцы тканей, обычно подготавливают заделкой пробы в парафин, нарезанием ее срезов и их размещением на предметном стекле микроскопа. Поскольку приведенная процедура требует много времени и трудозатрат, в литературе предложен альтернативный подход, при котором пробу переносят из биопсии на предметное стекло микроскопа с помощью адгезива на таком предметном стекле (D. L. Troyer et al., «A Novel Method for Preparing Histology Slides Without a Microtome», Anat. Histol. Embryol. 31, 129-131, 2002).

JP 2006 047191 A раскрывает контейнер для пробы, изготовленный из соломовидного капилляра, который имеет одинаковый наружный диаметр и у которого одна или обе кромки отверстия закрыты с использованием термокомпрессии под давлением для более удобного обращения и надлежащего и воспроизводимого выполнения процесса охлаждения для криоконсервации.

GB 2 289 222 A раскрывает устройство для сбора кишечного газа от субъекта - человека или животного, содержащее газонепроницаемую сборную трубку для введения в прямую кишку субъекта и фиксирующее средство, содержащее пару колец, размещаемых во внутрисфинктерном углублении субъекта, для фиксации устройства в субъекте кольцами, с обеспечением газонепроницаемого уплотнения. Конец трубки, введенный в субъекта, выполнен с отверстием и закрыт фильтрующей сеткой для предотвращения попадания твердых частиц. Этот конец сборной трубки также закрыт газопроницаемой диафрагмой, а дистальный конец трубки соединен с газонепроницаемым сборным пакетом.

US 5919356 A раскрывает портативное устройство для отбора проб текучей среды. Устройство содержит пункционное устройство, прикрепленное к корпусу, который имеет внутреннюю и внешнюю стенки. Корпус сообщается по текучей среде со шприцом и содержит фильтрационное устройство, состоящее из по меньшей мере одной U-образной половолоконной мембраны. Устройство включает в себя также сборную камеру. Кроме того, в устройстве находится чувствительное устройство, включающее в себя дополнительную половолоконную мембрану, при этом первый и второй концы, каждый, соединены с первой и второй пробками. Каждая из пробок контактирует с внутренней стенкой корпуса. Дополнительная половолоконная мембрана содержит чувствительный агент. Устройство выполнено так, чтобы проба отбирается через пункционное устройство и пропускается через фильтрационное устройство, в котором проба проходит через одну или более U-образных половолоконных мембран в сборную камеру. Из сборной камеры проба пропускается через половолоконную мембрану, которая содержит чувствительный агент, до пропускания в шприц.

Заявка US 2003/0049833 A1 раскрывает емкость для пробы, содержащую небольшую трубку, имеющую отверстие для приема материала пробы и по меньшей мере одну сжимаемую секцию, в общем жесткий контейнер, вмещающий по меньшей мере часть небольшой трубки; и устройство сопряжения, сообщаемое по текучей среде с отверстием в небольшой трубке.

Патент US 4966707 раскрывает устройство для извлечения растворенного вещества из потока питающей жидкости в поток жидкого экстрагирующего вещества на границе раздела между ними, образованной на одной поверхности микропористой мембраны,

которая может содержать по меньшей мере одно полое волокно.

Патент US 3498909 раскрывает устройство деминерализации, использующее множество пористых стеклянных удлинённо-капиллярных мембран, расположенных в непроницаемой камере повышенного давления. US 2007/0163942 A1 раскрывает модуль

5 половолоконных мембран, включающий большое число содержащихся в цилиндрической гильзе половолоконных мембран, при этом один конец каждой половолоконной мембраны, который оставлен открытым, прикреплен к цилиндрической гильзе, а другие концы половолоконных мембран разделены на по меньшей мере два

10 небольших пучка, причем концы, содержащие в отдельных небольших пучках, удерживаются вместе и закупорены.

US 2008/0070295 A1 раскрывает колбу для приготовления цитологической суспензии на основе фиксирующего раствора. Колба оборудована фильтрующим элементом, по меньшей мере частично погружаемым в суспензию. Фильтрующий элемент имеет форму образующей корзину сетки из фильтрующего материала, периферия которой закреплена

15 на колбе и центр которой соединен с трубкой, проходящей к отверстию колбы, связанной с сохраняющим положение элементом в колбе и выполненной с возможностью пропускания по ней пипетки для вытягивания суспензии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

С учетом вышеизложенного, целью настоящего изобретения было создание средств,

20 которые обеспечивают альтернативное и, предпочтительно, более простое обращение с биологическими пробами, такими как, например, биопсийный образец.

Данная цель достигается посредством изобретения, охарактеризованного в независимых пунктах формулы изобретения. Предпочтительные варианты осуществления охарактеризованы в зависимых пунктах формулы изобретения.

Первый объект заявки относится к прободержателю для удерживания биологической пробы, например, кусочка ткани и/или клеточного агломерата, которые должны

25 подвергаться некоторой обработке. Обработка может содержать, например, фиксацию, окрашивание и/или исследование пробы. Прободержатель содержит трубчатый элемент со стенкой, которая является по меньшей мере локально прозрачной и которая

30 дополнительно является по меньшей мере локальной проницаемой для реагентов. Трубчатый элемент состоит по меньшей мере частично из прозрачного материала.

Такой прободержатель обладает тем преимуществом, что он обеспечивает простую и быструю обработку биологической пробы. Это обусловлено тем, что пробу просто

35 нужно принять трубчатым элементом прободержателя, чтобы довести ее до состояния, допускающего визуальный осмотр, но в то же время с возможностью доступа для воздействия реагентами. Кроме того, прободержатель обеспечивает эффективную обработку биологической пробы, поскольку не требуется никакого секционирования или микротомирования и не возникает потерь материала пробы во время обработки пробы. Кроме того, прободержатель обеспечивает экологически чистую обработку

40 биологической пробы, поскольку заделка в парафин не обязательна и снижена опасность для окружающей среды.

Прободержатель может состоять по существу или даже полностью из трубчатого элемента, который обеспечивает простую и экономичную конструкцию. Прободержатель может также содержать дополнительные компоненты, например, детали корпуса или

45 средства для манипулирования трубчатым элементом. Это позволяет интегрировать прободержатель в другие устройства и/или обеспечивает более удобное обращение с прободержателем.

Трубчатый элемент может иметь, в общем, любую форму при условии, что

обеспечивается некоторая полость, которая может вмещать биологическую пробу. Как правило, трубчатый элемент будет иметь практически прямолинейную удлинённую полость, в частности, цилиндрическую полость, при этом трубчатый элемент и/или полость могут иметь круглое, эллиптическое, многоугольное или произвольное поперечное сечение. Прямолинейную камеру можно легко изготовить, например, 5
экструзией, и она обеспечивает удобное заполнение материалом пробы. Внешняя форма трубчатого элемента может соответствовать форме упомянутой полости (с увеличением в размере на толщину стенок), т.е. внешняя форма также может быть, например, цилиндрической. Полость трубчатого элемента, как правило, будет открыта наружу 10
на по меньшей мере одном конце, чтобы допускать прием пробы. В предпочтительном варианте полость будет открыта также и на другом конце, чтобы допускать отвод воздуха во время заполнения трубчатого элемента биологической пробой.

Прозрачность (части) стенки трубчатого элемента должна быть такой, чтобы она обеспечивала возможность визуального осмотра внутреннего пространства, т.е. пробы, 15
размещенной в прободержателе. Чтобы минимизировать оптические искажения, стенка предпочтительно должна иметь правильную и/или простую геометрическую форму в области ее прозрачности, например, планарную или цилиндрическую форму.

Проницаемость (части) стенки трубчатого элемента должна быть такой, чтобы реагенты, воздействию которых должна подвергаться проба, могли проникать снаружи 20
сквозь стенку и достигать пробы во внутренней полости трубчатого элемента. Проницаемость предпочтительно является такой, что текучие реагенты могут проникать сквозь стенку (в одном или обоих направлениях), например, газообразные реагенты или реагенты, которые растворены в растворе, например, окрашивающие антитела, так как многие подходящие на практике реагенты являются текучими средами. Стенка 25
может содержать множество отверстий или пор, в частности, отверстий или пор диаметром менее примерно 10 нм, менее примерно 100 нм, менее примерно 1 мкм, менее примерно 10 мкм или менее примерно 100 мкм. Упомянутые диаметры обладают тем преимуществом, что обеспечивается выбор компонентов, которые могут проникать сквозь стенку. В качестве дополнения или альтернативы, пространственная плотность 30
отверстий или пор может предпочтительно составлять по меньшей мере примерно 1 отверстие/мм², по меньшей мере примерно 100 отверстий/мм², по меньшей мере примерно 10000 отверстий/мм² или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере примерно 1000000 отверстий/мм². Упомянутые плотности обладают тем преимуществом, 35
что можно получать высокие расходы сквозь стенку, причем в то же время поддерживается достаточная стабильность стенки.

Области, в которых стенка трубчатого элемента является прозрачной и в которых она является проницаемой, могут быть разными или могут (по меньшей мере частично) перекрываться. Предпочтительно, одна и та же область стенки является в то же самое 40
время прозрачной и проницаемой. Наиболее предпочтительно, весь трубчатый элемент образован стенкой, которая является как прозрачной, так и проницаемой для реагентов. Это обладает тем преимуществом, что весь трубчатый элемент имеет простую конструкцию и может быть изготовлен из одного материала.

Прободержатель может, необязательно, быть одноразовым элементом, который, 45
например, применяется всего один раз для обработки единственной пробы. Таким образом можно предотвратить перекрестное загрязнение проб и/или реагентов при разных применениях.

Второй объект заявки относится к системе для обработки биологической пробы,

содержащей трубчатый элемент в соответствии с первым объектом заявки и по меньшей мере один «дополнительный компонент», причем каждый из этого по меньшей мере одного дополнительного компонента имеет направляющую, которая может соединяться с по меньшей мере частью трубчатого элемента прободержателя.

5 Систему и прободержатель можно при желании рассматривать как разные элементы, в частности, если их можно изготавливать, хранить и/или продавать независимо, что может быть заявлено независимо.

Преимущество системы состоит в том, что ее «дополнительный компонент» может обеспечивать дополнительные функциональные возможности, например, перенос пробы
10 и/или реагентов из внешнего источника в прободержатель. Прочие преимущества системы являются такими же, как и описанные выше в отношении прободержателя в соответствии с первым объектом заявки.

«Соединение» направляющей системы с трубчатым элементом прободержателя может включать взаимное механическое присоединение. В качестве дополнения или
15 альтернативы, она может включать функциональную связь, которая допускает обмен материалом (пробой, реагентами и т.п.) между трубчатым элементом и дополнительным компонентом.

Дополнительный компонент может быть предпочтительно многократно используемым элементом или устройством, что выгодно в экономическом и
20 экологическом отношении.

Третий объект заявки относится к способу обработки биологической пробы, включающему следующие этапы:

- переносят пробу в прободержатель, имеющий трубчатый элемент со стенкой, которая является по меньшей мере локально прозрачной и по меньшей мере локально
25 проницаемой для реагентов, предпочтительно прободержатель по первому объекту заявки.

- подвергают прободержатель воздействию по меньшей мере одного реагента так, чтобы данный реагент мог достигать пробы внутри прободержателя сквозь проницаемую стенку трубчатого элемента.

30 Способ обладает тем преимуществом, что обеспечивает простую и быструю обработку биологической пробы. Способ также делает возможной эффективную и экологически чистую обработку биологической пробы. Данные преимущества были описаны выше в первом объекте заявки.

Четвертый объект заявки относится к применению прободержателя и/или системы
35 в соответствии с первым и/или вторым объектами в аналитическом способе или диагностическом способе.

Применение прободержателя и/или системы в соответствии с первым и/или вторым объектами обеспечивает простой и быстрый аналитический или диагностический способ. Применение обеспечивает также эффективный и экологически чистый аналитический
40 или диагностический способ. Аналогичные преимущества описаны выше в первом объекте заявки.

Прободержатель, система, способ и применение основаны на том замысле, что проба размещается внутри трубчатого элемента, являющегося по меньшей мере локально прозрачным и по меньшей мере локально проницаемым, так что реагенты могут
45 достигать пробы сквозь упомянутую стенку. Поэтому пояснения и преимущества, приведенные в отношении одного из этих объектов, одинаково применимы и в отношении других объектов.

В предпочтительном варианте осуществления трубчатый элемент прободержателя

может иметь внутренний диаметр в диапазоне от примерно 0,2 мм до примерно 2 мм, предпочтительно от примерно 0,5 мм до примерно 1,5 мм (при этом упомянутый диаметр, по определению, должен быть диаметром поперечного сечения пустотелой полости трубчатого элемента, причем упомянутое поперечное сечение перпендикулярно продольной оси упомянутой полости; в случае некруглого поперечного сечения его «диаметр» следует определять как наибольшее расстояние между двумя точками на границе поперечного сечения). Описанные предпочтительные значения диаметра допускают изучение по глубине пробы внутри трубчатого элемента оптическими способами. Длина трубчатого элемента (измеренная в направлении, перпендикулярном диаметру) обычно находится в диапазоне от примерно 2 мм до примерно 50 мм.

В общем, трубчатый элемент может состоять из любого материала или материалов, обладающих свойствами, необходимыми в данной заявке, например, достаточной стабильностью, совместимостью с биологическим материалом, прозрачностью и/или проницаемостью. Предпочтительно, трубчатый элемент состоит по меньшей мере частично из мембраны, в частности, пористой полимерной мембраны. Мембрана может иметь множество пор и/или толщину менее примерно 0,2 мм, предпочтительно менее примерно 100 мкм, или предпочтительно менее примерно 50 мкм.

Предпочтительные материалы содержат микропористые материалы, фильтрующие мембраны, трековые материалы, мембраны, изготовленные методом фазового разделения (например, термически- или реакционно-индуцированного фазового разделения), или микроформованные мембранные материалы с четко заданным и постоянным размером пор. Данные материалы могут быть полимерами, керамикой, стеклом и/или кремнием. Стекланные или кремниевые пористые материалы могут быть изготовлены травлением, тогда как полимерные мембраны изготавливают либо репликацией, либо фазовым разделением. Мембраны в общем и перечисленные мембраны в частности обладают тем преимуществом, что их можно легко изготавливать с желаемыми размерами пор и габаритами. Кроме того, они обычно совместимы с биологическими пробами.

В соответствии с другим вариантом осуществления прободержатель может содержать по меньшей мере один жидкостный (флюидный) канал, по которому возможен доступ к пробе в трубчатом элементе. В частности, жидкостный канал может иметь диаметр от примерно 1 мкм до примерно 1 мм. Данный канал может быть, например, отверстием в стенке трубчатого элемента. Наиболее предпочтительно, трубчатый элемент содержит множество жидкостных каналов (отверстий), обеспечивающих возможность доступа реагентов к пробе, по существу по всей площади.

В вышеупомянутом варианте осуществления можно использовать множество разнообразных материалов, в которых искусственно созданы (микро)флюидные каналы в стенке трубчатого элемента. Подходящими материалами для данной цели являются стекло, кремний, силиконовый каучук, термопластичные полимеры, такие как полипропилен, полистирол, полиметилметакрилат, поликарбонат, сложный полиэфир, полиамид, полиуретан, циклоолефиновые (со)полимеры, термопластичные эластомеры на основе полиэфир-эфирного сополимера, амиды или олефины, в дополнение к сшитым полимерам, подобным силиконам, акрилатам, уретанам, эпоксидам, полиимидам, цикленам, метакрилатам, акриламидам и т.п. Возможные процедуры изготовления вышеупомянутых материалов с (микро)флюидными каналами содержат литье, экструзию, термоформование, литье под давлением, реакционно-литьевое формование с микроформованием, лазерная обработка, ламинирование. Материалы с флюидными каналами в общем и перечисленные варианты осуществления в частности обладают

тем преимуществом, что их можно легко встраивать в другие устройство и компоненты, например корпуса, и/или изготавливать заодно с ними.

В системе для обработки биологической пробы в соответствии со вторым объектом заявки по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного

5 «дополнительного компонента» может представлять собой или содержать устройство переноса для перенесения пробы из экстракционного устройства в прободержатель, при этом упомянутое устройство переноса содержит канал переноса с первым концом (его «направляющей»), к которому можно присоединять прободержатель, и со вторым концом, к которому можно присоединять экстракционное устройство. Система может
10 или не включать в себя экстракционное устройство для взятия биологической пробы из субъекта. Экстракционное устройство может быть устройством, обычно используемым в данной области техники для взятия биологической пробы из субъекта. Можно применить несколько типов упомянутых экстракционных устройств, включая иглы, например, биопсийную иглу. Наиболее предпочтительно, между прободержателем
15 и первым концом и/или между экстракционным устройством и вторым концом может быть закрытое соединение, чтобы предотвращать утечку материала. Когда экстракционное устройство присоединено ко второму концу и прободержатель присоединен к первому концу, материал пробы можно переносить из экстракционного устройства в прободержатель по каналу переноса этого устройства. После такого
20 переноса прободержатель можно отсоединить от устройства переноса и использовать, как требуется для текущей прикладной задачи. Применение устройства переноса дает то преимущество, что средство для переноса пробы из экстракционного устройства в прободержатель можно повторно применять много раз, а прободержатель может иметь простую и экономичную конструкцию.

25 Первый конец и/или второй конец вышеупомянутого канала переноса могут, в частности, иметь отверстия, соответствующие форме прободержателя (или, в частности, его трубчатого элемента) или экстракционного устройства соответственно. Кроме того, данные концы могут быть предпочтительно изготовлены из некоторого упругого материала, например, резины, который может компенсировать допуски и обеспечивать
30 герметичное соединение.

В соответствии с другим вариантом осуществления по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного «дополнительного компонента» системы может представлять собой или содержать экстракционное устройство (например, биопсийную иглу) для взятия пробы из субъекта, при этом упомянутое экстракционное устройство
35 снабжено направляющей для приема прободержателя, так что взятая проба принимается в прободержатель. В данном случае никакого дополнительного переноса пробы (например, биопсийной) из экстракционного устройства в прободержатель не требуется. Предпочтительно, прободержатель (с пробой) можно после процедуры взятия пробы извлечь из экстракционного устройства для дальнейшей обработки (например,
40 окрашивания, оптического исследования и т.п.).

В соответствии с другим вариантом осуществления система может (в качестве дополнения или альтернативы) содержать оптическое устройство для формирования изображений пробы в прободержателе. Оптическое устройство может содержать, например, микроскоп для визуального просмотра пользователем, в частности, цифровой
45 сканирующий микроскоп со средствами формирования изображений пробы. Изображения могут формироваться, например, методом конфокальной микроскопии пробы в стационарном или подвижном прободержателе. Применение прободержателя в сочетании с данной оптической системой возможно благодаря прозрачности

трубчатого элемента.

В еще одном варианте осуществления по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного «дополнительного компонента» системы может представлять собой или содержать контейнер с направляющей для съемного или неразъемного размещения (приема) прободержателя. В таком случае размерные и конструктивные параметры прободержателя можно уменьшить до минимума, который необходим для выполнения функции вмещения пробы, а дополнительные функции могут обеспечиваться контейнером. Данные функции могут включать, например, более удобное обращение с прободержателем путем обеспечения компонента, который может захватываться пользователем. В качестве дополнения или альтернативы, функции могут включать оптическую адаптацию прободержателя к средству просмотра, например, микроскопу. Контейнер может быть выполнен с возможностью вмещать всего один прободержатель или с возможностью вмещать два или более прободержателя одновременно. Кроме того, прободержатель может вмещаться взаимозаменяемо, т.е. таким образом, что прободержатель может быть намеренно введен в и/или извлечен из контейнера пользователем. В качестве альтернативы, прободержатель может вмещаться в контейнер неразъемно, например, если прободержатель является неотъемлемой частью контейнера.

В необязательной дополнительной модификации вышеописанного варианта осуществления прободержатель вмещается в контейнер таким образом, что он может поворачиваться относительно контейнера вокруг своей продольной оси. В качестве дополнения или альтернативы, прободержатель может быть подвижным в осевом направлении внутри контейнера (т.е. в направлении своей продольной оси). В данных случаях контейнер может оставаться стационарным (например, закрепленным на столике микроскопа), а все участки пробы в прободержателе можно просматривать за счет поворота и/или сдвига прободержателя относительно контейнера.

В другом предпочтительном варианте осуществления системы с контейнером направляющая упомянутого контейнера содержит полость для приема прободержателя, при этом последний погружен в текучую среду, заполняющую полость (ее остальную часть). Заполненное текучей средой пространство полости может, например, содержать реагенты, воздействию которых следует подвергать пробу в прободержателе, что обеспечивает точно управляемый обмен реагентами с прободержателем. В данном случае будут предпочтительно присутствовать средство для подачи (свежего) реагента в полость и/или средство для отведения (использованных) реагентов из полости. В предпочтительном варианте осуществления текучая среда с реагентами приводится в движение насосным средством для интенсификации проникновения в пробу. Контур текучей среды может иметь конструкцию микрофлюидного устройства для обеспечения сильной конвекции, при использовании только небольших количеств реагента. В другом примере полость может быть заполнена иммерсионной жидкостью, которую применяют для согласования показателей оптического преломления стенки (или прозрачной части стенки) трубчатого элемента и/или контейнера с тем, чтобы облегчать оптический просмотр пробы.

Контейнер может иметь, в общем, любую форму, подходящую для размещения прободержателя. Контейнер может содержать, например, две плоских пластины (из которых по меньшей мере одна должна быть по меньшей мере частично прозрачной), которые разнесены на некоторое расстояние и заключают между собой прободержатель (предпочтительно, в пространстве, заполненном иммерсионной жидкостью). Это обеспечивает простую конструкцию контейнера, которую обычно можно реализовать с использованием стандартных компонентов. В другом варианте осуществления

контейнер может содержать подложку с направляющей, имеющей канал с формой и размерами трубчатого элемента прободержателя (включая некоторое соответствующее превышение размеров, чтобы допускать свободный проход и компенсировать допуски на размеры прободержателя). Остающийся зазор между наружной стороной трубчатого элемента и стенкой упомянутого канала можно, необязательно, заполнять текучей средой, в частности, иммерсионной жидкостью. Это обеспечивает конструкцию контейнера с небольшим числом компонентов (в частности, цельную конструкцию), с которой можно легко обращаться.

В другом варианте осуществления контейнер может содержать жидкостную систему для управления потоком текучей среды вокруг трубчатого элемента прободержателя. Тем самым можно добиться, например, управляемой последовательной подачи разных реагентов или применения принудительной конвекции для интенсификации переноса реагентов.

В третьем объекте заявки, который относится к способу обработки биологической пробы, способ может, необязательно, дополнительно содержать этап оптического исследования пробы в прободержателе. Данное исследование можно выполнять, например, с помощью микроскопа, при этом прободержатель можно размещать непосредственно под микроскопом или не напрямую, внутри контейнера вышеописанного типа.

Реагенты, воздействию которых может подвергаться прободержатель, могут содержать фиксирующий/пермеабилизирующий реагент, промывочный раствор и/или окрашивающий реагент, и/или антигасящий раствор. Фиксация, пермеабиллизация и окрашивание являются важными этапами подготовки биологической пробы к дальнейшему анализу, в частности, оптическому анализу под микроскопом. Пробу в прободержателе можно, например, подвергать воздействию фиксирующего реагента, чтобы «заморозить» биологические процессы в пробе и исключить деградацию биомолекул. После этого пробу можно дополнительно пермеабиллизировать и подвергнуть воздействию одного или более окрашивающих реагентов, позволяющих обнаруживать представляющие интерес составляющие ткани, например, опухолевые клетки. В общем, окрашивание можно выполнять реагентами и по протоколам, применяемым(и) в гистопатологии, цитопатологии, иммуногистохимии и гибридизации in-situ, в частности, для онкологической диагностики, например, для идентификации опухолевых клеток или биомаркеров в клетках.

Способ может, необязательно, дополнительно содержать этап извлечения представляющей интерес области из пробы в прободержателе. Эту представляющую интерес соответствующую область можно выявить с помощью микроскопа, под которым исследуют прободержатель. Затем извлеченную часть пробы можно исследовать методами молекулярной диагностики, например, секвенированием, для выявления молекулярных изменений в клетках, например, опухолевых клетках пробы. Извлечение представляющей интерес области из пробы может содержать следующие этапы: выявление положения и пространственной протяженности представляющей интерес области пробы, маркировку краев данной области, физическое извлечение данной области посредством разрезания пробы в заданных положениях. Затем представляющую интерес отделенную область можно разместить в контейнере и подвергнуть процедуре выделения, очистки, амплификации и обнаружения нуклеиновых кислот. Разрезание можно выполнять при удерживании пробы в трубчатом элементе. Данную операцию можно облегчить с помощью устройства крепления трубчатого элемента для опоры. Разрезание можно выполнять скальпелем или аналогичным устройством.

В четвертом объекте заявки, который относится к применению вышеописанных прободержателя и/или системы в аналитическом способе или диагностическом способе, этот аналитический или диагностический способ может представлять собой, например, биологический анализ пробы, молекулярную диагностику, химический анализ пробы, анализ пищи и/или криминалистический анализ. Во время биологического анализа пробы, предпочтительно молекулярной диагностики, могут диагностироваться заболевания или, предпочтительно, рак.

В варианте осуществления, в котором биологическая проба является биопсийной, во время выполнения диагностического способа отсутствуют потери биопсийной пробы. Поэтому, количество биопсийной пробы, отбираемой из субъекта, уменьшается, и, следовательно, ослабляется боль от взятия биопсии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Эти и другие аспекты изобретения станут очевидными из пояснения, приведенного со ссылкой на нижеописанные варианты осуществления. На чертежах:

Фиг. 1 - схематичное продольное сечение иглы с биопсийной пробой;

Фиг. 2 - схематичное продольное сечение устройства переноса, с которым соединены игла по фигуре 1 и прободержатель в соответствии с вариантом осуществления изобретения;

Фиг. 3 - схематичное изображение варианта осуществления системы для оптического исследования пробы посредством поворота и пошагового осевого перемещения прободержателя;

Фиг. 4 - схематичное изображение варианта осуществления системы с контейнером для приема прободержателя во время микроскопического исследования;

Фиг. 5 - схематичное изображение разреза контейнера с прободержателем во время конфокального сканирования в микроскопе;

Фиг. 6 - схематичное изображение контейнера, содержащего жидкостную систему для создания конвекции текучей среды с реагентами;

Фиг. 7 - схематичное изображение контейнера, содержащего жидкостную систему и неразъемно встроенный прободержатель;

Фиг. 8 - схематичное изображение варианта осуществления системы с экстракционным устройством, которое может вмещать прободержатель по фигуре 2 во время забора пробы;

Фиг. 9 - изображение системы по фигуре 8 во время последующего выталкивания прободержателя.

Сходные числовые позиции или позиции, отличающиеся целым кратным 100, относятся на фигурах к идентичным или похожим компонентам.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Диагностическое исследование патологии материала пациента (например, тканей и клеток) является основой многих решений по методам лечения, в частности, в онкологии.

Обычно, тонкие срезы из биопсийного материала представляются на предметном стекле микроскопа и окрашиваются в соответствии с некоторыми протоколами, чтобы визуализировать морфологию ткани, например, методом окрашивания гематоксилином и эозином (H&E). В последнее время разрабатывается окрашивание *in situ* на специфические для заболеваний биомаркеры с целью сопровождающей диагностики препаратов направленного действия, на основании специфического связывания антител с антигенами, например, белками, присутствующими в ткани, так называемой, иммуногистохимии (ИНС) и гибридизации спроектированных последовательностей нуклеотидов с частями хромосом или генов (гибридизация *in-situ* (ISH)).

С повышением понимания роли генетических мутаций в опухолевых клетках молекулярная диагностика («МД») становится важной частью патологической анатомии для выбора методов прицельной терапии и прогнозирования эффекта лечения. Данную задачу можно выполнять с помощью микрочипа для количественной ПЦР

5 (полимеразной цепной реакции) и/или секвенирования (по Сенгеру или следующего поколения) на ткани. Для чувствительности и специфичности анализов МД крайне важно выбирать только релевантные зоны тканевого среза. Разбавление доброкачественными тканями/клетками приводит к ошибочному диагнозу. Нехватка достаточного опухолевого материала является сопутствующей проблемой, приводящей

10 к ложно-отрицательным или недостоверным результатам.

Разрезание биопсийных образцов микротомом для визуального просмотра после окрашивания обуславливает большой объем работ в патологоанатомической лаборатории и приводит к потере ценной (и обычно имеющейся в небольших количествах) ткани. После просмотра требуется выбрать секции для дополнительного

15 анализа методами молекулярной диагностики. Выбор пробы требует достаточного количества и чистоты пробы, что касается содержания опухолевых клеток. Начало работы со срезов означает выбор из нескольких секций для получения достаточной вводной информации. Эта проблема становится серьезнее с уменьшением размера биопсийных образцов и с увеличением числа биопсийных проб на одного пациента и

20 увеличением числа МД-тестов на одну пробу. Особенно мелкие биопсийные образцы из толстых игл или клетки из тонкоигольных аспиратов могут создавать ту проблему, что во время необходимого секционирования микротомом относительно большое количество пробы теряется или попадает в отходы. Это ограничивает возможность выполнения нескольких МД-тестов и/или качество МД-тестов и увеличивает объем работ по сбору исходного материала. Альтернативный подход состоит в использовании

25 биопсийных инструментов большего размера, которые, однако, очень сильно действуют на пациента, например, причиняют боль. Необходимость микротомирования ткани создает потребность в замораживании или, альтернативно, заделке в парафин. Обе процедуры имеют свои недостатки практического характера, как замораживание,

30 которое требует специальной квалификации и не предохраняет ткань при долговременном хранении, или заделка в парафин, которая требует значительных трудозатрат и загрязняет окружающую среду из-за использования вредных растворителей, а также приводит к длительным производственным периодам, которые не допускают непосредственной обратной связи, например, при хирургических

35 операциях. Кроме того, когда применяют алгоритмы для (количественной) интерпретации окрашивания, например, в случае применения цифровой патологоанатомической системы, процедуры фиксации/пермеабиллизации и окрашивания следует стандартизовать, иначе результат анализа на основе алгоритмов становится ненадежным.

40 Для решения вышеприведенных задач в настоящем изобретении предлагается подход, который может в частном варианте осуществления содержать следующие этапы: представляющий интерес биопсийный материал переносят из иглы или некоего другого экстракционного устройства в тонкостенный, цилиндрический трубчатый элемент «прободержателя», который является проницаемым текучих сред. Затем этот

45 прободержатель с содержащимся в нем биопсийным материалом можно погружать в реагент, например, фиксирующий раствор, или, альтернативно, текучую среду пропускают по взаимосвязанным микрофлюидным каналам. Фиксация обеспечивается благодаря диффузии фиксирующего раствора сквозь стенки трубчатого элемента и

внутри пробы. После фиксации прободержатель можно перенести в требуемый аппарат для окрашивания. Протоколы и зонды окрашивания зависят от применения. В общем, данную процедуру можно выполнять для расширенной диагностики рака, включая усовершенствованное окрашивание и/или молекулярно-диагностическое тестирование, и вдобавок к стандартной процедуре биопсии для диагностики рака. Протоколы окрашивания обычно включают в себя инкубирование с зондом и последующим этапом промывки.

Фигуры 1-6, 8 и 9 схематически показывают систему 100, содержащую вариант осуществления прободержателя 110 вышеописанного типа.

В частности, фигура 1 показывает сечение по продольной оси толстой иглы 1, содержащей биологическую пробу S, например, биопсийный материал, взятый из некоторой представляющей интерес ткани. Проба S может перемещаться внутри полости иглы 1 посредством перемещения поршня 2.

Фигура 2 показывает перенос пробы S из толстой иглы 1 в прободержатель 110 в соответствии с вариантом осуществления изобретения. Перенос происходит с помощью «устройства переноса» 120, содержащего корпус 121, снабженный каналом 122 переноса с первым концом 123 и вторым концом 124. Первый конец 123 выполнен в виде направляющей, чтобы обеспечивать закрытое соединение с прободержателем 110 (или, более конкретно, с трубчатым элементом 111 такого прободержателя). Второй конец 124 выполнен с возможностью непроницаемого соединения с внешним экстракционным средством, например, толстой иглой 1.

Когда и толстая игла 1, и прободержатель 110 присоединены к соответствующим им концам, пробу S можно переносить из толстой иглы 1 по каналу 122 переноса во внутреннюю полость трубчатого элемента 111 прободержателя 110 посредством продвижения поршня 2. После выполнения данного переноса прободержатель 110 можно отсоединить от устройства переноса.

Стенки трубчатого элемента 111 являют проницаемыми для жидкостей. Они могут быть изготовлены из мембранного материала, который оптически прозрачен. Одним примером является поликарбонатная трековая мембрана (например, Isopore компании EMD Millipore, US). Оптическая прозрачность требуется только во влажном состоянии во время оптического просмотра. Для большей прозрачности можно применять иммерсионные жидкости. Проницаемость мембраны для реагентов, используемых во время обработки, должна быть высокой. Проникновение реагентов вовнутрь препарата пробы в основном определяется диффузией. Проницаемость мембранного материала должна быть такого же порядка, как скорость диффузии внутри пробы, чтобы не увеличивать значительно время обработки. Предпочтительными являются микропористые материалы. Существуют фильтрационные мембраны с разными толщинами и диаметрами пор и с разными плотностями. Альтернативой трековым материалам являются мембраны, изготовленные методом фазового разделения, например, термически- или реакционно-индуцированного фазового разделения, или микроформованные материалы с четко заданным и постоянным размером пор.

Биопсийный материал S в прободержателе 110 можно непосредственно погружать в фиксирующий буферный раствор (буферный формалин в воде) для предохранения морфологии и фиксации биомолекулярных процессов. Фиксация происходит быстро благодаря небольшим размерам. После фиксации биопсийный материал в прободержателе можно передавать непосредственно на патологическое окрашивание. Заделка в парафин не обязательна, поскольку исследование будет выполняться на всем биопсийном материале внутри прободержателя, и микротомирование не выполняют.

Процедуры окрашивания требуется регулировать для надлежащего выполнения этапов инкубирования и промывки вследствие геометрических параметров, которые отличаются от стандартных срезов в 4-8 микрон. Увеличение толщины будет приводить к продлению временных графиков процессов. Однако, в зависимости от типа

5 микроскопического исследования, глубина проникновения окрашивания также может ограничиваться несколькими микрометрами. В предпочтительном варианте осуществления пробу исследуют как цилиндрический препарат с линейным освещением и поворотом пробы. Это показано, например, на фигуре 3.

Фигура 3 схематически показывает систему 100, содержащую прободержатель 110

10 и микроскоп 140 для оптического исследования пробы S внутри прободержателя 110. В данном варианте осуществления прободержатель 110 можно поворачивать вокруг его продольной оси A, при одновременном оптическом контроле в точке или вдоль линии. Кроме того, прободержатель 110 можно пошагово перемещать в осевом направлении A, чтобы обеспечить последовательное исследование разных осевых

15 секций пробы.

Путем изменения глубины фокусировки можно создать 3-мерное изображение пробы S. Анализ изображения может дать представляющую интерес зону или область, ROI, для молекулярной диагностики. Обычно, это будет секция в осевом направлении, которую можно легко извлечь из трубчатого элемента 111 разрезанием. При этом

20 никакая часть пробы не теряется для МД анализа, независимо от того, насколько тонким является биопсийный материал. Для нескольких анализов можно приготовить подсекции. Сохранность общей целостности биопсийного материала допускает точное отображение изображений на положение опухоли, из которой взят биопсийный материал. Кроме того или дополнительно, прободержатель может необязательно содержать окно

25 (не показанное) в промежуточном положении между его левым и правым концами. Тогда представляющую интерес область, ROI, можно располагать у данного окна посредством перемещения всей пробы соответствующим образом в осевом направлении, и упомянутую область можно извлекать через упомянутое окно без ущерба для остающейся части пробы.

Как поясняется выше, получение изображения можно осуществлять непосредственно на трубчатом элементе 111 после окрашивания. Однако криволинейная форма данного элемента может негативно влиять на качество фокусировки при непосредственном наблюдении. Для уменьшения этого влияния трубчатый элемент 111 можно вставлять между двумя плоскими подложками с содержащейся между ними иммерсионной

35 жидкостью или, альтернативно, в подложку с направляющей, имеющей отверстие (канал), которое(ый) соответствует диаметру трубки. При этом для получения изображения можно применять обычные микроскопы или цифровые сканеры, и микроскопическое исследование можно выполнять по более традиционной конфокальной схеме, по которой выполняется двухкоординатное x,y-сканирование.

Фигура 4 изображает такое расширение системы 100, содержащей контейнер 130, образованный планарной подложкой 131 с направляющей 132, имеющей цилиндрический канал, в который можно вставлять прободержатель 110 для исследования под

40 микроскопом 140. Подложка 131 предпочтительно изготовлена из прозрачного материала, в частности, материала с таким же показателем преломления, как и у трубчатого элемента 111 прободержателя 110. Наиболее предпочтительно, зазор между прободержателем 110 и каналом направляющей 132 можно заполнять иммерсионной жидкостью для повышения оптического качества.

Фигура 5 схематически представляет разрез контейнера 130 с прободержателем 110

в направлении, перпендикулярном продольной оси А прободержателя. Данная схема поясняет конфокальное сканирование, с указанием возможных фокальных плоскостей Р в цилиндрическом биопсийном материале S. Для получения квазитрехмерного изображения биопсийного материала можно сканировать несколько фокальных плоскостей. Из изображения можно получить представляющую интерес область, показывающую, например, высокую концентрацию опухолевых клеток. Эту представляющую интерес область можно легко превратить в представляющий интерес объем или представляющую интерес зону, которую можно легко извлечь из цилиндрического биопсийного материала внутри контейнера. Преимущество данного подхода состоит в том, что материал из представляющего интерес объема не теряется, в противоположность обычному выбору из отдельных срезов на микроскопических предметных стеклах.

Трубчатый элемент 111 прободержателя 110 обычно имеет внутренний диаметр D примерно от 0,2 мм до 2 мм. Данный диаметр может обуславливать увеличение времени диффузии по сравнению со срезами ткани на предметном стекле. Однако пробу S в трубчатом элементе 111 требуется окашивать не на всю глубину, а только на глубину фокуса, который применяется при сборе изображения.

Приспособление с контейнером, показанное на фигурах 4 и 5, можно также применять для фиксации и окрашивания препарата, при этом иммерсионную жидкость заменяют фиксирующим или окрашивающим раствором.

Фигура 6 показывает в этом отношении сечение по средней плоскости контейнера 130 предпочтительного варианта осуществления. Как и выше, контейнер содержит направляющую 132 с каналом, в котором размещен прободержатель 110 с препаратом S. Кроме того, он содержит жидкостную систему 133, которая вмещает прободержатель 110 (или по меньшей мере его часть). Жидкостная система 133 содержит впуск/выпуск 135 текучей среды и насосное устройство 134 для создания конвекции текучей среды с реагентами вокруг прободержателя 110. Переход между направляющей 132 и жидкостной системой 133 предпочтительно герметизирован (не показано).

Фигура 7 изображает альтернативный вариант осуществления системы 200 с прободержателем 210 и контейнером 230. Контейнер 230 содержит жидкостную систему 233 с впуском/выпуском 235, насосным устройством 234 и полостью 232, в которую неразъемно встроен трубчатый элемент 211 прободержателя 210. Трубчатый элемент 211 может содержать, например, цилиндрическую стенку, которая является одним целым с материалом контейнера и которая содержит множество отверстий или жидкостных каналов, по которым реагенты могут достигать пробы S во внутреннем пространстве прободержателя 210. Следовательно, неразъемная стенка 211 выполняет функцию мембраны в вышеописанных вариантах осуществления.

Фигуры 8 и 9 изображают дополнительный необязательный вариант осуществления системы 100. В данном варианте осуществления система 100, в качестве дополнения или альтернативы, содержит экстракционное устройство, в данном случае – биопсийную иглу 150, с направляющей 152 для приема прободержателя 110, описанного со ссылкой на фигуры 2-6. Отводя поршень 151 экстракционного устройства, пробу S можно втягивать непосредственно в прободержатель 110. Именно этот процесс изображен на фигуре 8.

Фигура 9 показывает последующее выталкивание прободержателя 110 вместе с пробой S из экстракционного устройства 150. Данное выталкивание можно выполнять, например, с помощью поршня 151. Затем прободержатель 110 можно использовать по желанию, например, перенести в контейнер 130 для оптического исследования.

Растворы можно активно прокачивать аксиально или радиально сквозь препарат посредством соответствующего приспособления с жидкостными каналами. Размеры каналов можно сохранить небольшими, чтобы сократить расход реагентов и обеспечить сильный конвективный поток для усиления диффузии. Контейнер 130 может быть конструктивно выполнен как микрофлюидный картридж с необходимым интерфейсом для подачи жидкости (например, трубками и емкостями) и приведения в действие (например, пневматическим приводом или шприцами).

В итоге следует отметить, что выше описаны варианты осуществления способа и устройства, которые допускают патологоанатомические исследования ткани без секционирования. Биопсийный материал переносят, например, из стержня иглы в специально предназначенную для этого трубку с сохранением формы и исключением разрыва. Трубка предпочтительно изготовлена из оптически прозрачного материала, который является проницаемым для химических реагентов, чтобы допускать фиксацию и окрашивание ткани. Реакции окрашивания проводят с совершенно ненарушенным биопсийным материалом. После окрашивания биопсийный материал можно исследовать методом светлопольной или флуоресцентной оптической микроскопии или с помощью цифрового сканирующего микроскопа. Это можно осуществлять либо, например, поворачивая цилиндрическую пробу при линейном освещении, чтобы исследовать большую площадь, или, в качестве альтернативы, трубку можно вставлять в практически плоскую подложку с иммерсионной жидкостью для оптического исследования обычными средствами. Глубину фокусировки можно изменять для получения информации из слоев под поверхностью биопсийного материала и/или для получения 3-мерной информации. При заключении биопсийного материала в трубку, парафинирование не обязательно и не требуется секционирование, что уменьшает объем работ, опасность загрязнения окружающей среды и время до получения результата и повышает эффективность использования небольших проб. Выбор проб для дополнительного молекулярно-диагностического тестирования производится эффективнее, так как материал не теряется при секционировании.

Этот подход можно применять, помимо прочего, в гистопатологии, взятии биопсии, обработке тканей, молекулярной патологии, в частности, для стратификации пациента в онкологии на основании идентификации молекулярных изменений в опухолевых клетках.

Хотя настоящее изобретение подробно проиллюстрировано на чертежах и охарактеризовано в вышеприведенном описании, такие чертежи и описание следует считать наглядными или примерными, а не ограничивающими; изобретение не ограничено раскрытыми вариантами осуществления. Специалистами в данной области техники могут быть найдены и выполнены другие модификации раскрытых вариантов осуществления при практическом применении заявленного изобретения, на основании изучения чертежей, описания и прилагаемой формулы изобретения. В формуле изобретения слова «содержащий» и «включающий» не исключают других элементов или этапов, а существительное в единственном числе не исключает множественного числа. Единственный процессор или другой блок может выполнять функции нескольких элементов, перечисленных в формуле изобретения. Тот лишь факт, что некоторые признаки упомянуты во взаимно различающихся зависимых пунктах формулы изобретения, не означает невозможности применения комбинации упомянутых признаков с выгодой. Никакие ссылочные позиции в формуле изобретения нельзя считать ограничивающими объем изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Система (100, 200) для обработки биологической пробы (S), являющейся биопсийной, содержащая прободержатель (110, 210) и по меньшей мере один дополнительный компонент (120, 130, 150), причем прободержатель содержит трубчатый элемент (111, 211), при этом трубчатый элемент (111, 211) содержит стенку, которая состоит по меньшей мере частично из прозрачного материала, и каждый из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента (120, 130, 150) имеет направляющую (123, 132, 232, 152), которая может соединяться с по меньшей мере частью трубчатого элемента (111, 211) прободержателя (110, 210), отличающаяся тем, что трубчатый элемент (111, 211) содержит область, где стенка является проницаемой для реагентов.

2. Система (100, 200) по п. 1, отличающаяся тем, что трубчатый элемент (111, 211) имеет внутренний диаметр (D), составляющий в диапазоне от 0,2 до 2 мм.

3. Система (100, 200) по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что трубчатый элемент (111) состоит по меньшей мере частично из мембраны, в частности пористой полимерной мембраны, и/или тем, что трубчатый элемент (211) содержит жидкостные каналы, по которым возможен доступ к пробе (S) в трубчатом элементе (211).

4. Система (100, 200) по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что

- по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является устройством (120) переноса для перенесения пробы (S) из экстракционного устройства (1), являющегося толстой иглой, в прободержатель (110), при этом упомянутое устройство переноса содержит канал (122) переноса с первым концом (123), к которому можно присоединять прободержатель (110), и со вторым концом (124), к которому можно присоединять экстракционное устройство (1); или

- упомянутая система включает в себя экстракционное устройство (1) для взятия пробы (S) из субъекта, и по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является устройством (120) переноса для перенесения пробы (S) из экстракционного устройства (1), являющегося толстой иглой, в прободержатель (110), причем упомянутое устройство переноса содержит канал (122) переноса с первым концом (123), к которому можно присоединять прободержатель (110), и со вторым концом (124), к которому можно присоединять экстракционное устройство (1); и/или

- по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является экстракционным устройством (150) для взятия пробы (S) из субъекта, причем упомянутое экстракционное устройство имеет направляющую (152) для размещения прободержателя (110) так, что взятая проба принимается прободержателем; и/или

- по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является контейнером (130) с направляющей (132, 232) для сменного или постоянного размещения прободержателя (110).

5. Система (100, 200) по п. 4, отличающаяся тем, что направляющая (123, 132, 232, 152) обеспечивает закрытое соединение устройства (120) переноса с прободержателем (110, 210).

6. Система (100, 200) по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что она содержит оптическое устройство (140) для формирования изображений пробы (S) в прободержателе (110).

7. Система (100, 200) по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что по меньшей мере

один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является контейнером (130) с направляющей (132, 232) для сменного или постоянного размещения прободержателя (110), и тем, что прободержатель (110) может размещаться или
 5 размещен с возможностью поворота в контейнере (130), и/или тем, что прободержатель (110) является подвижным в осевом направлении (А) внутри контейнера (130).

8. Система (100, 200) по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является контейнером (130) с направляющей (132, 232) для сменного или постоянного размещения прободержателя (110), и тем, что направляющая (132, 232) контейнера (130, 230)
 10 ограничивает полость для по меньшей мере частичного заполнения текучей средой и для приема прободержателя (110, 210) для его погружения в текучую среду.

9. Система (100) по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является контейнером (130) с направляющей (132, 232) для сменного или постоянного размещения
 15 прободержателя (110), и тем, что контейнер (130) содержит подложку (131) с направляющей (132), которая ограничивает канал, имеющий форму трубчатого элемента (111) прободержателя (110).

10. Система (100, 200) по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из упомянутого по меньшей мере одного дополнительного компонента является
 20 контейнером (130) с направляющей (132, 232) для сменного или постоянного размещения прободержателя (110), и тем, что контейнер (130) содержит жидкостную систему (133, 134, 135, 233, 234, 235) для управления потоком текучей среды вокруг трубчатого элемента (111, 211) прободержателя (110, 210).

11. Система (100, 200) по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что область стенки
 25 трубчатого элемента (111, 211), которая является проницаемой для реагентов, содержит множество отверстий или пор.

12. Система (100, 200) по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что стенки трубчатого элемента (111, 211) изготовлены из мембранного материала, который
 оптически прозрачен.

13. Способ обработки биологической пробы (S), являющейся биопсийной, включающий следующие этапы:

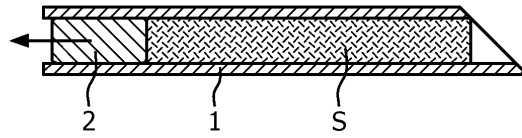
- переносят пробу в прободержатель (110, 210), содержащий трубчатый элемент (111, 211) со стенкой, которая является по меньшей мере локально прозрачной и содержит область, где стенка является проницаемой для реагентов, причем трубчатый элемент
 35 (111, 211) состоит по меньшей мере частично из прозрачного материала;
 - подвергают прободержатель (110, 210) воздействию по меньшей мере одного реагента, который растворен в растворе, так, чтобы реагент мог достигнуть пробы (S) в трубчатом элементе (111, 211).

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он дополнительно содержит по меньшей мере
 40 один из следующих этапов:

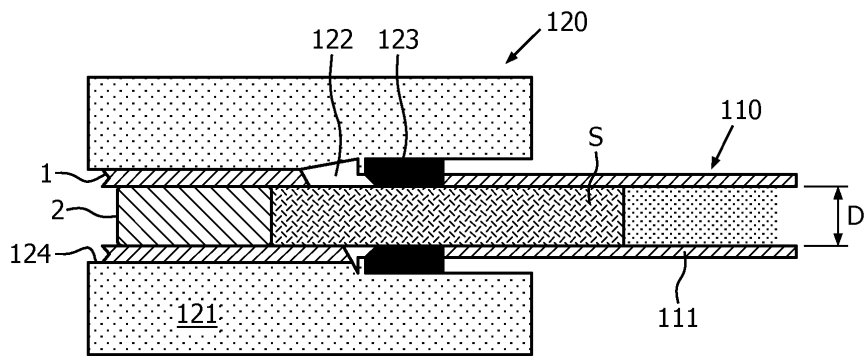
- оптически исследуют пробу (S) в прободержателе (110);
 - извлекают представляющую интерес область (ROI) пробы (S) из прободержателя (110).

15. Способ по п. 13 или 14, отличающийся тем, что реагенты содержат фиксирующий
 45 реагент, пермеабилизирующий реагент, промывочный реагент, антигасящий реагент и/или окрашивающий реагент.

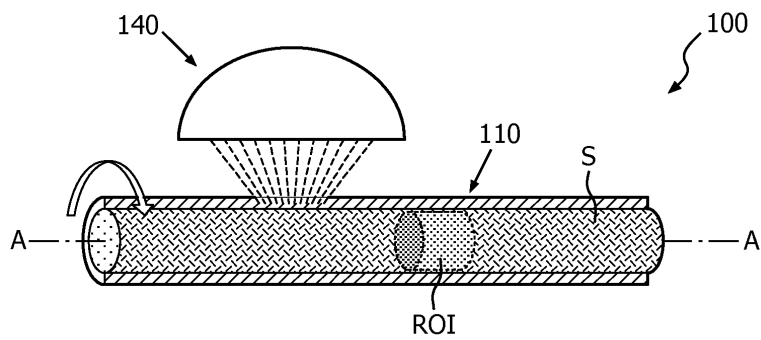
1



ФИГ. 1

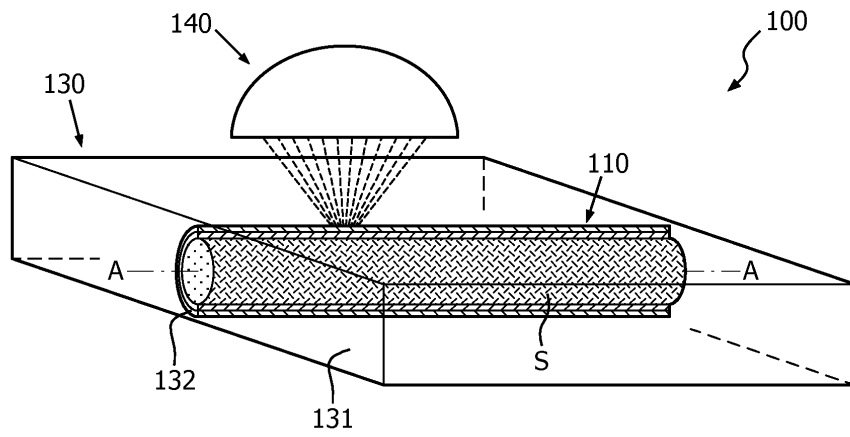


ФИГ. 2

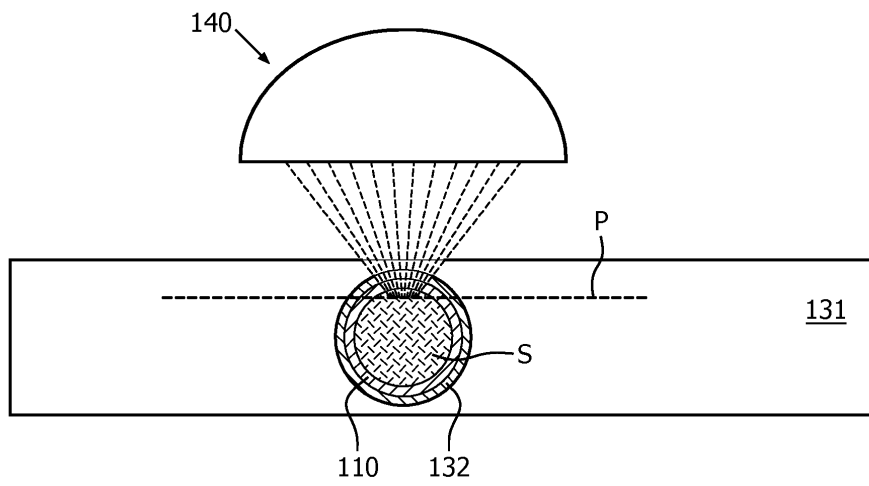


ФИГ. 3

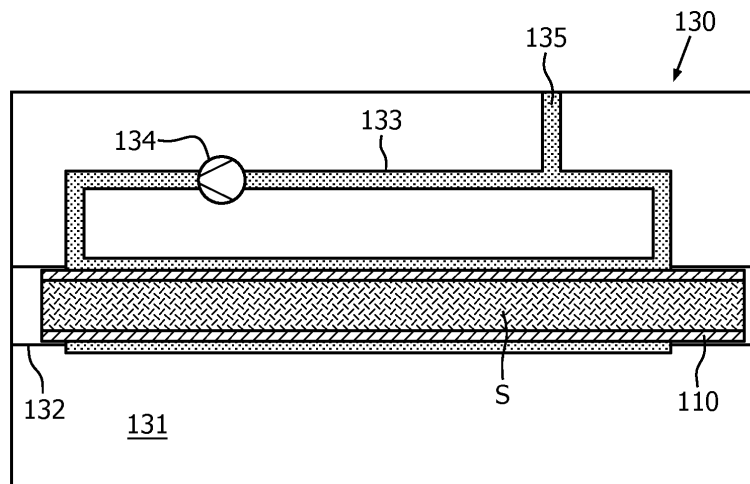
2



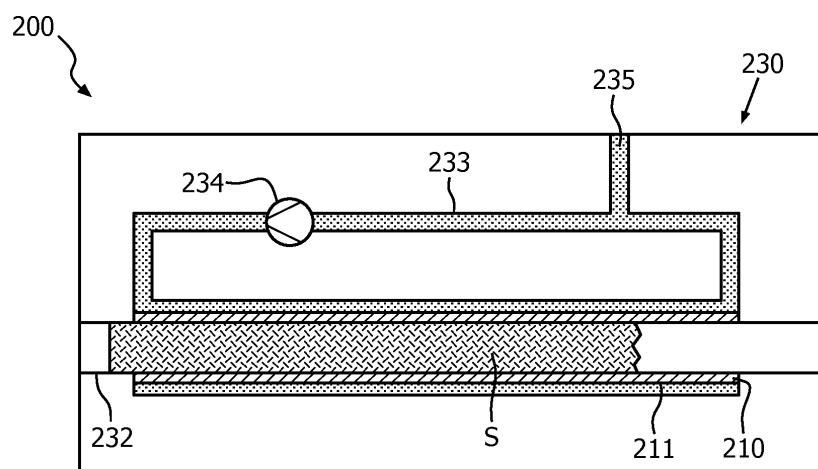
ФИГ. 4



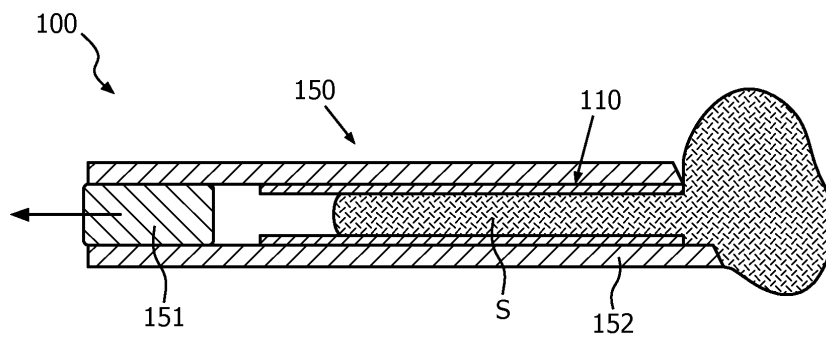
ФИГ. 5



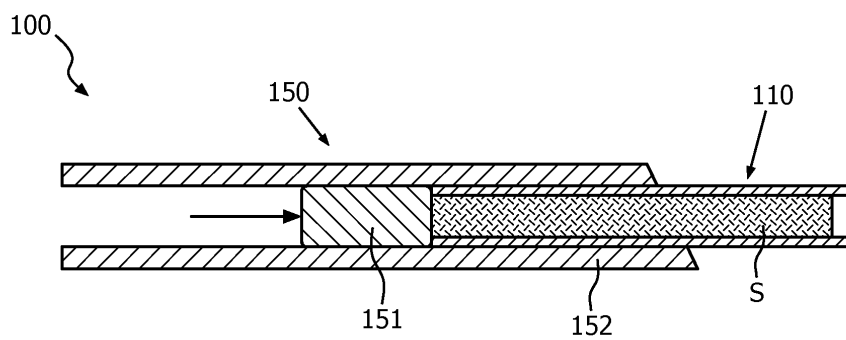
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9